

11281  
44 1

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE POSGRADO**

**CORRELACIÓN DE LA ACTIVIDAD ELECTROENCEFALOGRÁFICA  
ICTAL DE PROFUNDIDAD CON LOS HALLAZGOS  
HISTOPATOLÓGICOS EN PACIENTES CON EPILEPSIA DEL  
LÓBULO TEMPORAL**

**TESIS QUE PRESENTA  
ANA LUISA VELASCO MONROY**

**PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTOR EN  
CIENCIAS BIOMEDICAS (NEUROCIENCIAS)**

**COMITÉ TUTORIAL:**

**MARCOS VELASCO  
MIGUEL LUJAN  
RAFAEL SALIN**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la  
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el  
contenido de mi trabajo recepcional.  
NOMBRE: ANA LUISA VELASCO MONROY  
FECHA: 25-04-05  
FIRMA: Rafael Salin Velasco

2003

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



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.

**ESTA TESIS SE REALIZO EN:**

**UNIDAD DE INVESTIGACION MEDICA EN NEUROFISIOLOGIA,  
COORDINACION DE INVESTIGACION MEDICA  
CENTRO MEDICO NACIONAL, IMSS; UNIDAD DE NEUROCIRUGIA  
FUNCIONAL, HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S.S.**

**Y**

**DEPARTAMENTO  
DE NEUROLOGIA, REED NEUROLOGICAL RESEARCH CENTER Y BRAIN  
RESEARCH INSTITUTE, UNIVERSIDAD DE CALIFORNIA, LOS ANGELES**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## **AGRADECIMIENTOS**

**A Mauricio, Ana Paula y Marcos**

*Por su cariño, comprensión y tiempo sacrificado*

**A mis padres y hermanos**

*Por su ayuda y apoyo durante mi trayectoria profesional*

**Al Dr. Marcos Velasco**

*Por ser mi guía no solo en esta tesis doctoral sino en mi vida científica*

**A Charles Wilson PhD**

*Por su invaluable ayuda durante toda esta investigación*

**Al Dr. Jerome Engel Jr. Jefe de la Clínica de Cirugía de Epilepsia del Reed Neurological Research Center y al Dr. Francisco Velasco, Jefe de la Unidad de Neurología y Neurocirugía del Hospital General de México, O.D.**

*Por su apoyo incondicional a este estudio.*

**Un especial agradecimiento al Dr. Thomas Babb por los estudios neuropatológicos, Dr. Fiacro Jiménez por su asesoría en los aspectos neuroquirúrgicos**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESUMEN

El presente trabajo se llevó a cabo en 53 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal refractaria a tratamiento médico incluidos en el protocolo de electrodos profundos para detección del foco epiléptico. Se registraron un total de 449 crisis por medio de monitoreo video/EEG digital las cuales fueron analizadas con los siguientes objetivos: primero, investigar el patrón electroencefalográfico del inicio ictal y sus características asociadas: patrones morfológicos y velocidad de propagación de la actividad epiléptica, así como su localización local vs. regional. Segundo, efectuar un conteo celular de las neuronas piramidales del hipocampo así como las granulares y del giro dentado para determinar el grado de pérdida neuronal en las distintas regiones de la formación hipocampal. Tercero, correlacionar el tipo de inicio ictal EEG con el resultado quirúrgico a largo plazo de la lobectomía para conocer si hay alguna relación con el pronóstico postquirúrgico del paciente.

Los resultados muestran dos tipos de patrones EEG de inicio ictal con las siguientes características: 1. El patrón más frecuente (66%) fue el de inicio hipersincrónico, caracterizado por espigas de alto voltaje de baja frecuencia (menor de 2 Hz), rítmicas y con una duración mayor a 5 seg.. Este patrón tuvo un inicio focal que no se propagó a otras estructuras vecinas o contralaterales y cuando lo hizo fue después de muchos segundos (promedio de 54.4 segundos +/- 6) y 2. otro patrón menos frecuente (34%) fue el inicio desincronizado, caracterizado por bajo voltaje y alta frecuencia (mayor a 10 Hz) el cual tuvo un inicio regional con tiempo de propagación contralateral más corto (promedio de 30 segundos +/- 6). La correlación con los datos de conteo celular mostró que el 100% de los pacientes con inicio hipersincrónico mostraron esclerosis hipocampal con una pérdida neuronal de más del 40 % mientras que sólo el 42.9% de los pacientes con inicio desincronizado mostró esclerosis hipocampal ( $p < 0.005$ ). En cuanto al pronóstico del paciente postoperado de lobectomía temporal, el inicio hipersincrónico con mayor tiempo de propagación es el que muestra un 94.3% de curación (sin crisis y sin medicamentos anticonvulsivos) vs. un 11.1% de cura en los casos con inicio desincronizado y menor tiempo de propagación.

La correlación por un lado entre un patrón EEG hipersincrónico, una mayor despoblación neuronal y un buen resultado de la lobectomía temporal y, por el otro, entre un patrón desincronizado, una menor muerte neuronal y un mal resultado de la lobectomía temporal sugiere que en la fisiopatología de la epilepsia del lóbulo temporal intervienen por lo menos dos factores diferentes: un factor estructural intrínseco del hipocampo que incluye una muerte neuronal y una reorganización anatómica y sináptica. Y otro factor posiblemente extrahipocámpico (entorrinal, del polo y de la convexidad del lóbulo temporal) cuyos impulsos epileptógenos mediados por la vía perforante converjan sobre un hipocampo estructuralmente normal.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## ABSTRACT

This work was performed in 53 patients with mesial temporal lobe epilepsy in whom there was no response to antiepileptic medication and therefore underwent diagnostic monitoring with depth electrodes to be able to detect the epileptic focus. A total of 449 seizures were recorded by means of digital video EEG monitoring. They were analyzed with the following purposes: first, to investigate the EEG onset pattern and its associated characteristics (morphologic patterns, time to spread to other structures, as well as its local vs. regional locations). Second, to count the number of hippocampal pyramidal cells as well as granular cells of the dentate gyrus to determine the amount of cell loss in the different regions of the hippocampal formation. Third, to correlate the type of EEG ictal onset pattern with the surgical outcome of the lobectomy to know if there is a relationship with the patient's surgical prognosis.

The results show two types of EEG ictal onset patterns with the following features: 1. The most frequent (66%) type was the hypersynchronous onset characterized by high voltage, low frequency (<2 Hz), rhythmic spikes, with a duration at least of 5 seconds. This pattern had a focal onset that did not propagate to other neighboring or contralateral structures and, when it did propagate, it took a long time (54.4 seconds +/-6). 2. the other less frequent pattern (34%) was de desynchronized one. It was characterized by low voltage, high frequency (> 10 Hz.) which had a regional onset and propagated more easily and rapidly to contralateral structures (30 seconds +/-6). The correlation with the cellular counting demonstrated that 100% of the patients with hypersynchronous onset had hippocampal sclerosis with a neuronal loss greater than 40% while only 42.9% of the patients with desynchronized onset had hippocampal sclerosis ( $p < 0.005$ ). As to the patients' outcome of the anterior temporal lobectomy, those with hypersynchronous onset and longer propagation time were seizure free with no anticonvulsive medication (94.3%) vs. 11.1% of seizure free outcome without medication in those patients with desynchronized onset and shorter propagation time.

The correlation between the hypersynchronous EEG pattern, a greater cell loss and good surgical outcome of the anterior temporal lobectomy and on the other hand the correlation between the desynchronized pattern, less cell loss and bad surgical outcome suggest that there are at least two factors that intervene in the physiopathology of temporal lobe epilepsy: an intrinsic hippocampal structure factor that includes neuronal loss and a anatomic and synaptic reorganization. And another probably extrahippocampal factor (entorhinal cortex or temporal cortex) whose epileptogenic impulses mediated by the perforant pathway, convey on a normal hippocampal structure.

## INDICE

	Resumen	4
	Abstract	5
1.	Introducción	8
1.1	Epilepsia: definición	8
1.2	Epilepsia: clasificación	9
1.3	Crisis parciales complejas del lóbulo temporal: epilepsia mesial temporal	9
1.4	Epidemiología	10
1.5	Diagnóstico	10
1.5.1	Estudios no invasivos	10
1.5.1.1	Historia Clínica	10
1.5.1.2	Patrón de crisis	11
1.5.1.3	Exploración física y neurológica	11
1.5.1.4	Pruebas neuropsicológicas	12
1.5.1.5	Electroencefalograma de superficie	12
1.5.1.6	Estudios de imagen	13
1.5.2	Estudios invasivos	16
1.5.2.1	Monitoreo EEG continuo con electrodos intracraneales	17
1.5.2.2	Alteraciones epileptiforme EEG	19
1.6	Lobectomía temporal anterior	22
1.6.1	Resultados de la cirugía	23
1.7	Papel del hipocampo en la epilepsia mesial temporal	24
1.8	Anatomía e histología de la formación hipocampal	24
1.8.1	Estructura del hipocampo	28
1.8.2	Estructura del giro dentado	30
1.8.3	Tipos de neuronas de la formación hipocampal	32
1.8.4	Neuronas principales	32
1.8.5	Otras neuronas excitadoras	33
1.8.6	Interneuronas	33
1.8.7	Conexiones del hipocampo	35
1.8.8	Vías aferentes	35
1.8.9	Vías eferentes	37
1.8.10	Conexiones del giro dentado	37
1.9	Características fisiológicas de las células hipocampales	38
1.10	Características bioquímicas de las células hipocampales	40
1.10.1	Neurotransmisores excitadores	40
1.10.2	Neurotransmisores inhibidores	42
1.11	Cambios histopatológicos	43
1.11.1	Tipos de neuronas vulnerables al daño	45
1.11.2	Reorganización del hipocampo epiléptico	47
1.11.3	Participación de las células gliales	49
1.11.4	Vías de propagación de las crisis	50
2.	Protocolo	
2.1	Planteamiento del problema	

<p style="text-align: center;">TESIS CON FALLA DE ORIGEN</p>
--

2.2	Metas específicas e hipótesis	52
2.3	Objetivos	53
2.4	Universo de trabajo	53
2.5	Criterios de selección de pacientes	53
2.6	Métodos	54
2.6.1	Electrodos profundos y de registro	55
2.6.2	Análisis de la morfología de los patrones de inicio ictales	56
2.6.3	Análisis del comportamiento electroencefalográfico de los patrones de inicio ictal	56
2.6.4	Medición Histopatológica	57
2.6.5	Seguimiento postoperatorio de los pacientes	57
2.6.6	Análisis de datos	58
3.	Resultados	58
4.	Discusión	62
5.	Conclusión	67
6.	Bibliografía	68



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 EPILEPSIA: DEFINICION

La palabra epilepsia deriva del griego *epilepsia* ("ser poseído" o "ser atacado"). Este término se deriva de la idea de que las enfermedades representaban ataques de los dioses o espíritus malignos generalmente como una forma de castigo. Aproximadamente 400 AC, Hipócrates fue el primero en considerar a la epilepsia como una enfermedad del cerebro que debía de ser tratada con dietas y medicamentos, no con conjuros o fórmulas religiosas. (Glaser, 1993)

Los términos "desorden convulsivo" y "crisis convulsivas o cerebrales" se utilizan como sinónimos de epilepsia. Todos estos términos se refieren a episodios recurrentes y paroxísticos de disfunción cerebral manifestados como alteraciones estereotipadas del comportamiento. Hughlings Jackson (Williamson et al., 1997) estableció el importante concepto de que existen diferentes categorías de crisis, cada una con su propia fisiología y semiología. Su explicación de los "estados de ensueño" y "crisis uncinadas" como crisis parciales que se originan de áreas pequeñas dentro de la corteza cerebral, se aproxima a lo que hoy en día se conoce como crisis parciales complejas. Asimismo identificó las crisis parciales motoras (crisis Jacksonianas), así como el área de la corteza cerebral responsable, deduciendo que existe una representación cortical del control de los movimientos voluntarios. Jackson estableció el enfoque científico al estudio de la epilepsia.

La epilepsia conforma un grupo de condiciones neurológicas cuya característica común y fundamental es la recurrencia de crisis epilépticas. Las crisis epilépticas representan la manifestación clínica (síntomas y signos) que resultan del disparo anormal, excesivo, sincrónico de las neuronas. Dicha actividad paroxística anormal generalmente es intermitente y autolimitada.

Existen dos elementos neurofisiológicos esenciales que representan el efecto neto de muchos procesos complejos e interactivos. El primero es la anomalía en la excitabilidad neuronal que proviene de los mecanismos que afectan la despolarización y repolarización neuronal. El segundo es un defecto en la red, el cual deriva de los mecanismos subyacentes al desarrollo aberrante de la integración neuronal, sincronización anormal de la población neuronal y de la propagación de la descarga epiléptica dentro de las vías neurales. Ambas alteraciones pueden estar presentes antes de que inicie la crisis epiléptica.

## **1.2 EPILEPSIA: CLASIFICACION**

Dentro de la clasificación de la Liga Internacional en Contra de la Epilepsia (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989) hay dos grandes grupos de crisis: las generalizadas y las parciales (focales o locales). Como su nombre lo indica, las crisis generalizadas involucran a toda la corteza cerebral mientras que las crisis parciales se inician en áreas corticales limitadas (ejemplo: crisis parciales motoras se originan en el área motora primaria, las crisis sensoriales simples se originan en el área sensorial primaria, las visuales simples en el área visual occipital, etc.) .

Parte de la diversidad que caracteriza la expresión clínica de las crisis epilépticas deriva del hecho de que diferentes áreas cerebrales son responsables de diferentes aspectos de la fenomenología de la epilepsia (Engel, 1993a). La zona irritativa es el área de corteza que genera las espigas interictales que se observan en el electroencefalograma. Esta zona está generalmente relacionada pero no es idéntica a la zona de inicio ictal, que es el área cortical que inicia las crisis epilépticas. La lesión epileptogénica es el sustrato patológico de la epilepsia. En la actualidad se puede identificar generalmente dicha lesión con estudios de imagen por resonancia magnética aunque el EEG sigue siendo indispensable para demostrar el carácter epileptogénico de la misma. El área sintomática es la porción del cerebro responsable de producir los primeros signos o síntomas.

## **1.3 CRISIS PARCIALES COMPLEJAS DEL LÓBULO TEMPORAL: EPILEPSIA MESIAL TEMPORAL**

En 1970 la Comisión de Clasificación y Terminología de la Liga Internacional en contra de la Epilepsia presentó un esquema para la clasificación de crisis epilépticas en el cual el término de crisis parciales con sintomatología compleja fue introducido (Gastaut, 1970). Este término se utilizó para denotar las crisis descritas casi un siglo antes por Hughlings Jackson. En 1937, Gibbs et al. propusieron el término de crisis psicomotoras. La escuela de Montreal, basada en registros intracerebrales y cirugía para el tratamiento de la epilepsia, demostró claramente la relación entre crisis psicomotoras y patología del lóbulo temporal, cambiando el término a crisis del lóbulo temporal (Jasper y Kershman, 1941).

La epilepsia mesial temporal es la única epilepsia sintomática localizada que califica como síndrome. Este síndrome incorpora las características clínicas de las crisis, antecedentes familiares, personales patológicos, hallazgos electroencefalográficos y de imagen que definen una entidad identificable con una patología predecible: la esclerosis hipocámpal (Scheibel, 1980). Actualmente se reconoce que la mayoría de crisis del lóbulo temporal inician en el hipocampo (Williamson et al., 1987; Wiesser et al., 1993; Velasco et al., 2000). Las crisis del lóbulo temporal que inician fuera de la porción mesial del lóbulo temporal se

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

conocen como crisis del lóbulo temporal lateral o neocorticales (Walczac, 1995) son poco frecuentes y no son tema de este trabajo de tesis.

## 1.4 EPIDEMIOLOGIA

Casi todos los estudios estiman que aproximadamente 60% de la población adulta con epilepsia y 45% de la población infantil con epilepsia tiene crisis parciales. (Gastaut et al., 1975; Cavuzzuti, 1980; Keranen et al., 1988; Cowan et al., 1989; Cornaggia et al., 1990; Herodes et al., 2001). El estudio de Rochester (Hauser et al., 1975) reporta que las crisis parciales complejas constituyen el tipo de crisis más frecuente conformando el 42% de todas las crisis parciales. Se ha intentado hacer una subclasificación de las crisis parciales con mayor precisión, para poder conocer la frecuencia de la epilepsia mesial temporal pero sólo se puede lograr una estimación. Esto se debe a que generalmente es en los centros de cirugía de epilepsia en donde a los pacientes se les estudia a fondo para llegar a un diagnóstico topográfico con fines quirúrgicos por lo que no se puede evitar el sesgo en la referencia de los pacientes. En nuestra Clínica de Cirugía de Epilepsia del Hospital General de México, O.D. los pacientes con crisis parciales complejas del lóbulo temporal son los más frecuentes y constituyen el 70% de los pacientes referidos. Dicha cifra coincide con otros centros de cirugía de epilepsia (Wieser et al., 1993 y Williamson et al., 1993a).

## 1.5 DIAGNOSTICO

Como toda enfermedad, el diagnóstico de la epilepsia del lóbulo temporal debe seguir un esquema de estudio muy cuidadoso y predeterminado (Velasco et al., 2000). Su estudio es progresivo iniciando con los estudios no invasivos. Se denominan así ya que no se "invade" al paciente, es decir, se efectúan sin tener que intervenir al paciente. Aquí se incluyen la historia clínica, la semiología de las crisis, el electroencefalograma de superficie, los estudios de neuroimagen. El objetivo de los estudios no invasivos es contestar dos preguntas: 1. si las crisis parciales complejas se inician o no en el lóbulo temporal y 2. si inician en el lóbulo temporal su lateralidad ya sea derecha o izquierda. Una vez contestadas estas preguntas, pasamos a los estudios invasivos que implican la intervención quirúrgica del paciente para colocación de electrodos intracraneales con dos propósitos: 1. conocer la zona de inicio ictal y 2. estudiar si esta zona abarca áreas elocuentes, es decir, áreas con funciones mentales específicas (ver más adelante).

### 1.5.1 ESTUDIOS NO INVASIVOS

#### 1.5.1.1 HISTORIA CLINICA

La historia familiar incluye un alta incidencia de epilepsia y en particular una alta incidencia de crisis febriles. Incluso los pacientes con epilepsia mesial

<p style="text-align: center;">TESIS CON FALLA DE ORIGEN</p>
--

temporal tienen frecuentemente una historia de crisis febriles en la infancia (convulsiones durante un periodo febril asociado a una enfermedad no neurológica). Aunque existe evidencia de que las crisis prolongadas producen daño hipocampal similar a la llamada esclerosis hipocampal, aún existe controversia de si las convulsiones febriles son realmente la causa para el desarrollo de la epileptogénesis del lóbulo temporal mesial o si simplemente reflejan una susceptibilidad anormal a las crisis epilépticas (Gloor, 1991).

#### 1.5.1.2 PATRON DE CRISIS

La epilepsia mesial temporal tiene una semiología clínica característica, es decir, un conjunto de síntomas con una secuencia temporal específica (Delgado Escueta y Walsh, 1985; Quesney, 1986; Velasco et al., 2000). El síntoma inicial se denomina aura y está caracterizada por sensaciones viscerales (epigástrica ascendente, vacío epigástrico), sensación de angustia o ambas (Velasco et al., 1995). Esta es el aura clásica aunque puede haber otros fenómenos asociados como son el *deja vu*, *jamaís vu*, ilusiones complejas, alucinaciones multimodales. Recordemos estas últimas deben de ser corroboradas pues pueden ser un dato de origen extratemporal. Esto es seguido de arresto conductual (mirada fija, alto total a actividad motriz o intelectual que se está ejecutando). Aparecen los automatismos oralimentarios (chupeteo, masticación), automatismos de búsqueda con las manos (así como otros movimientos estereotipados como son el aplaudir, desvestirse, frotarse las manos, rascarse). Puede ser seguida con automatismos de búsqueda con la mirada, deambulación. Existe también postura distónica y desviación de la cabeza y mirada en algunos pacientes, sin embargo, a menos que sean el síntoma inicial de la crisis, no tienen valor de lateralización y probablemente reflejen la propagación hacia la región frontal de las crisis epilépticas (Kotagal et al., 1989). La afasia es un signo difícil de valorar, sin embargo, si ésta ocurre durante el aura, cuando el paciente está aún conciente y posteriormente puede describirla, es un signo importante de focalización en el hemisferio dominante. El periodo postictal (posterior a la crisis) es generalmente prolongado, (horas de duración), acompañado de somnolencia, desorientación y existe amnesia postictal. Cuando la crisis tiene estos síntomas, con la secuencia explicada, se clasifica como parcial compleja tipo I de acuerdo a Delgado Escueta (1985) y correlaciona con un origen en la porción mesial del lóbulo temporal. La crisis puede ser o no secundariamente tónico clónico generalizada. Este factor no influye negativamente en el pronóstico quirúrgico del paciente (Velasco et al., 2000).

La distribución diaria de las crisis no es específica y su frecuencia puede variar desde unas cuantas al mes hasta varias a la semana. Se describen que hay factores exacerbantes como la privación del sueño, stress y menstruación.

#### 1.5.1.3 EXPLORACIÓN FÍSICA Y NEUROLOGICA

Generalmente no presenta alteraciones específicas. Se pueden detectar únicamente en algunas ocasiones las alteraciones de memoria reciente y agresividad.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

#### 1.5.1.4 PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS

Estas pruebas están encaminadas a tratar de determinar si existen alteraciones de memoria reciente y si éstas tienen un componente verbal o no verbal. Clásicamente se considera que la memoria verbal es procesada por el hipocampo izquierdo o dominante y la memoria no verbal por el derecho o no dominante. Nosotros utilizamos la prueba de memoria y aprendizaje de palabras de A. Rey, prueba de atención y aprendizaje de Molino de Bezares, subtest de dígitos, subtest de reproducción visual y subtest de memoria lógica (Deutsch, 1995). Dichas pruebas las aplica un neuropsicólogo antes de implantar los electrodos con dos finalidades. La primera es conocer si existe alguna lateralidad de las alteraciones en la memoria y la segunda es compararlas con exámenes subsecuentes efectuados a los 3 y seis meses así como al año posterior a haber efectuado la lobectomía temporal.

#### 1.5.1.5 ELECTROENCEFALOGRAMA DE SUPERFICIE

La base diagnóstica de las crisis parciales complejas del lóbulo temporal es eminentemente clínica. Sin embargo, existen estudios de gabinete de gran utilidad para apoyar o hacer diagnóstico diferencial con otros tipos de crisis. El electroencefalograma de superficie es el más importante aunque debemos recordar que tiene sus limitaciones diagnósticas. Los registros EEG de rutina son frecuentemente normales o muestran datos inespecíficos. En ocasiones es necesario monitorear al paciente por largos periodos de tiempo, utilizar métodos especiales de activación como son la hiperventilación, la privación del sueño, suspensión de medicamentos anticonvulsivos para aumentar la probabilidad de detección de eventos ictales (crisis epilépticas) o interictales (periodo entre crisis epilépticas).

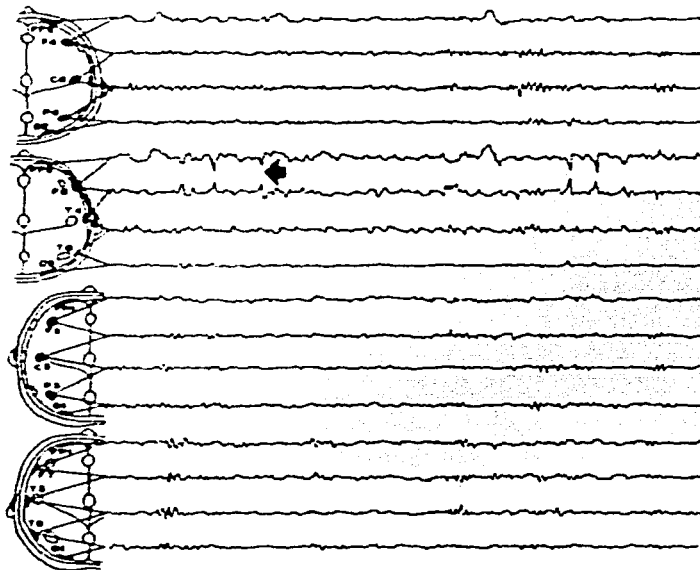
Recordemos que las anomalías EEG interictales no necesariamente reflejan la región de inicio ictal, sino la zona irritativa que genera los elementos EEG anormales interictales. Estas alteraciones consisten en (Engel, 1993a; Mikati y Holmes, 1993; Williamson et al., 1993b; Velasco et al., 2000):

- espigas, ondas agudas generalmente localizadas en las derivaciones temporales anteriores, con o sin polaridad reversa (Figura 1)
- actividad lenta focal intermitente o continua
- en un tercio de los pacientes se observa sincronía bilateral secundaria

Los registros ictales generalmente muestran una actividad theta aguda, rítmica, máxima en los electrodos temporales sobre el lado de origen de la crisis. Sin embargo, el registro de los eventos ictales con electrodos de superficie tiene

muchas limitaciones inherentes al registro, es decir, se contamina con artificios derivados de la actividad muscular y sudoración que presenta el paciente durante la crisis enmascarando así los elementos EEG epileptiformes. En cuanto al registro postictal (posterior al evento epiléptico), la actividad lenta unilateral es considerada un dato de lateralización por algunos autores (Williamson et al., 1993b).

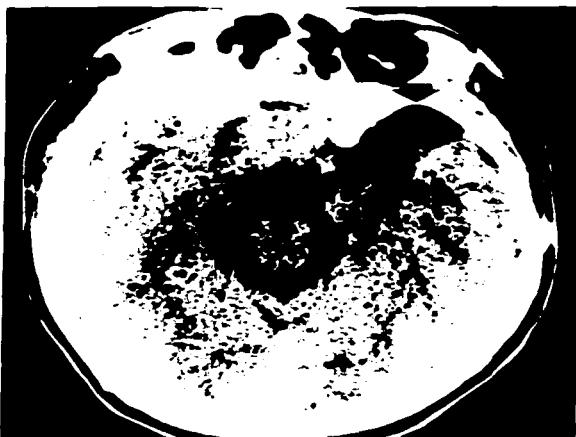
**Figura 1. Electroencefalograma de superficie del paciente KG71. El registro está tomado en montaje parasagital lateral. Se observan espigas focales negativas con polaridad reversa en la región fronto-temporal derecha (F8 indicado con flecha).**



#### 1.5.1.6 ESTUDIOS DE IMAGEN

La tomografía axial computada (Figura 2) ha caído en desuso en el diagnóstico de la epilepsia mesial del lóbulo temporal por su poca sensibilidad para el estudio de la esclerosis hipocampal.

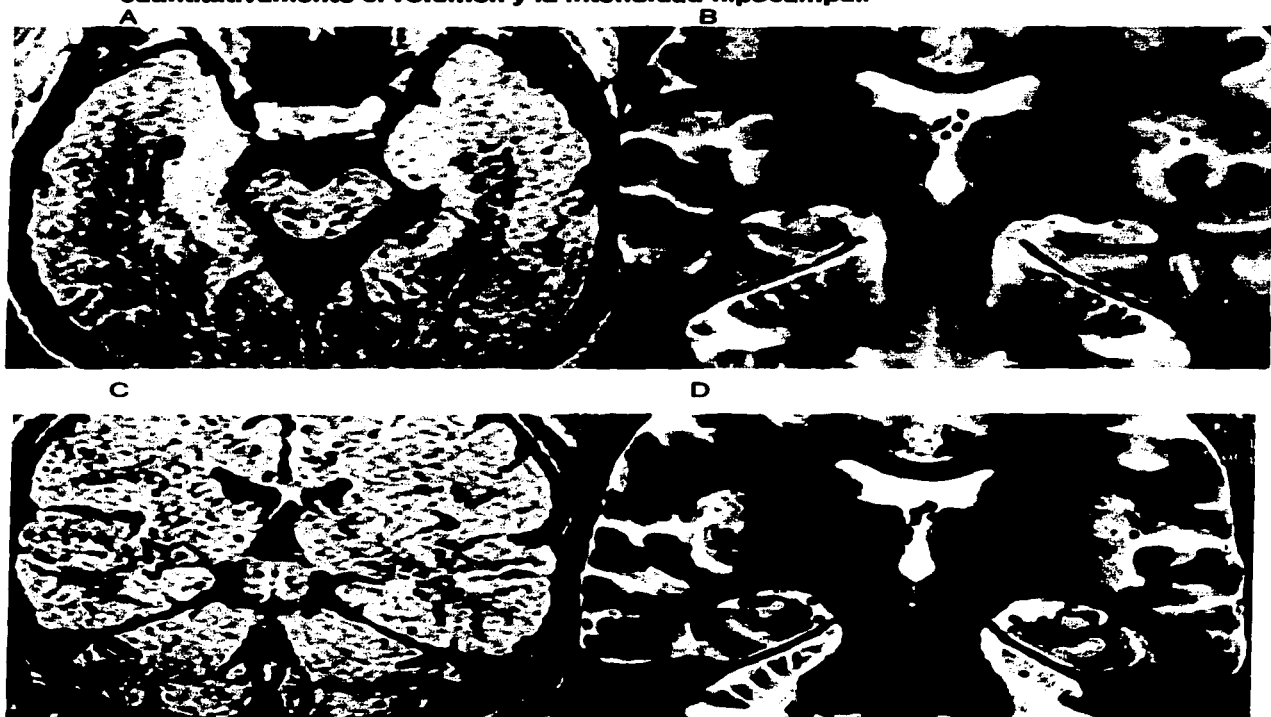
**Figura 2. Tomografía axial computada del paciente KG25. Se muestra un corte axial en el que se observa imagen compatible con un quiste subaracnoideo en la punta del lóbulo temporal izquierdo. En este paciente este dato no fue concordante con los hallazgos EEG de superficie el cual mostró espigas temporales derechas, ni con los registros efectuados con electrodos hipocampales bilaterales los cuales demostraron que la zona de inicio ictal se encontraba en el hipocampo anterior derecho. Después de efectuar una lobectomía anterior derecha hace 5 años, el paciente tuvo un excelente resultado quirúrgico con desaparición de las crisis parciales complejas secundariamente generalizadas. Lleva 4 años sin tomar medicamentos anticonvulsivos.**



La imagen por resonancia magnética de cráneo con orientación, proyección, cortes y densidad de protones para epilepsia de lóbulo temporal tiene una alta sensibilidad para detectar lesiones potencialmente epileptogénicas incluyendo la esclerosis hipocampal. Nosotros hemos diseñado un protocolo de estudio (Figura 3) utilizando la línea clival como referencia efectuando los cortes de IRM perpendiculares a ésta. Se toman secuencias T1, T2, así como FLAIR (fluid attenuation inversion recovery) en cortes coronales, sagitales y axiales. Se efectúa además volumetría así como espectroscopía para evaluar cuantitativamente tanto la atrofia como la hiperintensidad hipocampal (Velasco et al., 2000). Debemos recordar que un estudio de resonancia magnética que muestre datos de esclerosis hipocampal no es diagnóstica del sitio de inicio de las crisis, debe de ser concordante con la clínica y el EEG. Asimismo, una resonancia magnética normal, no excluye una esclerosis mesial y mucho menos que ahí se inicien las crisis.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Figura 3. Estudio de resonancia magnética de cráneo simple del paciente KG79. A. Corte axial en T1 mostrando asimetría hipocampal por disminución en el volumen del hipocampo izquierdo en toda su extensión. B. Corte coronal en T2 efectuado a nivel de los núcleos rojos en donde se observa la porción anterior de ambos hipocampos mostrando asimetría a expensas de disminución de volumen en el hipocampo izquierdo. C. Corte coronal a nivel de la fosa interpeduncular usando la técnica de FLAIR (fluid attenuation inversion recovery) que pone de manifiesto la hiperintensidad del hipocampo. D. Corte coronal en T2 a nivel de los núcleos rojos en los cuales se efectúa volumetría y espectroscopía para evaluar cuantitativamente el volumen y la intensidad hipocampal.**



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



### 1.5.2 ESTUDIOS INVASIVOS

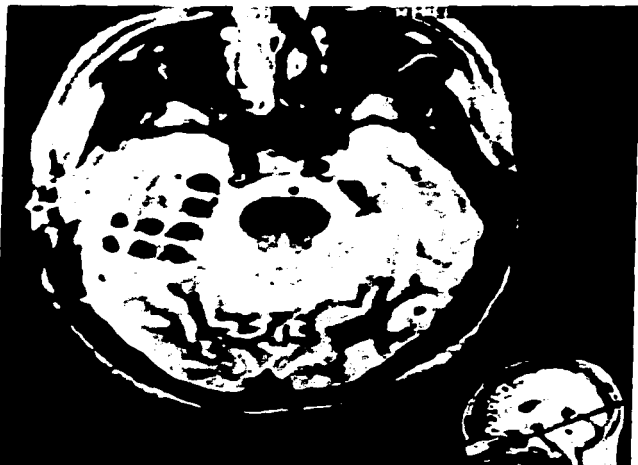
El objetivo de los estudios no invasivos es poder diagnosticar si en efecto, la epilepsia: 1. se origina en el lóbulo temporal y 2. si éste es el derecho o el izquierdo. En algunos pacientes los resultados son muy satisfactorios (ej.: crisis parcial compleja tipo I de acuerdo a la clasificación de Delgado Escudeta, sin afasia, EEG de superficie seriados que muestren actividad epiléptica unilateral temporal derecha, IRM con esclerosis mesial derecha). Estos pacientes son candidatos a lobectomía temporal sin otro estudio invasivo. Sin embargo, pocos pacientes cumplen tan claramente con esta concordancia en sus estudios quedando duda de la localización del probable foco epiléptico. Por ejemplo, un paciente con EEGs seriados que señalen un foco izquierdo con esclerosis mesial derecha de acuerdo a la IRM. También en aquellos pacientes con EEG seriados que muestran actividad epileptiforme temporal derecha e izquierda independiente y resonancia magnética normal. Estos pacientes son candidatos a estudios con electrodos intracraneales para determinar la extensión de la resección de la zona epiléptógena sin afectar áreas elocuentes o para conocer la lateralidad del foco epiléptico.

El reto en la colocación de los electrodos intracraneales es conocer exactamente cuáles son las áreas que nos interesa estudiar y por ende además, qué tipo de electrodo vamos a utilizar. De esta forma tenemos que en aquellos pacientes en los cuales fue posible determinar que la epilepsia es temporal mesial y que, a pesar de conocer el lado afectado, nos interesa estudiar la extensión de la zona epiléptógena y si incluye o no un área elocuente, colocaremos a través de una craneotomía una malla de electrodos subdurales que cubra la región basotemporal a estudiar (Figura 4A). En aquellos pacientes en los cuales sabemos que tienen una epilepsia mesial temporal pero existe la duda si es derecha o izquierda, se colocan electrodos de profundidad intraparenquimatosos bilaterales colocados a través de trépanos pequeños con cirugía estereotáctica (Figura 4B).

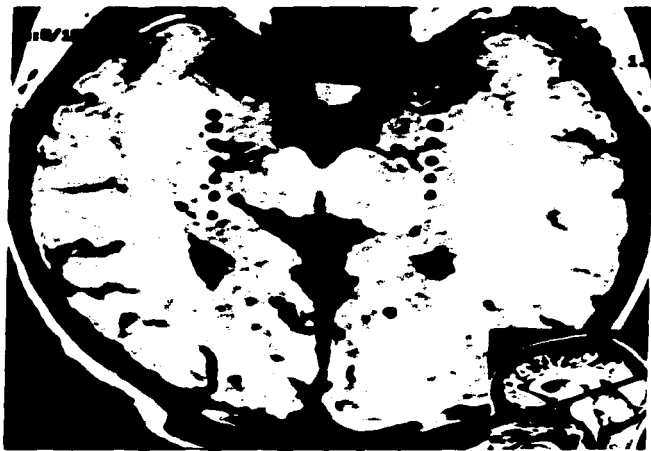
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Figura 4: Imágenes por resonancia magnética que determinan la posición de electrodos de profundidad intracerebrales y subdurales. A. Corte axial a nivel de la porción superior del puente que muestra la posición de la malla de electrodos subdurales implantada en la superficie pial de la corteza basotemporal a través de un amplia craneotomía (paciente KG38). B. Corte axial a nivel de la porción superior del mesencéfalo que muestra la posición de los electrodos de profundidad bilaterales dentro del eje del hipocampo. Los electrodos se implantaron a través de trépanos occipitales siguiendo una trayectoria perpendicular a la línea clival (paciente KG32).**

A



B



#### 1.5.2.1 MONITOREO EEG CONTINUO CON ELECTRODOS INTRACRANEALES

Se define como el registro simultáneo del EEG y la conducta clínica del paciente durante periodos extensos de tiempo con la finalidad de evaluar a pacientes con alteraciones paroxísticas en la función cerebral (American EEG Society Guidelines, 1991) La gran ventaja de los registros con electrodos intracraniales es que no están sujetos a artificios fisiológicos (movimiento, sudoración) y están más cerca del origen de las crisis. Tienen una resolución espacial muy grande y pueden por lo tanto mostrar el inicio de la crisis con una localización muy específica (Spencer et al., 1982). Cuando los registros EEG se

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

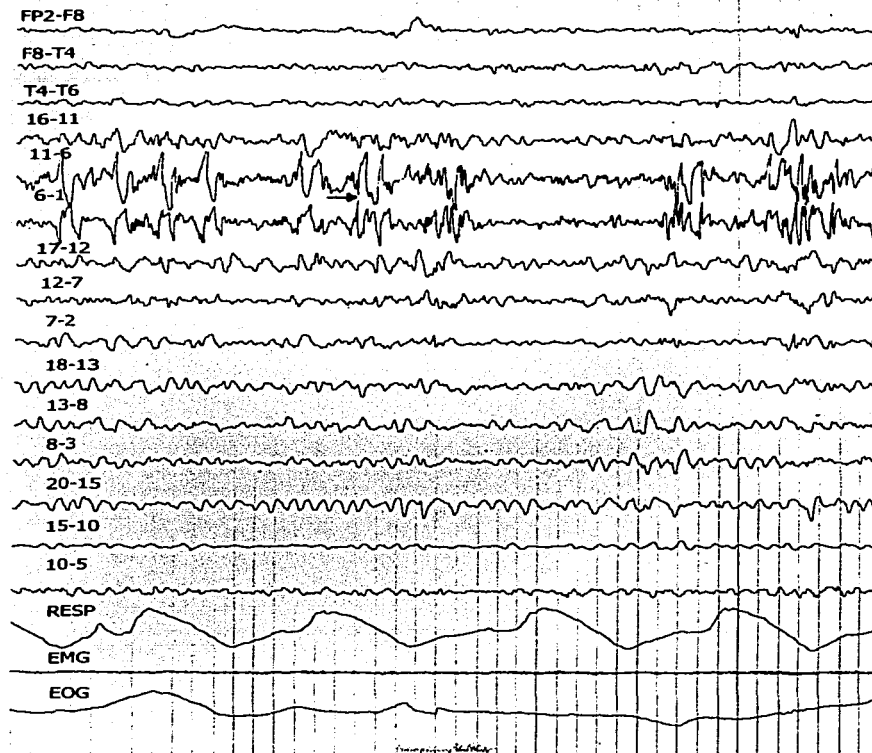
combinan con videotelemedría, se puede hacer una relación puntual entre síntomas y registro EEG. Esto nos permite observar el inicio ictal EEG que puede preceder al inicio de la crisis misma (Figura 5), e incluso registrar crisis subclínicas. Para lograr que el monitoreo continuo sea más efectivos y poder registrar la actividad interictal e ictal, se efectúa con el paciente privado de medicamentos anticonvulsivos. Aunque la actividad epiléptica interictal es importante, no debemos olvidar que únicamente nos indica la zona irritativa. Es muy importante registrar las crisis parciales complejas ya que son éstas las que nos van a precisar la zona de inicio ictal.

**Figura 5: Registro de monitoreo continuo video/EEG digital del paciente KG63. Este paciente tiene una malla de electrodos subdural basotemporal izquierda. Como se puede observar en la imagen de video, el paciente se encuentra tranquilo, sin síntomas clínicos de una crisis parcial compleja. A la izquierda, se observa su registro EEG en un montaje referencial (a A1). Los primeros cuatro canales corresponden a la superficie izquierda en una derivación lateral. El resto de los canales corresponden a los diferentes contactos de la malla subdural. La flecha roja indica el inicio de una actividad rápida de bajo voltaje en el contacto 1 correspondiente a la porción más anterior del hipocampo. La crisis clínica inició 10 segundos después.**



### 1.5.2.2 ALTERACIONES EPILEPTIFORMES EEG :

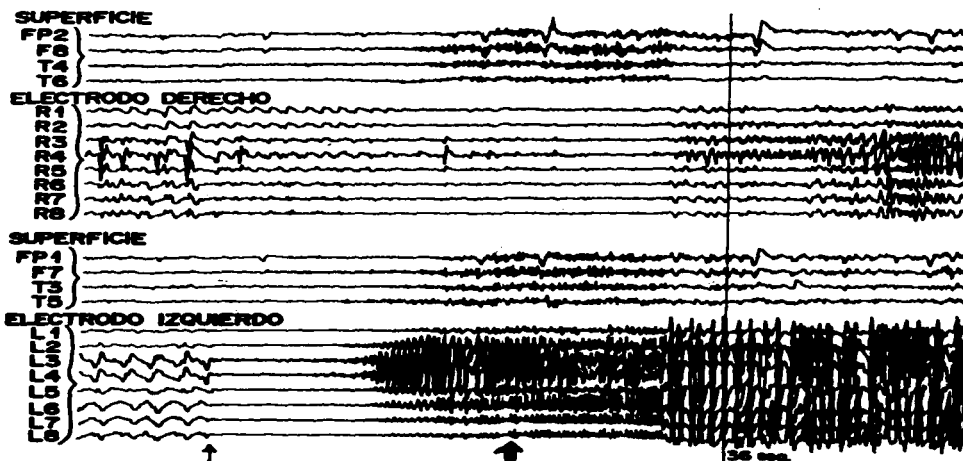
**INTERICTALES:** La ocurrencia de espigas y ondas agudas interictales característica del tejido epiléptico es muy evidente en el EEG de profundidad (Figura 6). La morfología de estos elementos difieren del EEG de superficie ya que tienen mayor amplitud, son más agudas y con menor duración. Generalmente las espigas interictales aparecen en múltiples contactos en los electrodos por lo que los principios de generadores se complican. Cuando las espigas en diversos contactos son simultáneas, comparten polaridad y morfología a lo largo de un electrodo multicontacto, parece razonable pensar que el generador se encuentra en donde encontramos la espiga de mayor amplitud. Ocasionalmente observamos espigas en oposición de fase que sugiere que el generador del dipolo se encuentra entre los contactos. Recordemos que las espigas interictales nos muestran la zona irritativa, aunque es frecuente que la actividad interictal coincida con la zona de inicio de las crisis, sin embargo, para poder puntualizar el sitio exacto de inicio de un evento ictal, es necesario efectuar un monitoreo continuo del paciente para registrar crisis epilépticas y conocer la zona de inicio ictal (Gotman, 1991).



**Figura 6: Registro de profundidad efectuado con una malla de electrodos subdurales basotemporal derecha, utilizando un montaje bipolar (paciente KG74). Los tres primeros canales corresponden al registro de la superficie. Los siguientes canales corresponden a la malla subdural. Obsérvese en los canales 11-6 y 6-1 la presencia de espigas epilépticas de gran voltaje, rápidas, con oposición de fase (flecha roja) en el contacto 6 correspondiente a la porción media del parahipocampo. Nótese que en la superficie no se observan elementos epileptiformes.**

**ICTALES:** Las crisis de origen hipocampal generalmente inician con uno de dos patrones EEG (Spencer et al., 1992<sup>a</sup>; Park et al., 1996; Spannedá et al., 1997; Schiller et al., 1998): el primero consiste en una descarga rápida, de bajo voltaje (Figura 7) o el segundo, en una descarga de espigas periódicas que persisten por varios segundos previos a la aparición de un ritmo rápido de bajo voltaje (Figura 8). Estas descargas pueden aparecer en uno o dos contactos y posteriormente propagarse a contactos adyacentes. Cuando esto ocurre se habla de un inicio focal. Si las descargas aparecen en más de 3 contactos adyacentes se dice que el inicio es regional (Engel, 1995). Se ha descrito que cuando una crisis tiene un inicio EEG focal, éste correlaciona con un excelente resultado posterior a la ablación quirúrgica (Velasco et al, 2000)

**Figura 7:** Registro ictal del paciente KG32 el cual tiene dos electrodos intracerebrales, uno en el hipocampo derecho y otro en el izquierdo. El montaje utilizado es referido (A2 y A1). Nótese la aparición de una actividad rápida (flecha roja), de bajo voltaje en los contactos correspondientes al hipocampo izquierdo, la cual va incrementado de amplitud progresivamente. La flecha negra señala el momento de la aparición de los signos clínicos de la crisis parcial compleja (aura, arresto conductual), se puede observar que la crisis clínica aparece 7 segundos después de iniciada la actividad electroencefalográfica epileptiforme.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 1.6 LOBECTOMIA TEMPORAL ANTERIOR

Como ya he mencionado, la epilepsia mesial temporal es una condición reconocida que está asociada a esclerosis hipocampal y tiene un buen pronóstico cuando se efectúa una resección del lóbulo temporal (Cahan et al., 1984; Engel, 1987; Primrose y Ojemann, 1991; Radhakrishnan et al., 1998; Velasco et al., 2000).

No es el objetivo de esta tesis dar un amplia descripción de la técnica quirúrgica utilizada para efectuar la lobectomía temporal anterior. Brevemente podemos decir que consiste en lo siguiente (Awad et al., 1989; Walczak et al., 1990; Awad, 1991; Wyler et al., 1995):

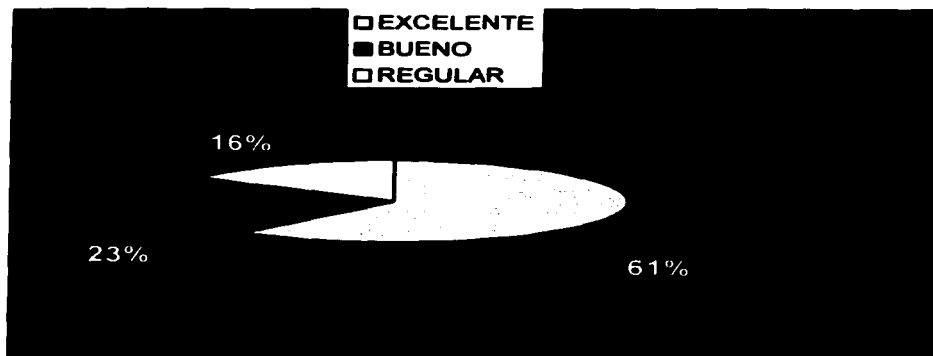
El paciente se interviene bajo anestesia general con isofluorano posicionado en decúbito dorsal. Se efectúa una incisión en forma de interrogación temporo-pterional que permite levantar un colgajo cutáneo y exponer la escama del hueso temporal y el ala mayor del esfenoides desde la sutura frontopterional hasta el arco zigomático. Se retrae el colgajo cutáneo y se expone el músculo temporal el cual se incide desde el punto superior de la cresta orbitaria siguiendo el borde de la inserción hasta un centímetro por debajo del arco zigomático. Se efectúa una craneotomía pentagonal y se levanta un colgajo osteoplástico que se retrae hacia la órbita. Se completa con una craniectomía esfenoidal basal hasta el piso de la fosa temporal. Una vez expuesta la duramadre, se efectúa hemostasia del hueso y ramas de la arteria menígea media. Se efectúa la apertura de la duramadre desde un centímetro atrás del polo temporal en forma de S hasta bordear las venas silvianas. Se retraen los bordes del colgajo de duramadre y se localizan las referencias anatómicas: las venas silvianas, la vena de Labbé, el polo del lóbulo temporal y el piso del mismo. Se ubican los surcos temporales superior e inferior y se inicia una corticotomía justo a la mitad del giro temporal medio en un plano diagonal de 45° en relación a la superficie de la corteza, desde el límite de la vena de Labbe hasta el polo temporal y desde la superficie del giro temporal medio hasta el parahipocampo. Se resecan en bloque los giros temporal medio, inferior y fusiforme. Se explora la porción rostral del cuerno temporal. Una vez localizado, se prolonga la leucotomía hasta exponer en toda su extensión a la amígdala y al hipocampo. Se inicia un corte-aspiración entre la unión de la amígdala y el pes hipocampi hasta visualizar el espacio subaracnoideo. De aquí se toman 2 centímetros caudales sobre el cuerpo del hipocampo y se efectúa un corte-aspiración perpendicular al eje del hipocampo hasta el espacio subaracnoideo. Se levanta el giro parahipocampal y se delimitan las arterias hipocampales provenientes de la coroidea anterior, las cuales se cauterizan y se cortan. Se inicia la resección caudo-rostral del hipocampo, cauterizando los puentes aracnoideos y resecaando el hipocampo en bloque. Se observan las referencias anatómicas: borde libre de la tienda del cerebelo, el pedúnculo cerebral (mesencéfalo). Se verifica hemostasia y se procede a cerrar la región.

### 1.6.1. RESULTADOS DE LA CIRUGIA

Los resultados quirúrgicos de la lobectomía temporal anterior en el Servicio de Neurocirugía Funcional, Hospital General de México son los siguientes (Velasco et al., 2000): En 48 pacientes operados siguiendo todo el protocolo de estudio mencionado anteriormente con un seguimiento mayor a un año postlobectomía (Figura 9):

- Resultado excelente: pacientes que posterior a la lobectomía permanecen sin crisis y sin medicamentos: 61%
- Resultado bueno: pacientes que llegan a presentar auras ocasionales (sin progresar a crisis parciales complejas o crisis tónico-clónico secundariamente generalizadas) que pueden tomar o no dosis mínimas de medicamentos anticonvulsivos: 23%
- Resultado regular: se incluyen a aquellos pacientes que tienen una reducción mayor del 70% de sus crisis que continúan tomando medicamentos anticonvulsivos

**Figura 9: Resultados quirúrgicos de la lobectomía temporal anterior en el Servicio de Neurocirugía Funcional y Estereotaxia, Unidad de Neurología y Neurocirugía, Hospital General de México, O.D.. Ver texto para la explicación. (pag. 9)**



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN





ORIGINAL ARTICLE

Absolute and Relative Predictor Values of Some Non-Invasive and Invasive Studies for the Outcome of Anterior Temporal Lobectomy

Ana Luisa Velasco,\*\*\* Bernardo Boleaga,\*\*\*\* Francisco Brito,\* Fiacro Jiménez,\* José Luis Gordillo,\*\*\*\*\* Francisco Velasco,\* and Marcos Velasco\*\*

\*Unidad de Neurocirugía Estereotáxica, Hospital General, Secretaría de Salud, México, D.F.

\*\*Unidad de Neurocirugía Funcional y Hospital Infantil de México Federico Gómez, Secretaría de Salud, México, D.F.

\*\*\*Unidad de Investigación Médica en Neurofisiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F.

\*\*\*\*Clínica Londres, México, D.F.

\*\*\*\*\*Departamento de Neurocirugía, Hospital de Pemex Picacho, México, D.F.

Received for publication February 22, 1999; accepted June 30, 1999 (99/019).

Background. There is controversy in the literature regarding the strategy used to obtain better outcomes after performing an anterior temporal lobectomy (ATL). Some investigators prefer to reduce the risks and costs of the predictor studies despite the fact that the number of patients cured after ATL (no seizures with no medication) is relatively small. Other investigators prefer to attempt a total cure in all patients by using all available predictor studies regardless of risks and costs. The latter strategy was the aim of the present work.

Methods. The absolute (%) and relative (ratio differences) predictor values of non-invasive and invasive studies for the outcome 24 months post-ATL were determined on 22 patients suffering from intractable non-lesional temporal lobe epilepsy.

Results. Under these conditions, 11 (50%) patients had excellent outcomes (seizure-free, no medication), 8 (36%), good outcomes (only auras with medication), and 3 (13.6%), poor outcomes (1 with >70% seizure reduction and two with no changes in seizure frequency). Predictors of excellent (vs. poor outcome) include the following: complex partial seizures (CXP) alone or associated with secondary generalized tonic-clonic seizures; ictal motionless stare and postictal amnesia; abnormal bitemporal spikes (prominent ipsilateral to ATL) and secondary bilateral synchrony EEG activities; focal hippocampal ictal EEG activities, and the presence of focal anterior temporal delta EEG activity 3 months after ATL. Predictors of poor (vs. excellent) outcomes include the following: CXP associated with other generalized seizure types; CTS, MRI, and EEG extratemporal abnormalities, and generalized basotemporal ictal EEG activities and the presence of seizures and focal anterior temporal spikes 3 months after ATL.

Conclusions. The present study corroborates that no single predictive study (including non-invasive MRI and invasive ictal EEG activity) is predictive of the success or failure of ATL. Rather, a concordant combination of non-invasive and invasive studies is more likely to be predictive of a high probability of success. The high efficiency of ATL (86% of patients seizure-free) was accomplished by using all available predictor studies. © 2000 IMSS. Published by Elsevier Science Inc.

Key Words: Temporal lobectomy outcome. Clinical. Image. Surface and depth EEG studies. Extent of temporal lobectomy. Nature of lesions. Early and late follow-ups.

Introduction

For many years, Velasco et al. (1) have performed both exploratory intracerebral electrode implantation and anterior temporal lobectomy (ATL) to improve refractory non-lesional temporal lobe epilepsy, based mainly on electrophysiologi-

Address reprint requests to: Ana Luisa Velasco, MD, UIM Neurofisiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, P.O. Box 73-032, 06725 México, D.F., Mexico, Telefax: (+525) 761-6933; E-mail: l.velasco@nerscience.com.mx

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

cal criteria (2,3). In other words, bilateral depth electrode implantation into the hippocampus and amygdala was performed to either ratify or rectify the presence of a unilateral epileptic focus at the anterior temporal region detected by surface EEG. A unilateral ATL was performed based on the presence of ictal EEG and multiple unit activities during the seizure onset initiating at the depth of temporal lobe structures ipsilateral to the surgical excision. Accordingly, 12 out of 22 patients (54%) were operated on, while the other 10 (46%) were rejected from ATL within the same period whenever surface and/or depth EEG studies showed signs indicative of either bilateral temporal or extratemporal foci. Of the patients operated on, nine (75%) were seizure free with no medication, two (20%) showed a >70% decrease in seizure frequency with medication, and in one (5%) patient, the seizures remained unchangeable.

In the last 5 years, our criteria for electrode implantation and ATL have changed in an attempt to obtain better outcomes in larger numbers of patients, in view of the results provided by other recent investigations concerning the high predictor value for the ATL outcome of a number of non-invasive and invasive studies. For example, Delgado-Escueta and Walsh (4) have proposed that Type I complex partial seizures (CPX) are an excellent predictor of a good outcome after ATL based on pre-operative, non-invasive TV EEG studies monitoring behavioral and EEG events during the spontaneous development of CPX. Thadani et al. (5) emphasize the importance of the non-invasive MRI signs of hippocampal atrophy and sclerosis associated with other data of temporal lobe epilepsy as predictors of successful epilepsy sur-

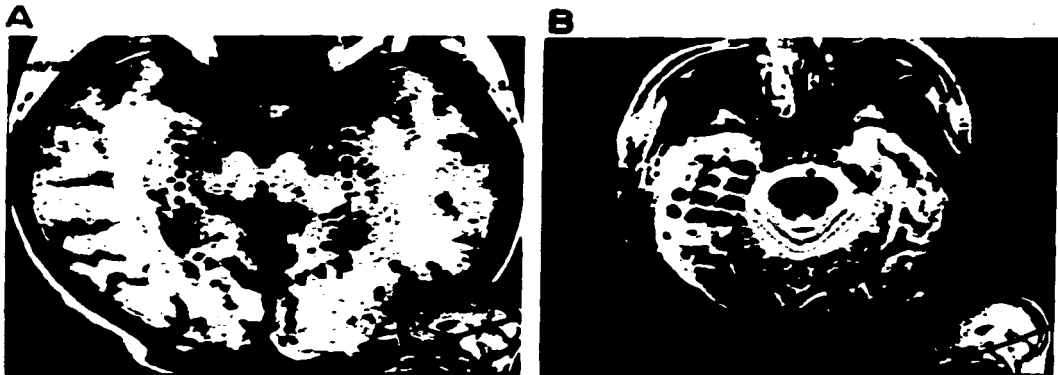
gery without intracranial recordings. Spencer et al. (6) and Wyler et al. (7) introduced the use of invasive procedures such as the axial hippocampal depth electrode and subdural basotemporal and opercular electrode implantation, respectively. These procedures, combined with other recording and stimulating electrophysiological procedures, were useful for further delineation of extent of the epileptic focus and eloquent cerebral regions.

The present study is a prospective and systematic investigation of the predictor value of some non-invasive and invasive studies performed in a group of 22 patients suffering from intractable non-lesional temporal lobe epilepsy for seizure outcomes 24 months after ATL. These included the following: 1) preoperative general and special clinical, image, and surface EEG; 2) extraoperative interictal and ictal basotemporal and extratemporal depth and subdural EEG, and 3) postoperative clinical and EEG studies.

In this study, special care was taken to determine the extent of ATL by MRI planimetry and the nature of the epileptogenic non-lesional abnormalities by histopathological studies.

#### Materials and Methods

**Subjects.** This study was performed on 22 patients suffering from medically intractable non-lesional temporal lobe epilepsy who had intracerebral electrodes implanted to determine the precise topographic localization and extent of the epileptic focus, followed by an ATL ipsilateral to the focus, and a 24-month period of outcome evaluation.



**Figure 1.** MRI studies to determine the position of depth and subdural electrodes. A, Axial MRI section at the level of the upper mesencephalon showing the position of the depth electrodes within the hippocampal axis, bilaterally. Electrodes were implanted through occipital burr holes with a trajectory perpendicular to the clival line (patient KG 32). B, Axial MRI section at the level of the upper pons showing the position of the subdural electrode grid implanted on the pial surface of the right basotemporal cortex through a wide temporal craniotomy (patient KG 38).

In each patient, the following studies were performed systematically, whenever possible in this order: 1) general clinical studies of the patient's history and neurologic and neuropsychologic examinations; 2) special clinical studies investigating by anamnesis the type and sequence of symptoms characterizing complex partial seizures (CXP); 3) four routine surface EEG studies (with parasagittal, lateral, and transverse scalp montages) that investigated interictal focal temporal and extratemporal and generalized epileptiform EEG abnormalities; 4) a computerized scan (CTS) and a magnetic resonance (MRI) study investigating concordant and discordant abnormalities to the clinical and EEG studies; 5) hippocampal depth or basotemporal subdural interictal and ictal EEG recordings for electrophysiological delineation of the precise site and extent of the epileptic focus; 6) MRI planimetric evaluation of the extent of the ATL; 7) histopathological confirmation of the nature of the non-lesional abnormalities of

the resected temporal lobe tissue, and 8) periodic follow-up with clinical and EEG studies at 3, 6, 12, 18, and 24 months post-ATL. In addition, in nine patients with different outcomes, 6- to 12-h continuous TV-EEG monitoring studies were performed to either ratify or rectify the main symptoms of CXP previously obtained by anamnesis.

The analyzed material included 22 preoperative general and special clinical studies, 88 surface EEGs, 19 CTS studies, 16 MRI studies, 22 extraoperative depth and subdural EEG studies, and 22 planimetric, 13 histopathologic, and 110 follow-up clinical and EEG postoperative studies.

*Criteria for electrode implantation and ATL.* In the majority of patients ( $n = 17$ , 80%) with clear-cut EEG abnormalities unilaterally localized to the anterior temporal region, a 20-contact electrode grid (AD TECH TWS 20P) AD TECH Medical Instrument Co., Racine, WI, USA) was visually

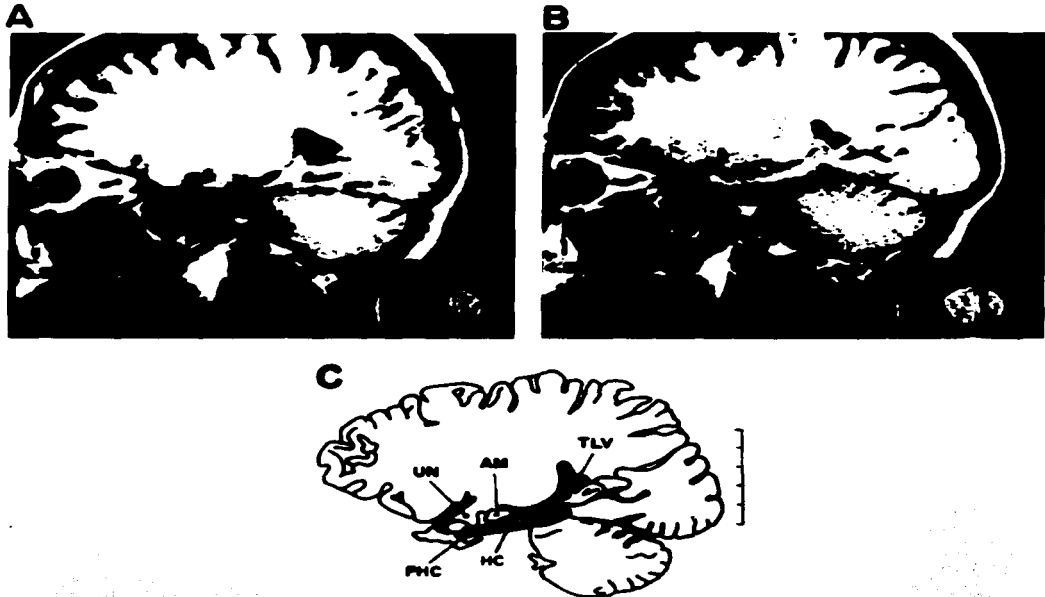
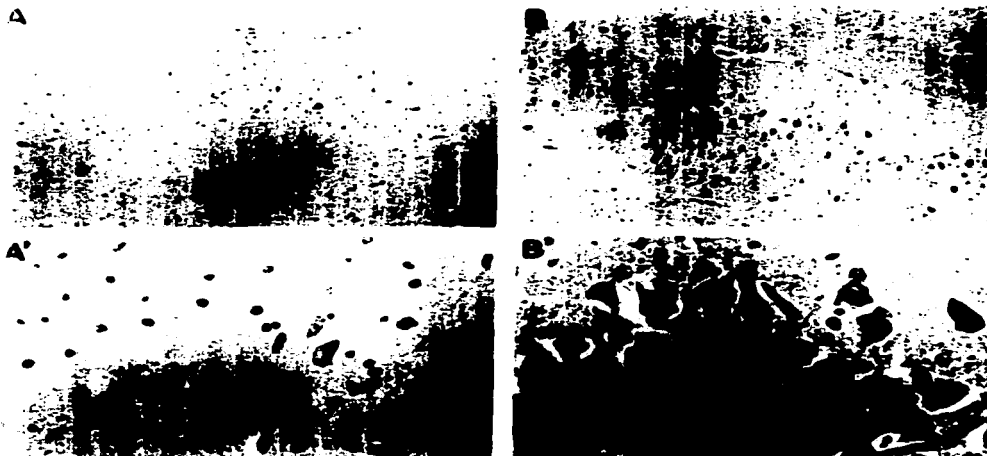


Figure 2. Planimetric studies to determine the extent of ATL. A and B. Parasagittal MRI sections ( $L = 16.5$  mm) from the side of ATL and the corresponding non-operated side, and C. Diagram made from superimposition of the A and B parasagittal MRI sections showing the A-P extent of the ATL at the level of the hippocampal axis (shaded area) (patient KG 32). HC = hippocampal formation (Ammon's horn); PHC = parahippocampal gyrus; UN = uncus; AM = amygdala; TLV = trigone of the lateral ventricle. Scale: each division = 10 mm.



**Figure 3.** Histopathological studies to determine the non-lesional temporal lobe abnormalities. A. Microphotography (HE-EO X400) of a coronal section of the pes hippocampus showing the typical pathological signs of the mesial temporal sclerosis (MITS): neuronal depopulation; atrophy and astrocytic proliferation; A' microphotography with higher resolution (X1600) showing other details in the perykaryon characterizing MITS (patient KG 51). B and B'. Microphotographies (HE-EO X400 and X1600) of an equivalent coronal hippocampal section showing, for comparative purposes, the cellularity and perykaryon details of a normal hippocampus.

implanted through a wide temporal craniotomy ipsilateral to the EEG focus on the pial surface of the basotemporal cortex (including parahippocampal, fusiform, and inferior and medial temporal gyri) for delineation of the extent of the epileptic focus by analysis of the distribution of interictal and ictal EEG activities. In another two patients with bilateral surface EEG temporal abnormalities (10%), two 8-contact solid depth electrodes (AD TECH SD 8P) were stereotactically and bilaterally implanted within the hippocampal axis through occipital burr holes in an attempt to lateralize apparent bilateral EEG abnormalities and establish the extent of the epileptic focus within the anterior, medial, and posterior hippocampus. In three other patients (15%), electrode implantation was performed on the basis of a clear-cut unilateral MRI abnormality regardless of its concordance or discordance with other clinical and EEG signs of temporal lobe epilepsy (Figure 1).

ATL was performed on the right ( $n = 12$ ) or left ( $n = 10$ ) side on the basis of the initiation of the ictal EEG discharges at seizure onset at the basotemporal region, regardless of whether these ictal discharges initiated in the anterior hippocampal (focal), anterior, and medial hippocampal and fusiform (regional), or in all regions of the basotemporal cortex (generalized).

**Extent of ATL and the nature of basotemporal abnormalities.** In all patients, an en bloc ATL was performed, including a 30-mm A-P segment of the anterior basotemporal structures. ATL included the pes and medial hippocampal formation and the anterior portion of the parahippocampal, fusiform, and inferior temporal gyri. The anterior edge of the ATL was 20-mm posterior to the temporal pole and the posterior edge at the level of the vein of Labbe. The extent of ATL was determined in 13 patients by means of MRI planimetric studies consisting of superimposing the parasagittal images of the ATL side upon those of the non-operated side. The extent of the ATL was therefore expressed in the AP mm excised from all previously mentioned structures (Figure 2).

The nature of basotemporal non-lesional abnormalities was determined in 20 patients of the total group by means of histopathological studies performed on 10- $\mu$ m coronal sections taken at every 500  $\mu$ m of the excised tissue perpendicular to the fascia dentata and stained with hematoxylin-eosine and Gomori's argentic techniques, for analysis of the pericaria and scar formation, respectively (Figure 3).

**Statistical analysis.** In view of the limited number of patients, particularly those with poor outcomes (see later), it

Table 1. General clinical features

Code		Age (years)	Epilepsy History		Febrile Convuls	Seizures				Neurology examination	Psychological examination		
KG	Unit		Sex	Family		Personal	Onset (years)	Duration (years)	Frequency #/months			Type I	Type II
Group I Excellent outcome (n = 11) (50.0%)													
1	JAG	M	46	+	N	—	25	21	6	CXP	GTC	N	Mem Def
2	LSH	F	30	—	Hypoxia	+	4	26	13	CXP	GTC	N	N
13	LHG	M	20	+	H. trauma	—	12	8	20	CXP	GTC	N	N
14	DMIC	M	26	—	—	—	2	6	90	CXP	GTC	N	N
15	CHL	M	29	—	—	—	2	27	10	CXP	GTC	N	N
17	RFC	M	29	—	Hypoxia	+	1	23	11	CXP	—	N	N
21	MDH	M	19	—	—	—	16	3	210	CXP	GTC	N	Mem Def
24	ICH	F	23	—	—	—	18	5	6	CXP	GTC	N	Paranoid
30	MAM	M	37	—	Rh	+	15	22	10	CXP	—	N	Mem Def + Aggress
32	EGM	F	15	—	Hypoxia	+	6	9	60	CXP	—	N	Mem Def + Aggress
40	JRR	F	28	+	—	—	6	22	100	CXP	—	N	Dysphasia Men Retard
Group II Good outcome (n = 8) (36.4%)													
0	MCH	F	23	—	—	—	10	13	58	CXP	GTC	N	Mem Def
7	ASD	M	34	—	Hypoxia	+	8	32	20	GTC	CXP	N	Mem Def
11	MCD	F	47	—	—	—	12	35	4	CXP	GTC	N	Perseverance
16	MAG	F	29	—	Encephal.	+	11	18	12	CXP	—	N	Mem Def + Aggress
22	MTV	F	40	—	—	—	23	17	90	CXP	—	N	N
9	ETH	F	46	—	—	—	13	33	21	CXP	GTC	N	Bradypsychia
12	MSM	M	38	—	—	—	3	35	12	CXP	GTC	N	N
29	POC	M	39	—	H. trauma	+	30	9	30	CXP	GTC	N	Mem Def + Men Retard
Group III Poor outcome (n = 3) (13.6%)													
37	ROG	M	48	—	—	—	8	40	5	TONIC	CXP	N	Mem Def + Aggress
10	UZC	M	31	—	Encephal.	+	18	13	16	CXP	—	N	Mem Def
26	AHP	F	32	+	Cyster.	—	22	10	21	ATONIC	CXP	N	Mem Def + Aggress
22		M = 11 F = 11	x 32	45% -55%	38 -62%	40% -60%	x 12.5	x 20	x 30.6	CXP 82% OTH 59%	CXP 13% N 95%	ABN 5% N 32%	ABN 68%

was not possible to establish the statistical significance of the predictor values of different pre-, extra-, and post-operative studies among different outcome groups. Instead, the absolute predictor value of individual studies (%) was determined by dividing the number of abnormal studies by the number of patients of one given outcome group. The relative predictor value of different studies was calculated by ratio differences (r D) among different outcome groups.

For example, the presence of CPX alone as a symptom of the general clinical studies (see Table 1) was found in four patients with excellent outcomes (4/11 = 36%), in two patients with good outcomes (2/8 = 25%), and in 0 patients with poor outcome (0/3 = 0%). Therefore, the absolute predictor value of CPX alone was 36%, 25%, and 0% for patients with excellent, good, and poor outcomes, respectively.

The relative value of CPX alone in different patient groups considered the maximal absolute predictor outcome value = 1.00. That is, the ratio of CPX alone was 36% = 1.00 for excellent outcome, 25/36% = 0.69 for good out-

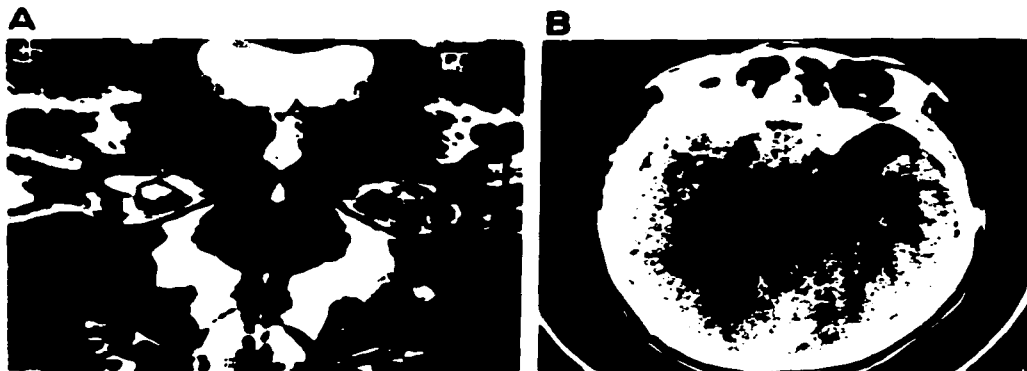
come, and 0/36% = 0.00 for poor outcome. Ratio differences were 1.00-0.00 = 1.00 between excellent vs. poor, 1.00-0.69 = 0.31 between excellent vs. good, and 0.69-0.00 = 0.69 between good vs. poor outcomes.

## Results

**Outcome after ATL.** Patients were divided into three groups according to their outcomes 24 months after ATL. Group I (excellent outcome), 11 patients (50%) were seizure free, no medication. Group II (good outcome), eight patients (36.3%) were seizure free, with auras only and medication, and Group III (poor outcome) was composed of three patients (13.7%) who showed either >70% seizure reduction (n = 14.5%) or no change in seizure frequency (n = 2, 9.0%).

Groups I and II roughly correspond to Class I (seizure free). Group III to Class III (worthwhile improvement), and

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



**Figure 4.** Image predictor studies. A. Coronal MRI section (T2 FLAIR sequences) at the level of the pes hippocampus, bilaterally, showing typical signs of mesial temporal sclerosis in the right hippocampus (indicated by arrow). Measurements of the hippocampal MRI intensity and area (contours 1 and 2) show that the abnormal side (1) was more intense and atrophic than the normal side (2). In this patient (KG 65) with excellent outcome (seizure-free, no medication) after a right ATL, MRI abnormalities were concordant with other predictor clinical and electrophysiological studies. B. Axial CTS section showing signs of an epidural cyst at the left temporal pole. In this patient (KG 7) with good outcome (only auras and with medication) after a right ATL, CTS abnormalities were discordant with other predictor studies including focal EEG spikes at the right anterotemporal region and right ictal hippocampal EEG discharges.

Class IV (no worthwhile improvement) of the Engel's classification, widely used in epilepsy surgery (8).

#### Absolute Predictor Values

**General clinical features.** As shown in Table 1, patients were either males ( $n = 11$ ) or females ( $n = 11$ ) ranging in age from 15 to 48 years (mean = 32 years). Family and personal histories were positive in 10 patients (45%), negative in 12 (55%), and febrile convulsions were present in 5 (22%). All patients showed CXP seizures alone or associated with other seizure types. Seizure onset varied from 1 to 30 years (mean = 12.0 years) as did the frequency, from 4 to 210/month (mean = 37.4/month). The neurological examination was normal in 21 (96%) patients, and one patient (4%) showed a motor dysphasia presumably due to frontal lobe trauma produced by a severe generalized seizure.

Neuropsychological abnormalities were present in 15 patients (77%), including memory deficits alone or combined with aggressiveness, mental retardation, bradypsychia, perseverance, and paranoid ideas. Evident differences in general clinical features between outcome groups were found in seizure types and in neuropsychological abnormalities, i.e., CXP seizures alone or associated with secondary generalized tonic-clonic seizures were only present in patients with excellent (36 and 52%) and good (25 and 50%) outcomes, whereas CXP associated with other seizure types (general-

ized tonic-clonic and myoclonic) were present only in patients with poor outcomes (100%). Neuropsychological abnormalities were found less frequently in patients with excellent (45%) and good (75%) outcomes than those with poor outcomes (100%). No evident differences in other general clinical features were found among patients of different outcomes. These features included age at operation, initiation and duration of seizures, and history of febrile convulsions.

**Special clinical features.** Epigastric sensation followed by motionless stare and postictal amnesia were found in patients with excellent and good outcomes (100.0%), whereas these were absent (0.0 and 0%) in patients with poor outcomes.

No evident differences among outcome groups were found in other special clinical symptoms and signs including fear sensation, head aversion, oral and exploratory automatism, and symptoms of extratemporal origin.

**Special clinical features.** CTS and MRI studies showed low (17-22%) and medium (40-58%) resolution power, respectively, for detecting abnormalities ipsilateral to ATL in patients with excellent and good outcomes, despite the fact that histopathological studies of the excised temporal tissue showed non-lesional abnormalities in 80% of patients with excellent and 50% of patients with good outcomes, respectively. In these patients, CTS sometimes showed abnormalities contralateral to ATL that were discordant with other clinical and EEG preoperative studies. In patients with poor



**Figure 5.** Surface EEG predictor studies. Surface EEG recordings from parasagittal and lateral montages showing focal negative EEG spikes with phase reversal at the right frontotemporal region (FN, indicated by an arrow). In this patient (KG 51) with excellent outcome after a right ATL. EEG signs were concordant with MRI signs of right hippocampal atrophy and right focal hippocampal EEG discharges.

outcomes. CTS studies failed to detect abnormalities ipsilateral to the ATL (0%). The apparent high resolution of MRI studies to detect these kinds of abnormalities in all patients (100%) with poor outcomes was due to the presence of hippocampal sclerosis and atrophy as the inclusion criteria for electrode implantation and ATL in this group of patients (Figure 4).

**Surface EEG studies.** Surface EEG studies showed a high resolution to detect interictal abnormalities ipsilateral to the ATL in patients with excellent (82%) and good (75%) outcomes, whereas in patients with poor outcomes EEG abnormalities were present in only 33%. Focal EEG abnormalities consisted of negative spikes frequently showing phase reversal at either the right or left anterior temporal regions

(Figure 5). In addition, bilateral interictal EEG spikes prominent at the ATL and secondary bilateral synchrony were present in patients with excellent (27 and 25%, respectively) and good (12 and 12%, respectively) outcomes, but were not present in those with poor outcomes (0%). Extratemporal interictal EEG spikes were often observed in patients with poor (66%) outcomes, but absent in those with excellent and good outcomes (0 and 0%, respectively).

**Invasive EEG studies.** All patients with excellent, good, and poor outcomes showed interictal and ictal EEG activities at the basotemporal region ipsilateral to the ATL because they were the inclusion criteria for ATL. However, 90% of patients with excellent outcome showed focal ictal activities (initiating at the anterior hippocampal region).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

80% of patients with good outcome showed regional ictal activities (initiating at the anterior and medial hippocampal and fusiform regions) and 100% of patients with poor outcome showed generalized ictal activities (initiating at all basotemporal regions) (Figure 6). In addition, interictal but not ictal EEG activities were present at the ipsilateral orbitofrontal, cingulate, and supplementary motor regions in two patients with poor outcomes with additional subdural electrode strips implanted in these regions. Localization of interictal EEG activities in the basotemporal cortex showed no evident differences among different outcome groups.

**MRI planimetric and histopathological studies.** Patients with poor outcomes showed an average AP extent of the resected hippocampal (50.1 mm) and amygdaloid tissue (7.5 mm) larger than those of patients with excellent and good out-

comes (25.0 and 1.5 mm, respectively) perhaps due to the fact that electrophysiological studies recommended a more extended ATL anteriorly and posteriorly. No evident differences in ATL extent in other excised basotemporal regions were found among patients with different outcomes.

Histopathological signs of atrophy alone or combined with sclerosis or neoplasia (astrocytoma) were present in 13 (80%), 8 (40%), and 1 (33%) of the total group. No apparent differences in the nature of these basotemporal abnormalities were found among patients with excellent, good, and poor outcomes.

**Early clinical and EEG follow-up studies.** Auras, seizures, and anterior temporal EEG spikes at the operated side were absent at the early (3-month) follow-up after ATL in all patients with excellent outcome (100%). In this group, focal

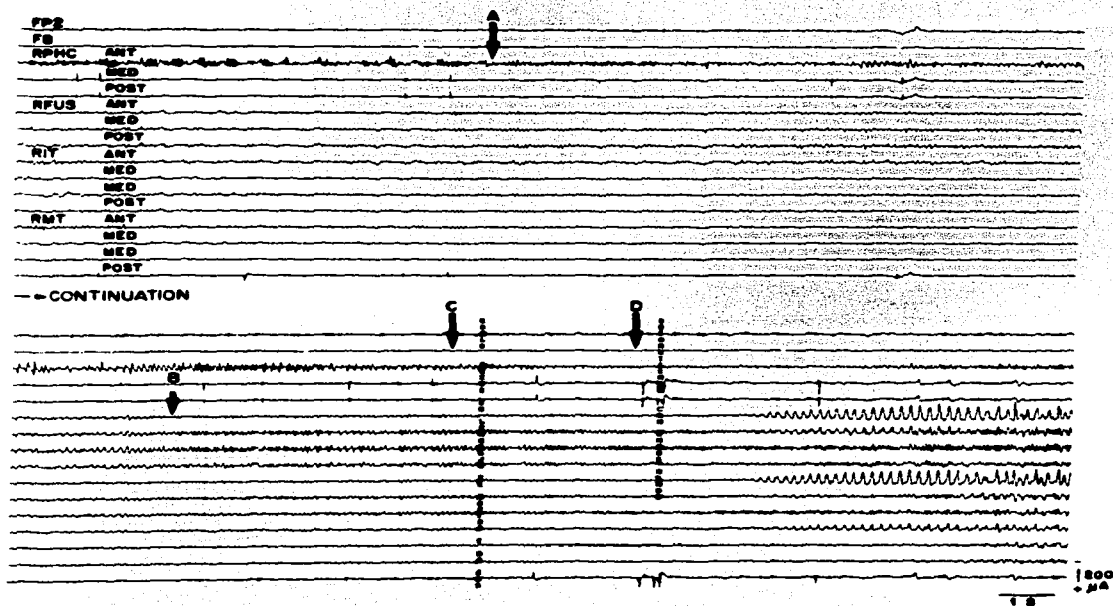


Figure 6. Subdural EEG predictor studies. Referential EEG recordings from the right surface frontopolar (FP2, F8, and subdural basotemporal regions showing a focal ictal discharge at the seizure onset (arrow A) at the right anterior parahippocampal region (RPHC ANT). This discharge preceded that from other basotemporal regions (arrow B) and to the behavioral motionless stare (arrow E) and bilateral hand exploratory automatisms (arrow D). In this patient (KG 51) with excellent outcome after a right ATL, subdural focal ictal EEG abnormalities were concordant with right surface antero-temporal EEG spikes, while CTS and MRI studies were normal. RFUS, RIT, and RMT = right fusiform, inferior temporal, and medial temporal gyri. ANT, MED, and POST = anterior, medial, and posterior.



temporal polymorphic delta EEG activity at the side of ATL was found in 36%, which suggested an extensive ATL (Figure 7). In contrast, good and poor outcome patients showed auras (25 and 33%, respectively), seizures (38 and 33%, respectively), and temporal spikes (36 and 66%, respectively) but not polymorphic delta at the operated region (0 and 0%, respectively).

**Relative predictor values.** Table 2 shows the absolute predictor value expressed in % (A) and ratio (B) of different pre-, extra-, and post-operative studies for excellent, good, and poor outcomes after ATL. Figure 8 shows the relative predictor value expressed in ratio differences between the

following outcome groups: excellent vs. poor; poor vs. excellent; excellent vs. good; good vs. excellent; good vs. poor, and poor vs. good outcomes.

This type of analysis allows, first, provision of a numerical value that indicates the relative specific weight of the predictor and second, expression of results in terms of only positive (presence) instead of positive (presence) and negative (absence). If one considers reliable relative predictors only as those with ratio differences from 0.90 to 1.00 (indicated by different symbols at top of columns in Figure 8), the studies with reliable predictor value between outcome groups were: 1) predictors of excellent outcome (vs. poor) (+). Presence of CXP seizures alone or associated with sec-

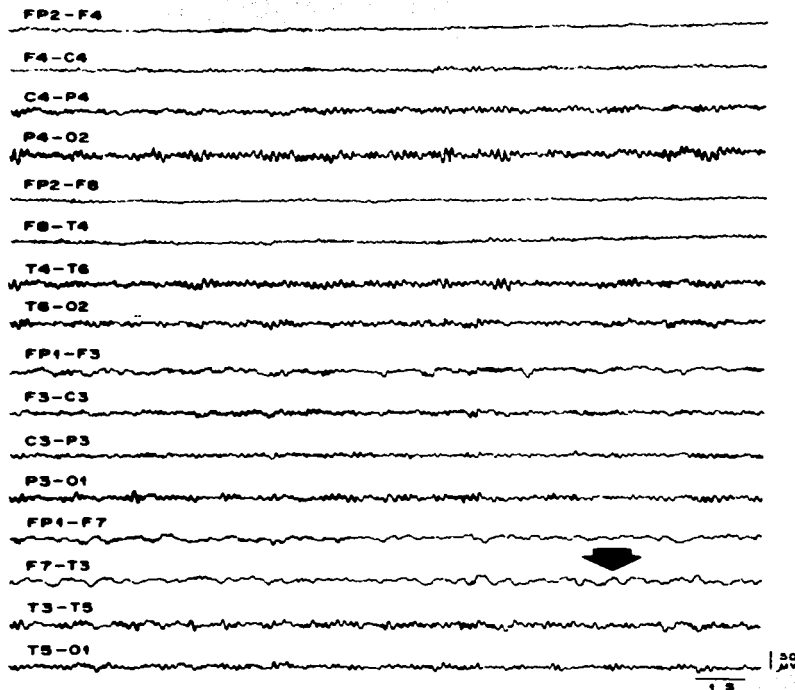


Figure 7. Surface EEG predictor studies at the early outcome. Surface bipolar EEG recordings performed 3 months after a left ATL showing polymorphic delta (2-3/sec) EEG activity at the left frontotemporal region (F7, T3, indicated by arrows) in patient (KG 24) with good outcome after left ATL. These early postoperative EEG abnormalities were concordant with preoperative MRI signs of left mesial temporal sclerosis and left surface temporal EEG spikes and discordant to generalized basotemporal EEG discharges, while CTS studies were normal.

Table 2. Absolute value of outcome predictors

Studies	Predictors	A/T			B Ratios		
		Group I	Group II	Group III	Group I	Group II	Group III
		Excellent	Good	Poor	Excellent	Good	Poor
General	CNP alone	36	25	0	1.00	0.69	0.00
Clinical	CNP + GTC	63	50	0	1.00	0.79	0.00
	CNP + other Seiz	0	25	100	0.00	0.25	1.00
	Neuropsych. ABN	54	75	100	0.54	0.75	1.00
Particular.	Epigastric sensation	27	62	0	0.45	1.00	0.00
	Motionless stare	100	75	0	1.00	0.75	0.00
	Postictal amnesia	91	87	0	1.00	0.95	0.00
Image	CTS IPSI TEMP ABN	12	25	0	0.50	1.00	0.00
	CTS CONTRATEMP ABN	0	12	0	0.00	1.00	0.00
	CTS EXTRATEMP ABN	0	24	33	0.00	0.72	1.00
	MRI IPSI TEMP ABN	55	40	100	0.55	0.40	1.00
	MRI CONTRATEMP ABN	0	20	0	0.00	1.00	0.00
	MRI EXTRATEMP ABN	0	20	0	0.00	1.00	0.00
Surface EEG	IPSI TEMP ABN	91	100	33	0.91	1.00	0.33
	BILAT TEMP > IPSI ABN	27	12	0	1.00	0.44	0.00
	SBS	25	12	0	1.00	0.50	0.00
	EXTRATEMP ABN	0	12	66	0.00	0.18	1.00
Invasive EEG	Focal ICTAL HC ABN	91	9	0	1.00	0.10	0.00
	Regional ICTAL HC ABN	9	80	0	0.11	1.00	0.00
	General ICTAL HC ABN	0	5	100	0.00	0.09	1.00
Follow-up, 3rd month post-lobectomy	Auras	0	25	33	0.00	0.75	1.00
	Seizures	0	38	33	0.23	1.00	0.86
	EEG normal	0	25	33	0.00	0.75	1.00
	EEG IPSI DELTA ACT	36	0	0	1.00	0.00	0.00
	EEG PAROXYSMAL ACT	0	36	66	0.00	0.50	1.00

ondary generalized tonic-clonic seizures; ictal motionless stare and postictal amnesia; abnormal bilateral spikes (prominent ipsilateral to ATL) and secondary bilateral synchrony EEG activities, and focal hippocampal ictal EEG activities and focal anterior temporal delta EEG activity 3 months after ATL: 2) predictors of poor outcome (vs. excellent) (\*). Presence of CNP associated with generalized tonic, clonic, and myoclonic seizures; CTS; MRI and EEG extratemporal abnormalities; generalized basotemporal ictal EEG activities, and presence of auras, seizures, and focal temporal EEG spikes 3 months after ATL: 3) predictors of excellent outcome (vs. good) (\*). Presence of focal hippocampal ictal EEG activities ipsilateral to ATL, and focal temporal delta activity 3 months after ATL: 4) predictors of good outcome (vs. excellent) (0). Presence of CTS and MRI contralateral temporal abnormalities, and regional basotemporal ictal EEG activities ipsilateral to ATL: 5) predictors of good outcome (vs. poor) (0). Presence of CNP associated with secondary generalized tonic clonic seizures and epigastric sensation; CTS ipsilateral temporal abnormalities, and regional basotemporal ictal EEG activities, and 6) predictors of poor outcome (vs. good) (0). Presence of extratemporal interictal EEG spikes and generalized basotemporal ictal EEG activities.

Finally, other studies with predictive values smaller than 0.9, r D might increase their value by increasing the number

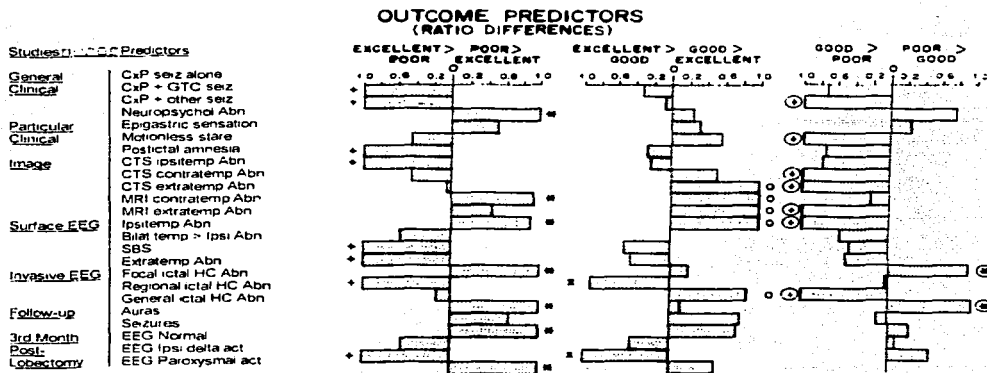
of patients, i.e., the case of preoperative surface EEG showing ipsilateral temporal spikes (60.0-70.0 r D) and normal EEG at the early follow-up after ATL (60.0-70.0), which pointed to either excellent or good outcomes, whereas neuropsychological abnormalities (20-70 r D), MRI contralateral abnormalities (40.0 r D), and the presence of auras at the early outcome post-ATL (60.0-70.0 r D) pointed to poor outcomes.

## Discussion

Interpretation of the present results presents a number of limitations inherent to prospective and systematic studies in humans. For example, results concern a limited number of patients, particularly those with poor outcomes after ATL. They only refer to the benefit of ATL on seizure control and not to other parameters evaluating quality-of-life improvement. Data provided by the surface EEG are concerned with interictal but not ictal activities. Neither metabolic imaging (PET and SPECT) nor refined neuropsychological studies were performed.

On the other hand, this is a prospective study where different pre-, extra-, and early-post-operative outcome predictor studies were systematically investigated before and during a period of 24 months after ATL. These included the

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



**Figure 8.** Relative predictor values expressed in ratio differences between excellent vs. poor, poor vs. excellent, excellent vs. good, good vs. excellent, good vs. poor, and poor vs. good. Graphs to the left of zero (0) indicate that ratios of excellent, excellent, and good were larger than those of poor, good, and poor outcomes, respectively. Graphs to the right of zero (0) indicate that ratios of poor, good, and poor were larger than those of excellent, excellent, and good outcomes, respectively. Reliable outcome predictors were considered when ratio differences ranged from 0.90-1.00 and are indicated by symbols at the top of columns: + = reliable predictors of excellent outcomes (vs. poor), \* = reliable predictors of poor outcomes (vs. excellent), ○ = reliable predictors of excellent outcomes (vs. good), ○ = reliable predictors of good outcomes (vs. excellent), + = reliable predictors of good outcomes (vs. poor), \* = reliable predictors of poor outcomes (vs. good).

presence of other seizure types associated with CXP, analysis of the type and sequence of symptoms of the CXP ratified in some patients by 6-12-h continuous TV EEG studies, distribution of the initiation of ictal EEG activities at the seizure onset at the hippocampal and other basotemporal regions, and clinical and EEG data obtained from the early (3-month) follow-up post-ATL. In addition, the extent of ATL by means of planimetric MRI studies and the nature of non-lesional temporal lobe abnormalities by histopathological studies were also determined in some patients. Furthermore, in this work we attempted to provide numerical values for different studies and abnormalities to determine the specific weight of each outcome predictor in terms of absolute (percent number) and relative (ratio differences) values in patients with excellent, good, and poor outcomes.

**Outcome after ATL.** In the patients reported on here, ATL showed great efficiency for seizure control, i.e., 86% of patients are seizure free, although 37% still have some auras and are under medication. Considering that the success of ATL in 40 epilepsy centers for a total of 2,336 patients with lesional and non-lesional epilepsy varied from 26 to 80% (8), the present results fall within the range of the epilepsy centers with the highest success (2,3,9,10). We believe, as these other centers do, that the high success of ATL for seizure control is the result of the systematic use of combined invasive and

non-invasive procedures that allow absolute seizure control with no medication after ATL (patients cured), which is the aim of epilepsy surgery, no matter what the cost and possible additional risks of the diagnostic procedures are.

In addition, the use of traditional electrophysiological surface and depth EEG recordings combined with the new diagnostic clinical imaging and electrophysiological procedures that precisely determine the site and extent of the epileptic focus have permitted better outcomes in a larger number of patients (9,11).

For example, in our previous work (1), ATL was performed on an electrophysiological basis including surface EEG, depth hippocampal EEG, and multiunit activities. In this series, 12 out of 22 (54%) patients were operated on and 10 (45%) were rejected from ATL within the same period of time. In addition, nine (75%) patients operated on were seizure free with no medication, and in three other patients (25%), seizures either decreased, as they did in more than 70% ( $n = 2$ ), or remained the same ( $n = 1$ ).

In the present study using other non-invasive clinical, imaging, and invasive EEG studies, the number of rejected patients decreased from 10 to 3, and the success of ATL increased from 75 to 89%. Therefore, the expectancy of better ATL outcomes in larger numbers of candidates will probably increase in the future with the use of combined non-invasive and invasive procedures in addition to traditional and modern diagnostic procedures.

**Referential frame of outcome predictors.** Examination of multiple predictor studies as outlined here is important because they were evaluated by themselves and interrelated within a reference frame indicating that indeed, temporal epileptogenesis in patients with excellent and good outcomes initiates in the temporal lobe. Seizures were persistently blocked for a period of 24 months after elimination of an epileptogenic temporal tissue previously delineated by initiation of ictal depth and subdural EEG recordings. These seizures were subsequently ratified by determination of the extent of ATL by MRI planimetry and the nature of the non-lesional temporal lobe abnormalities by histopathological studies. Manifestations of temporal lobe epileptogenesis before ATL included both clinical CXP and secondary generalized tonic-clonic seizures, EEG anterior temporal focal spikes, and secondary bilateral synchrony.

Current studies in our laboratories showed that all these clinical and EEG signs of epileptogenesis can also be eliminated by subacute electrical stimulation of the hippocampus, which may represent in the future an alternative neuroaugmentative procedure for seizure control in patients with medically and surgically intractable temporal lobe epilepsy (12). On the other hand, the persistence of epileptic auras after ATL in patients with good outcomes suggests that, in these patients, auras may have originated in other brain regions outside of the temporal lobe, as proposed by other previous investigations (9-11).

In the present study, the failure of ATL for seizure control in patients with poor outcomes may be attributable to residual epileptic tissue located posteriorly to the resected temporal regions, particularly of the hippocampus at the level of the trigone of the lateral ventricle (13,14), which was spare in our studies in view of the undesirable collateral effects on memory when ATL is extended posteriorly (15). In fact, ictal EEG activities in these patients initiated in all basotemporal regions before ATL and seizures persisted regardless of the extent to which the resected hippocampal and amygdaloid tissue was larger than that of patients with excellent and good outcomes.

The possibility of an extratemporal origin of persistent post-ATL seizures in patients with poor outcomes appears remote in view of the absence of ictal EEG activities initiating in other orbitofrontal, cingulate, and supplementary motor areas.

**Absolute and relative value of outcome predictors.** Within the mentioned referential frame, present results indicate that there was no single variable with absolute (100%) predictor value but that the prognosis of excellent, good, and poor outcomes must be based on the concordance or discordance of multiple-outcome predictors, as previously proposed by Engel (8), Dodrill et al. (9), Bengzon et al. (11), Primrose and Ojemann (16), Radhakrishnan et al. (17), and others.

Here, even the signs of hippocampal atrophy alone or associated to sclerosis detected by MRI and the basotemporal

ictal paroxysmal EEG activities detected by depth and subdural recordings (two powerful non-invasive and invasive predictors) failed to predict the outcome of ATL by themselves. In our patients, MRI hippocampal sclerosis and atrophy were followed by poor outcomes when accompanied by other discordant signs of temporal lobe epilepsy. Furthermore, in some patients MRI normal hippocampus in the presence of other clinical and EEG concordant symptoms was followed by excellent and good outcomes.

Ictal focal and regional basotemporal activities were predictors of excellent and good outcomes, whereas ictal-generalized basotemporal ictal activities predicted poor outcomes. Generalized ictal activities, however, were found in some patients with excellent and good outcomes. According to Dodrill (9), concordance of six or more predictors guarantees a worthwhile ATL. In our patients, some variables showed maximal differences ( $r D = 0.90-1.00$ ) among excellent and good vs. poor outcomes. The presence of CXP alone or accompanied by secondary tonic-clonic seizures, motionless stare and postictal amnesia, bilateral temporal EEG spikes clearly lateralized and secondary bilateral synchrony, and focal and regional basotemporal ictal EEG activities and focal delta activity at the operated site after ATL were followed by excellent and good outcomes. To the contrary, CXP associated with other generalized seizure types, CTS-, MRI-, and EEG-contralateral temporal or -extratemporal abnormalities, and basotemporal-generalized ictal EEG activities and the presence of auras and seizures and temporal EEG spikes after ATL were followed by poor outcome. Other non-invasive and invasive studies with relative predictor values less than 0.90  $r D$  and other variables that did not show evident differences among groups in this study (such as age at operation, initiation, and duration of the CXP, history of febrile convulsions, side-of-head aversion, lateralization of exploratory automatisms, etc.) Perhaps these can be important predictors in other studies with a lesser number of variables and larger numbers of patients (9,11).

#### Acknowledgments

The authors wish to thank Drs. Juan Olvera and Laura Chávez for their histopathological techniques and interpretation of excised lobe tissue. They additionally thank Ms. Irma Márquez and Ms. Beatriz Rojas for their work in surface and depth and subdural techniques.

This study was partially supported by grant # F348-A301 of the National Council of Science and Technology (CONACYT, Mexico).

#### References

1. Velasco F, Velasco M, Muñoz H, Olvera A. La utilidad de los electrodos profundos en el diagnóstico y pronóstico de los pacientes epilépticos tratados con cirugía. *Rev Inst Nac Neurol* 1979;13:5.
2. Crandall PH, Walter RD, Rand R. Clinical applications of studies on stereotactically implanted electrodes in temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 1963;20:827.
3. Cahlan LD, Sutherland W, Mc Cullough MA, Rausch R, Engel J, Cran-

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

dall PH. Review of the 20-year UCLA experience with surgery of epilepsies. *Ann NY Acad Sci* 1984;513:13.  
 4. Delgado-Escueta AV, Walsh GD. Type I complex partial seizures of hippocampal origin. *Ann NY Acad Sci* 1984;513:13.  
 5. Thandimani VAI, Williamson PD, Berger R, Spenser SS, Spenser DD, Novelly RA, Suss KL, Kim JH, Mattson RH. Successful epilepsy surgery without intracarotid EEG recording: criteria for patient selection. *Epilepsia* 1993;36:7.  
 6. Spenser SS, Spenser DD, Williamson PD, Mattson RH. The localizing value of depth electroencephalography in 32 patients with refractory epilepsy. *Ann Neurol* 1982;12:248.  
 7. Wyler AR, Ojemann GA, Lemich E, Ward AA. Subdural strip electrodes for localizing epileptogenic foci. *J Neurosurg* 1984;60:195.  
 8. Engel J. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J, editor. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press;1987. p. 553.  
 9. Dodrill CB, Wilkus RJ, Ojemann GA. Multidisciplinary prediction of seizure relief from cortical resection surgery. *Ann Neurol* 1986;20:2.  
 10. Engel J Jr. Approaches to localization of the epileptogenic lesion. In: Raven Press;1987. p. 75.  
 11. Bergen AR, Rasmussen T, Gilroy F, Dussault J, Stephens M, Prognostic factors in the surgical treatment of temporal lobe epilepsies. *Neurology* 1968;18:27.  
 12. Velasco M, Velasco F, Velasco A, Jimenez F, Brito F, Mirquez L. Subacute electrical stimulation of the hippocampus blocks intractable temporal lobe seizures and paroxysmal EEG activities. *Epilepsia* (in press, 1999).  
 13. Morris HH, Kanner A, Luders H. Can sharp waves localized at the sphenoidal electrode accurately identify a mesio-temporal epileptogenic focus? *Epilepsia* 1989;30:532.  
 14. Babl TL, Brown WJ. Pathological findings in epilepsy. In: Engel J Jr, editor. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press; 1987. p. 511.  
 15. Scoville W, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1957;20:11.  
 16. Primrose DC, Ojemann GA. Outcome of resective surgery for temporal lobe epilepsy. In: Luders H, editor. *Epilepsy surgery*. New York: Raven Press;1991. p. 601.  
 17. Radhakrishnan N, So EL, Silber P, Jack CR Jr, Cassino GD, Shallice R, Foy FV, O'Brien PC. Predictors of outcome of anterior temporal lobectomy for intractable epilepsy. *Neurology* 1998;51:165.

Vale la pena mencionar que la clasificación que utilizamos está basada en la clasificación de Engel (1987) sin embargo la modificamos de tal forma que el resultado excelente y bueno corresponde al grado I de Engel. Esto quiere decir que el resultado correspondiente al grado I es de 84%, lo que coloca al Servicio de Neurocirugía Funcional del Hospital General de México dentro de los centros de cirugía de epilepsia con mejores resultados a nivel internacional (Crandall et al., 1963; Cahán et al., 1984; Dodrill et al., 1986; Engel, 1987).

### 1.7 PAPEL DEL HIPOCAMPO EN LA EPILEPSIA MESIAL TEMPORAL

Se sabe que el hipocampo tiene una gran susceptibilidad a las crisis epilépticas. Green (1964) describió que el hipocampo es la región del cerebro con menor umbral a las crisis convulsivas. Como ya se mencionó, es en este sitio en donde inician las crisis de la epilepsia mesial del lóbulo temporal, las cuales son muy difíciles de controlar médicamente. La susceptibilidad del hipocampo para exhibir actividad epiléptica ha sido atribuida a las conexiones excitadoras recurrentes entre las células piramidales y la tendencia de las neuronas piramidales de CA3 para disparar en brotes de potenciales de acción (Johnston y Amaral, 1998). La lobectomía temporal rinde un alto grado de éxito lo cual permite que haya disponibilidad de datos clínicos y de tejido hipocampal epiléptico humano. Además, la formación hipocámpica ha sido ampliamente estudiada a través de los años debido a su muy precisa organización interna que permite el uso de técnicas experimentales tales como el estudio de rebanadas hipocámpales *in vitro*.

### 1.8 ANATOMIA E HISTOLOGIA DE LA FORMACION HIPOCAMPAL

La formación hipocámpica consiste de una banda curveada de corteza filogenéticamente antigua (el arquipáleo), limitada en su aspecto cóncavo por la fisura coroidea y en su aspecto convexo por las áreas circundantes del neopaleo. Se pueden distinguir tres zonas principales dentro del arquipáleo las cuales constituyen la formación hipocámpica: *el giro dentado*, *el cuerno de Ammón o hipocampo* propiamente dicho y *el presubiculum, parasubiculum, subiculum* y corteza entorrinal. El nombre de hipocampo nace del parecido de estas tres láminas, cuando son vistas desde una sección coronal, a la forma de un caballo de mar. (Gray's Anatomy, 1973) (Figura 10). El giro dentado y el cuerno de Ammón son las cortezas trilaminares más primitivas, mientras que el subiculum muestra una variación graduada en su estructura de cuatro a seis láminas donde se une con la neocorteza vecina.

**Figura 10: Corte coronal de hipocampo humano mostrando su forma de "caballo de mar". (Obtenida del Servicio de Patología del Hospital General de México, OD)**



Cuando se observa desde arriba, el hipocampo puede ser dividido en tres porciones (Figura 11):

- La cabeza es la porción más anterior y en ocasiones presenta digitaciones las cuales le dan la apariencia de garra (de aquí el nombre de *pes hippocampi*). Está separada de la amígdala por el receso uncal del cuerno temporal del ventrículo lateral.
- el cuerpo está rodeado por el cuerno temporal y está cubierto por el alveus
- La cola es la porción más posterior, se extiende alrededor del esplenio del cuerpo calloso y forma el indusium griseum.

**Figura 11: diagrama del hipocampo en una vista axial superior. (Tomado Hayman et al 1998) Ver texto para explicación**

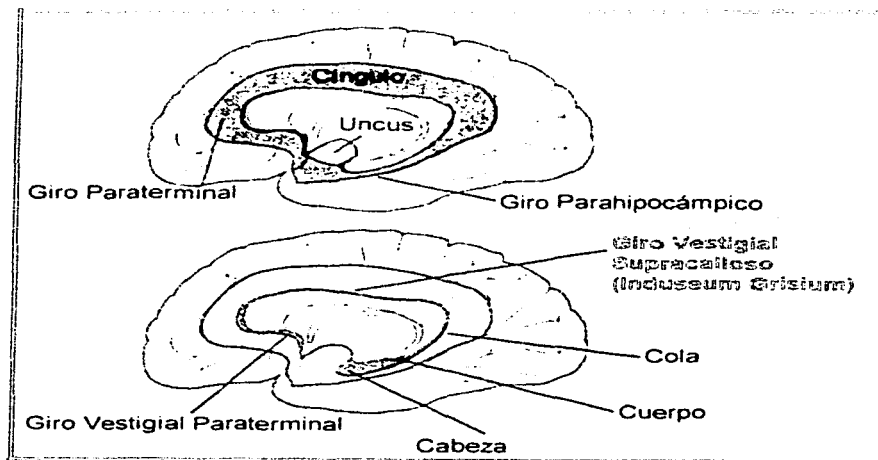


El hipocampo forma parte del lóbulo límbico (Figura 12). Este lóbulo está formado por dos giros en la superficie medial de cada hemisferio cerebral. El giro más grande y externo rodea al cuerpo calloso. Posteroinferiormente se denomina el giro parahipocámpico, superiormente se convierte en el giro del cíngulo y en la porción anteroinferior se denomina giro paraterminal. El giro interno es más pequeño y contiene al hipocampo. Este giro límbico interno se continúa como el giro vestigial supracaloso del *indusium griseum* y en la porción anteroinferior se llama giro vestigial paraterminal. (Hayman et al., 1998)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



**Figura 12: Diagrama que muestra los dos giros del lóbulo límbico. El giro externo rodea al cuerpo calloso. Posteroinferiormente se le denomina giro parahipocámpico, superiormente giro del cíngulo y la porción anteroinferior es el giro paraterminal. El hipocampo forma parte del giro interno, se continúa como el giro vestigial supracaloso del indusium griseum y en la porción anteroinferior se llama giro vestigial paraterminal. (Hayman et al, 1998)**

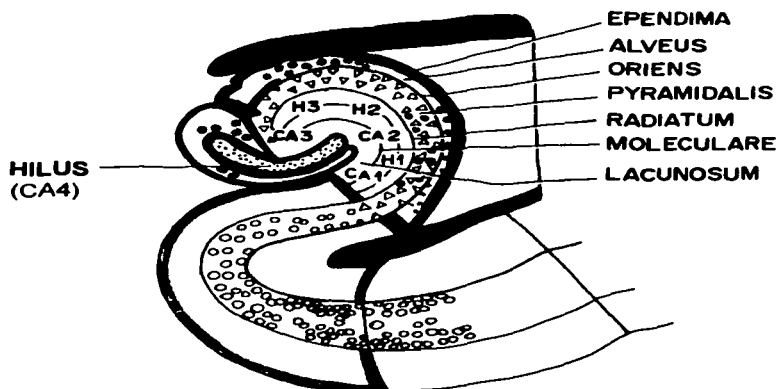


### 1.8.1 LA ESTRUCTURA DEL HIPOCAMPO

Desde las extensas investigaciones de Ramón y Cajal en 1911 (citado en Ramón y Cajal, 1995b) y de Lorente de Nó (1934), se ha acumulado una vasta literatura concerniente a la estructura y conexiones del hipocampo. Debe notarse que debido a la forma del doblés cortical que ocurre durante el desarrollo embrionario, las superficies externas del giro dentado y del subiculum (estratos moleculares) se localizan muy cercanamente una de la otra en la profundidad del surco hipocámpico. La región subicular se une lateralmente con el área entorrinal del giro parahipocámpico. Como se mencionó anteriormente, el subículo muestra un cambio gradual en su estructura pasando de cuatro a seis capas de corteza con diferencias en los patrones de conectividad acompañantes. De esta manera, el subiculum se divide en cuatro zonas: parasubiculum, presubiculum, subiculum y prosubiculum.

Aunque el patrón citoarquitectónico general es similar a lo largo del hipocampo propio, existen diferencias regionales en su estructura detallada y conexiones lo que ha llevado a diversos investigadores a proponer diferentes clasificaciones. El hipocampo puede ser dividido en dos regiones principales. La primera de ellas es una región de células grandes cerca del giro dentado y la segunda está constituida por células más pequeñas. Ramón y Cajal denominó estas regiones como *regio inferior* y *regio superior* respectivamente. Lorente de Nó dividió al hipocampo en tres campos: CA3, CA2 y CA1 (Figura 13). También utilizó el término de CA4, aunque este último se refiere a la capa polimórfica del giro dentado. CA3 y CA2 equivalen a la *regio inferior* y CA1 corresponde a la *regio superior*. Además de las diferencias en el tamaño de las células piramidales de CA3 y CA1, existe además una diferencia en sus conexiones. Las células piramidales de CA3 reciben la aferencia de las fibras musgosas provenientes del giro dentado mientras que CA1 no. CA2 es una región que contiene células piramidales grandes como en CA3, sin embargo, no recibe aferencia de las fibras musgosas como CA3. Además de esta característica, Bainbridge y Miller (1982) encontraron parvalbúmina, una proteína ligadora de calcio considerada como protectora a eventos isquémicos o excitotóxicos. Esto podría explicar el hecho de que CA2 es más resistente a la muerte celular en pacientes con epilepsia (Corsellis y Bruton, 1983).

**Figura 13: Diagrama de un corte coronal del hipocampo que muestra la estructura del hipocampo de acuerdo a Lorente N6 (CA1 a CA4). Nótese que CA4 se considera como el *hilus* y se esquematiza como área punteada. También se observan los estratos del hipocampo (Modificado de Gray's Anatomy, 1973)**



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Se describen en el hipocampo las siguientes capas: *alveus*, *oriens*, piramidal, radiado y lacunoso-molecular (Gray's Anatomy, 1973) (Figura 13).:

***Alveus*:** es una capa subependimaria de fibras blancas que entran y salen del hipocampo. Las fibras eferentes son predominantemente los axones de las grandes neuronas del *stratum* piramidal, además de los axones que vienen de algunas células del *stratum oriens* y del giro dentado. Estos axones convergen para formar un gran componente eferente de la fimbria al fórnix. Las fibras

aferentes de la formación hipocámpica contralateral también llegan a las capas celulares del hipocampo a través del *alveus*.

*Stratum oriens*: está entretelado con los axones y ramas colaterales de las fibras que entran y salen del hipocampo, está penetrado por algunas de las dendritas basales de las células piramidales grandes de la capa adyacente y contiene los cuerpos celulares y las dendritas de interneuronas relativamente pequeñas e irregulares, algunas de las cuales se denominan células en canasta.

*Stratum pyramidale*: Aquí se encuentran las células piramidales grandes y pequeñas. Sus bases ven hacia el *stratum oriens* y al *alveus* mientras que sus ápices apuntan hacia el *stratum radiatum*.

*Stratum radiatum*: está formado por las dendritas apicales de las células piramidales que pasan profundamente y junto con axones asociados así como unas cuantas células interneuronas.

*Stratum lacunosum-moleculare*: Estas capas más profundas están constituidas por las dendritas apicales de las células piramidales, las terminales axónicas de varias aferentes al hipocampo, las colaterales recurrentes de Schaffer y las fibras musgosas, así como los somas, dendritas y arborizaciones axónicas de las neuronas profundas y esparcidas por las cuales el *stratum lacunosum* recibe su nombre.

### 1.8.2 ESTRUCTURA DEL GIRO DENTADO

El giro dentado es considerado como una estructura cortical trilaminar. Consiste en una capa acelular llamada molecular superficial, una capa intermedia llamada principal, la cual contiene las células granulares y una capa profunda de células polimórficas llamada también *hilus*. Anteriormente el *hilus* era considerado como CA4 (Lorente de No, 1934), sin embargo, actualmente se considera esto un error ya que las células de esta área están más relacionadas con el giro dentado (Amaral, 1978).

Los axones de las células granulares son en su conjunto llamados fibras musgosas. Ellos emergen de varias células de la capa granulosa y luego pasan a través de la capa polimórfica dando ramas colaterales a sus neuronas. Las fibras musgosas hacen una serie de contactos sinápticos con las espinas de los segmentos iniciales de las dendritas apicales de las células piramidales del sector CA3.

Amaral (1978), dividió al *hilus* en 4 zonas de acuerdo a los siguientes criterios (Figura 14):

Zona 1. es la porción de la capa piramidal del hipocampo que se inserta en el *hilus* del giro dentado (CA4)

<p>TESIS CON FALLA DE ORIGEN</p>
--------------------------------------

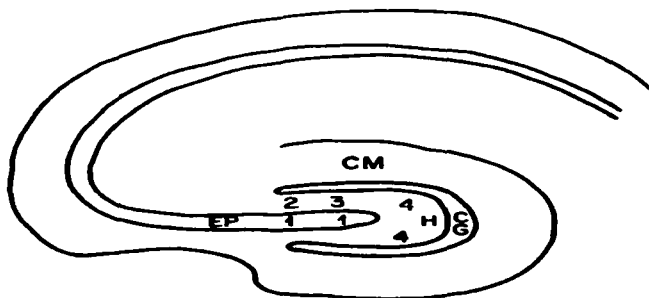
**Zona 2:** es muy delgada. Aquí se encuentran las dendritas de las células localizadas en la zona 1 y 3 antes de alcanzar el *stratum moleculare* del hipocampo. También están las interneuronas unipolares las cuales sirven de interfase entre giro dentado e hipocampo. Existen también otras células que mandan sus axones al *hilus* y reciben colaterales de las zonas 1, 3 y 4.

**Zona 3:** También llamada *area superpositus medialis*. Se considera una extensión del *stratum radiatum* del hipocampo. Es un área rica en terminaciones comisurales. Esta zona tiene células piramidales que no están alineadas y que se considera la porción terminal del hipocampo.

**Zona 4:** es una amalgama de las capas plexiforme y polimórfica del giro dentado. Toda esta zona contiene terminales y colaterales de las fibras musgosas.

**Figura 14:** Esquema tomado de Amaral (1978) donde se muestra la división que propone del *hilus* del giro dentado en 4 zonas. (Ver texto para mayor explicación)

**CM:** capa molecular del giro dentado; **CG:** capa de células granulares; **H:** *hilus* del área dentada; **EP:** estrato piramidal



### 1.8.3 TIPOS DE NEURONAS EN LA FORMACIÓN HIPOCAMPAL

#### 1.8.3.1 NEURONAS PRINCIPALES

Existen dos tipos celulares principales: las neuronas piramidales del cuerno de Ammón y las células granulares del giro dentado. Están acomodadas en una forma altamente ordenada constituyendo delgadas bandas de la capa piramidal (campos CA1 a CA3) del hipocampo y de la capa de células granulares del giro dentado.

Como ya mencioné anteriormente, la capa de células piramidales está dividida en regiones CA1, CA2 y CA3. Las dendritas de las células piramidales están cubiertas de espinas en las que terminan la mayoría de las sinapsis excitadoras. Algunas de las espinas más grandes del sistema nervioso son las que se localizan en las dendritas proximales de CA3 y reciben las sinapsis de las fibras musgosas. Estas espinas además de grandes son complejas y están englobadas por un botón de fibra musgosa única. El resto del árbol dendrítico de CA3 y CA1 tienen también espinas de menor tamaño donde se forman sinapsis asimétricas excitadoras (Johnston y Amaral, 1989).

Una de las características de CA3 es la presencia de conexiones excitadoras recurrentes entre las neuronas piramidales (Miles y Wong, 1986). Esta vía recurrente es glutamatérgica y representa una forma de retroalimentación positiva que hace que la región CA3 sea inestable. Esto, aunado a las propiedades intrínsecas de disparo de las células piramidales de CA3, aumenta el radio excitación/inhibición en esta región lo que puede resultar en actividad epileptiforme, la cual está caracterizada por disparo espontáneo, rítmico y sincrónico entre grandes números de neuronas (Traub y Wong, 1981).

Las células granulares del giro dentado tienen cuerpos pequeños de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  de diámetro, que constituyen al estrato granular. Las dendritas de las células granulares se extienden perpendiculares de la capa principal hacia la capa molecular. Las células granulares se consideran monopolares debido a que sus dendritas emergen únicamente de la porción apical del cuerpo celular. Los axones de las células granulares se llaman fibras musgosas por la apariencia de sus terminaciones sinápticas. Se originan de la porción basal del cuerpo celular y se extienden hacia el *hilus*. Estas fibras musgosas hacen sinapsis en varias neuronas como son las células musgosas de la capa polimórfica antes de salir del *hilus* y entrar a CA3 (Johnston y Amaral, 1998). Los botones sinápticos de las fibras musgosas son las sinapsis más grandes del sistema nervioso. Cada botón tiene múltiples zonas activas. Los botones sinápticos contienen grandes cantidades de  $\text{Zn}^{2+}$  y péptidos opioides que son coliberados con el neurotransmisor principal: glutamato (Stengaard- Pedersen et al., 1981).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### 1.8.3.2 OTRAS NEURONAS EXCITADORAS

El giro dentado presenta en su capa más profunda o polimórfica varios tipos de células (Amaral, 1978, describe 21 tipos de células) de las cuales la más común es la célula musgosa. Se encuentra en la zona 4 del giro dentado. Esta es de tipo glutamatergico. Sus dendritas emergen del soma de una manera polar. Sus dendritas proximales presentan espinas complejas que son el sitio de terminación de los axones de las fibras musgosas. Las dendritas distales tienen un número moderado de espinas y son muy delgadas (Amaral, 1978). Los axones se originan de un polo del soma, generalmente el que no tiene dendritas. Es inicialmente grueso pero se rompe en finas colaterales. Las colaterales originadas en los axones de las células musgosas forman las proyecciones ipsilateral asociativa y comisural. Estas colaterales terminan en las espinas de las células granulares. Las células musgosas pasan la información de las células granulares del nivel septotemporal a las células granulares localizadas a distintos niveles del giro dentado (Seress y Ribak, 1983). Así se constituye una vía eminentemente excitadora, sin embargo, el efecto predominante de las células musgosas es la excitación de interneuronas GABA o con somatostatina a nivel de la capa polimórfica, las cuales a su vez, inhiben a las células granulares (Scharfman, 1999).

### 1.8.3.3 INTERNEURONAS

Las neuronas intrínsecas o interneuronas en el giro dentado e hipocampo tienen regiones blanco localmente restringidas, no tienen espinas y son GABAérgicas (Freund y Antal, 1988). A pesar de su apariencia morfológica distinta, a nivel de microscopia de luz, las características ultraestructurales de las interneuronas son muy semejantes. Sus cuerpos muestran un citoplasma extenso con cuerpos de Nissl muy grandes, núcleos replegados, bastones intranucleares (Ribak y Anderson, 1980). Estas características no son compartidas con las células piramidales o células granulosas, pero se encuentran en neuronas GABAérgicas inhibitorias en la corteza cerebral. Los axones de las interneuronas forman sinapsis con los somas y las dendritas proximales así como con el segmento inicial del axón de las células blanco (Kosaka et al., 1985). Somogyi et al. (1983) describen en los primates, un subtipo de interneuronas que parece que forma sinapsis exclusivamente en la porción inicial del axón de las células piramidales. Tales interneuronas axo axónicas parecen ideales para efectuar un control inhibitorio directo sobre el disparo de un número grande de células principales.

En el *giro dentado*, el tipo de interneurona más prominente es la célula en canasta. Los cuerpos celulares de estas células están localizados en el borde entre la capa de células granulares y la capa de células polimórficas. Existe además una variedad de interneuronas localizadas en la capa molecular así como en la capa polimórfica.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Se han descrito cinco tipos de células en canasta en el giro dentado (Seress y Pokorny, 1981; Ribak y Seress, 1983): piramidal, horizontal, fusiforme, fusiforme invertido, multipolar. Sus somas se encuentran en la capa de células granulares y ocasionalmente en la capa molecular. Sus dendritas carecen de espinas o las tienen en pequeñas cantidades con varicosidades o ensanchamientos en forma de huso. La relación promedio de células granulares y células en canasta es de 160-220:1 en todo el giro dentado (Seress y Pokorny, 1981). Los axones de las células en canasta se extienden hasta 1 mm en el eje longitudinal del hipocampo y pueden hacer sinapsis hasta con 500 células granulares. Los sitios sinápticos de las terminales axónicas son en los somas y dendritas proximales de las células granulares (Struble et al., 1978). Estas dos últimas características explican el porqué un número menor de células en canasta puede proveer de una influencia inhibitoria vasta sobre las células granulares (Ribak y Seress, 1983). La mayoría (4 de cada 5) células en canasta son contactadas por colaterales de fibras musgosas lo cual es consistente con la noción de que la inhibición recurrente de la actividad de células granulares está mediada por las células en canasta.

En el *hipocampo*, las interneuronas tienen sus cuerpos celulares dentro o cerca de la capa piramidal y se clasifican en tres grupos en base a sus blancos sinápticos: aso-axónicas, células en canasta y células biestratificadas (Johnston y Amaral, 1998). Las interneuronas axo-axónicas hacen sinapsis en los segmentos iniciales de las neuronas piramidales y por lo tanto ejercen un control poderoso sobre el inicio del potencial de acción. Las células en canasta hacen múltiples contactos en la neurona piramidal formando una canasta dentro de la cual yace el soma piramidal. Las células biestratificadas hacen contacto sináptico en las dendritas basales y apicales de las neuronas piramidales. Las dendritas de estos tres tipos de interneuronas proyectan hacia el estrato radiado y estrato *oriens* y por lo tanto pueden recibir aferencias excitadoras de las colaterales de Schaffer, de fibras comisurales asociativas y de neuronas piramidales en la región local de las interneuronas (Buhl et al., 1996).

## 1.8.4 CONEXIONES DEL HIPOCAMPO

### 1.8.4.1 VIAS AFERENTES

Las vías aferentes al hipocampo nacen en fuentes corticales y subcorticales. Las aferencias corticales vienen de la formación hipocámpica contralateral, de regiones hipocámpicas ipsilaterales, el giro dentado, el subiculum y la corteza entorrinal. Estas vías generalmente liberan aminoácidos excitadores. El subiculum recibe aferencias de la corteza prefrontal dorsolateral mientras que la corteza entorrinal recibe aferencias de las cortezas orbitofrontal, temporal y parahipocámpica, del bulbo olfatorio, la amígdala, del *septum* medial, del núcleo del *raphe*, del *locus coeruleus*, el tálamo y la porción CA3 del hipocampo. (Knowles, 1992)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



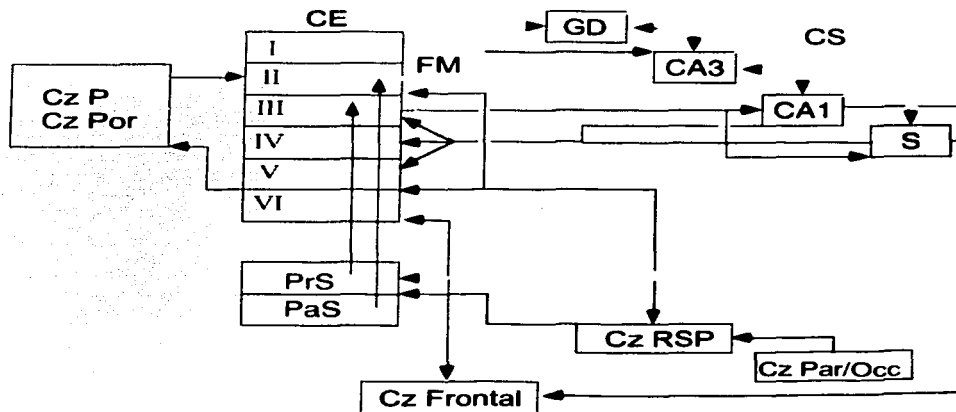
Las principales vías sinápticas dentro del hipocampo se pueden dividir en circuitos transversos o laminares, vías longitudinales y circuitos locales. Debemos de recordar que estas conexiones son altamente interdependientes así que su separación puede ser engañosa.

- **Vía laminar trisináptica:**

Existe una progresión unidireccional de las vías excitadoras que unen cada región de la formación hipocámpal. Andersen et al. (1971) le denominaron a esto circuito trisináptico. Se considera como punto de partida a la corteza entorrinal ya que la mayoría de la información sensorial que recibe el hipocampo entra a través de la corteza entorrinal. Las neuronas localizadas en la capa II de la corteza entorrinal dan origen a la vía perforante la cual atraviesa el subiculum y termina en el giro dentado y en CA3. Las células de la porción medial de la corteza entorrinal terminan en la porción medial de la capa molecular del giro dentado y aquellas de la porción lateral terminan en el tercio externo de la capa molecular. Estos dos componentes de la vía perforante terminan en un patrón laminar en el *stratum lacunosum-moleculare* de CA3 y CA2. Una vez haciendo sinapsis en el giro dentado, las células granulares dan origen a las fibras musgosas las cuales hacen sinapsis en las dendritas proximales de las células piramidales de CA3. Las células granulares también hacen sinapsis en las células de la capa polimórfica lo que provee de conexiones a otros niveles dentro del mismo giro dentado. Las células piramidales de CA3 proyectan a su vez a otros niveles dentro de CA3 así como en CA1. Esta última proyección a CA1 se conoce como colaterales de Schaffer. Estas están altamente asociadas a las dendritas apicales de las neuronas de CA1 en el *stratum radiatum* y a las dendritas basales en el estrato orines. Cada neurona piramidal de CA3 contacta con muchas células piramidales de CA1. Amaral y Witter (1989) han calculado que una sola neurona piramidal de CA1 puede ser inervada por más de 5000 células piramidales ipsilaterales. Las células piramidales de CA1 conectan tanto con el subiculum así como a las capas profundas de la corteza entorrinal (III, IV y V). El subiculum también origina una proyección a las mismas áreas corticales que originalmente mandaron aferencias a la corteza entorrinal (Johnston y Amaral, 1998) (Figura 15).

Tanto la porción medial como lateral de la vía perforante producen potenciales excitadores en sus dendritas, sin embargo, la porción lateral también colibera péptidos opioides cuando hay una actividad de alta frecuencia en las neuronas presinápticas (Johnston y Amaral 1998).

Figura 15: Diagrama que muestra las principales conexiones intrínsecas así como algunas aferencias corticales extrínsecas de la formación hipocampal de la rata. (Véase texto) Tomada de Johnston y Amaral, 1998. GD: giro dentado, CE: corteza entorrinal, FM: fibras musgosas, S: subiculum, PrS y PaS: presubiculum y parasubiculum; Cz P: corteza perirrinial, Cz Por: corteza posrinal; Cz F: corteza frontal; CzRSP: corteza retrosplenial; Cz Par/Occ: cortezas parietal y occipital.



- Vías Longitudinales

Existe evidencia de la importancia de las vías de asociación longitudinales ipsilaterales dentro del hipocampo. La vía perforante que va de la capa II de la corteza entorrinal a las células granulares del giro dentado, se extiende varios milímetros a lo largo del eje septo-temporal del hipocampo. Las células piramidales de CA3 mandan extensas colaterales longitudinales de asociación a las células piramidales de CA1 (Amaral y Witter, 1989). Algunas neuronas del

*hilus* mandan fibras longitudinales a distancias muy largas hacia las células granulares (Laurberg y Sorensen, 1977)

- Circuitos Locales

Las interneuronas y las células principales forman circuitos sinápticos locales dentro de subregiones del hipocampo y del giro dentado. Las células granulares envían extensas colaterales a muchas interneuronas especialmente a las células musgosas en el *hilus* que a su vez contactan otras interneuronas hilares y células granulosas (Scharfman, 1999). Las neuronas piramidales de CA3 conectan con las células piramidales e interneuronas vecinas de la misma región. Asimismo las interneuronas en CA3 inhiben a las células piramidales y a otras interneuronas (Miles y Wong, 1984 y Miles, 1990). Dentro de CA1, las neuronas piramidales excitan a varios tipos de interneuronas que inhiben a las células piramidales y a otras interneuronas (Knowles y Schwartzkroin, 1981).

#### 1.8.4.2 VIAS EFERENTES

La salida principal del hipocampo viene de los axones de las células piramidales de CA1 pero una pequeña porción deriva de neuronas en el *stratum oriens* y el giro dentado (Gray's Anatomy, 1973). Ellas forman el fórnix.

- El Fórnix:

El fórnix está formado por fibras blancas alrededor del cuerpo caloso en las que convergen las eferentes hipocámpicas formando diferentes haces. Pueden resumirse de la siguiente manera:

- Fórnix dorsal: pasa al giro *fasciolaris*, *indusium griseum*, giro cingulado y región septal.
- Fórnix precomisural: al septo precomisural, núcleos hipotalámico anterior y preóptico.
- Columna postcomisural del fórnix: se dirige al núcleo anterior del tálamo y a varios núcleos hipotalámicos terminando en el núcleo mamilar medial.
- Otras fibras se curvan caudalmente de la columna del fórnix para unirse a la estria *medularis* talámica para alcanzar a los núcleos habenuares, mientras otras continúan a la formación reticular del techo del mesencéfalo.

#### 1.8.4.3 CONEXIONES DEL GIRO DENTADO

El giro dentado únicamente proyecta dentro de la formación hipocámpica. Las células granulares dan origen a axones no mielinizados llamados fibras musgosas. Estas contactan a las neuronas piramidales de CA3. En su porción presináptica, forman una expansión compleja llamada excrescencia espinosa. Dicha expansión puede hacer hasta 37 contactos sinápticos con una sola dendrita de una célula piramidal, sin embargo, a lo largo de su trayectoria contactan pocas neuronas piramidales (Johnston y Amaral, 1998). Debido a estas características, las células granulares tienen una capacidad única de influenciar la actividad de las células piramidales.

Además de lo anterior, cada una de las fibras musgosas da origen a aproximadamente 7 colaterales dentro de la capa polimórfica antes de entrar a CA3. Estas colaterales hacen sinapsis con las dendritas proximales de las células musgosas y con las dendritas de las células en canasta (Ribak y Seress, 1983; Ribak y Bakay, 1999).

Existen tres aferencias inhibitorias a las células granulares. Una se origina de las células en canasta cercanas a la capa granular. Estas células forman un denso plexo terminal confinado a la capa granular. Las terminales de este plexo en canasta son GABAérgicas y forman contactos inhibitorios en los somas y dendritas apicales de las células granulares. Una sola célula en canasta tiene una influencia inhibitoria sobre un gran número de células en canasta (Struble et al., 1978). Una segunda influencia inhibitoria se origina en las células axo-axónicas o en candelabro que se localizan en la capa molecular las cuales conectan con el segmento inicial del axón de las células granulares (Kosaka, 1981). La tercera influencia inhibitoria proviene de células con somatostatina en la capa polimórfica que colocan GABA éstas hacen sinapsis con la porción distal de las dendritas de las células granulares (Buzsáki, 1984).

Ya mencioné anteriormente las proyecciones asociativa y comisura (véase la sección de Otras Neuronas Excitadoras) las cuales inician en las células musgosas de la capa polimórfica mandando después colaterales al tercio interno de la capa molecular contactando con las espinas de las células granulares. También hacen sinapsis con células GABAérgicas. Estas dos conexiones hacen que estas proyecciones tengan una doble función: excitadora e inhibitoria.

Las aferencias subcorticales del giro dentado se originan principalmente de los núcleos septales, la región supramamilar del hipotálamo posterior y de varios núcleos monoaminérgicos del tallo cerebral, principalmente del *locus coeruleus* y de los núcleos del *raphé* (Johnston y Amaral, 1998).

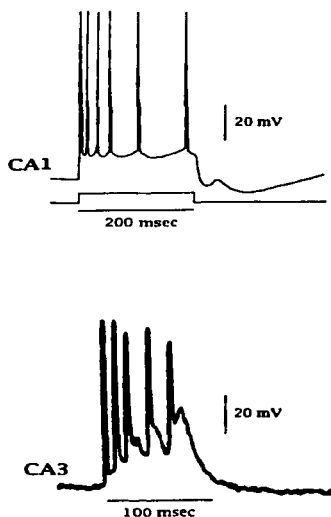
## 1.9 CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS DE LAS CELULAS HIPOCAMPALES

La generación espontánea de crisis epilépticas parece depender frecuentemente en la presencia de células "gatillo". Estas son neuronas que, cuando son excitadas, producen una respuesta todo o nada, la cual consiste en una despolarización que dispara a los potenciales de acción. Células de este tipo se han descrito en CA3, CA1 y subiculum. 50% de las células piramidales tienen esta característica (Heineman y Eder, 1997). Esta conducta, parece depender de las corrientes de  $Ca^{2+}$  así como de  $Na^{+}$ .

Las neuronas piramidales de CA1 disparan repetidamente y muestran acomodación e hiperpolarizaciones rápidas y lentas. Las neuronas de CA3 también disparan en racimos de potenciales de acción pero con amplitudes

declinantes. Estas dos características son el resultado de la activación de canales de potasio dependientes por el influjo de iones de calcio durante el tren (Johnston y Amaral, 1998) (Figura 16). Las amplitudes de las potenciales excitadores postsinápticos fluctúan entre menos de un mV a varias décimas de milivoltios, mientras que los potenciales postsinápticos inhibitorios varían en el rango de 1 a 10 mV. El potencial excitador postsináptico se eleva en un tiempo del orden de 5 a 20 ms y decae exponencialmente. (Johnston y Amaral, 1998).

**Figura 16: Aquí se muestran las propiedades de disparo de las neuronas piramidales de CA1 y CA3. Las neuronas de CA1 disparan en forma repetitiva pero muestran acomodación e hiperpolarizaciones rápidas y lentas. Las neuronas de CA3 disparan en racimos de potenciales de acción con amplitudes decrecientes. (Tomado de Johnston y Amaral, 1998)**



Las células granulosas tienen potenciales de acción de corta duración (0.22-0.44 mseg extracelularmente) y nunca disparan de forma compleja (Buszaki et al., 1983) respondiendo únicamente con un solo potencial de acción a la estimulación ya sea con choques simples de las vías comisural o perforante.

Las interneuronas tienen características fisiológicas muy similares a pesar de su morfología diferente. Tienen espigas de corta duración (<1.2 mseg intracelularmente) (Knowles y Schwartzkroin, 1981) y descargan espontáneamente con alta velocidad (5-80 mseg). Buszaki et al., (1983) han mostrado que durante las ondas agudas espontáneas, pueden disparar con frecuencias hasta de 700 Hz..

## 1.10 CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS DE LAS CELULAS HIPOCÁMPICAS

### 1.10.1 NEUROTRANSMISORES EXCITADORES

El glutamato es el principal aminoácido excitador del hipocampo (Mayer y Westbrook, 1987). Las sinapsis glutamatergicas excitadoras funcionan en los circuitos de proyección principal (como la vía perforante) así como en los circuitos excitadores locales que funcionan dentro de los subcampos (por ejemplo las colaterales de los axones de las células piramidales de CA3 que excitan a las células piramidales vecinas del CA1), las fibras musgosas, fibras comisurales asociativas (Macdonald y Kapur, 1999). La acción del glutamato se lleva a cabo en dos tipos de receptores, los *ionotrópicos* y los *metabotrópicos*.

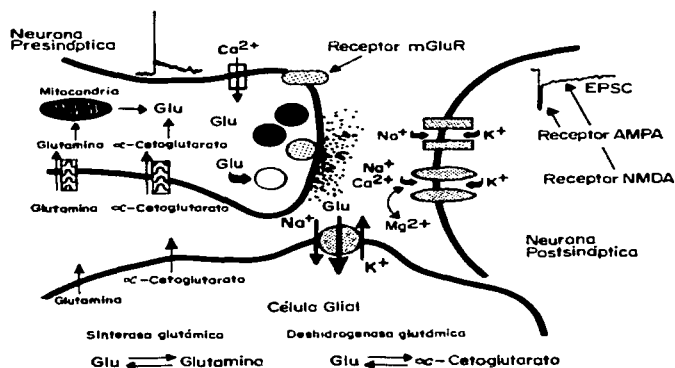
Existen tres subtipos de receptores *ionotrópicos* (Figura 17) que son activados por el glutamato (De Lanerolle et al., 1989; Collingridge y Singer, 1990):

1. AMPA (ácido isoxazolepropiónico  $\alpha$  amino-3 hidroxil-5 metilo) o tipo cuiscuilato
2. ácido Káinico
3. NMDA (N-metil-D-aspartato)

Los receptores no NMDA (AMPA/cuiscuilato y Káinico) son similares en su respuesta fisiológica. Producen una depolarización postsináptica debido a un aumento en la permeabilidad de la membrana al Na<sup>+</sup> (y a cierto grado de K<sup>+</sup>). Estos receptores producen potenciales postsinápticos excitadores rápidos (Knowles, 1992).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Figura 17:** Esquema de un modelo de sinapsis excitadora (Tomado de Dichter y Wilcox, 1997)



La activación del receptor NMDA produce un aumento de permeabilidad al  $\text{Na}^+$  y al  $\text{Ca}^{2+}$  el cual es voltaje y  $\text{Mg}^{2+}$  dependiente. Para que el receptor NMDA produzca una gran depolarización, la neurona postsináptica tiene que haber sido previamente depolarizada (o tener niveles de  $\text{Mg}^{2+}$  muy bajos) para que el bloqueo  $\text{Mg}^{2+}$  normal del canal iónico sea removida y el  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$  puedan entrar a la neurona. Si la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  es lo suficientemente grande, puede disparar cambios muy duraderos en las neuronas postsinápticas. Produce potenciales postsinápticos excitadores lentos. Se cree que estos cambios son críticos para la función de la memoria y plasticidad cerebral (Collingridge y Singer, 1990; Knowles, 1992).

El glutamato también es capaz de activar un grupo diferente de receptores que se acoplan, mediante sistemas de segundos mensajeros, a vías bioquímicas y canales iónicos. Estos son los receptores metabotrópicos (mGluRs). Cuando el glutamato se une a los mGluRs, se activan una variedad de proteínas G. Esto da

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

como resultado una cascada bioquímica que trae una modulación de las funciones celulares tales como el flujo a través de canales iónicos (Dichter y Wilcox, 1997).

### 1.10.2 NEUROTRANSMISORES INHIBIDORES

La función fisiológica más importante de las interneuronas hipocampales es la inhibición mediada por GABA. El precursor inmediato del GABA es el glutamato. El ácido glutámico es descarboxilado para formar GABA. La descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), está restringida a neuronas GABAérgicas y por lo tanto constituye un marcador muy conveniente para dichas células. Ribak y Seress (1983) localizaron a las células GABAérgicas y a sus terminales utilizando anticuerpos a GAD y describieron una densa red de terminaciones GAD positivas alrededor de los cuerpos de las células piramidales y granulares que corresponden a la distribución de las terminales de las células en canasta.

Existen dos subtipos de receptores al GABA: ionotrópico, llamado GABA A y metabotrópico, llamado GABA B. Los receptores GABA A median un potencial postsináptico inhibitorio rápido (10-50 mseg) mediante un incremento de la conductancia de la membrana al  $Cl^-$ . Son bloqueados por la picrotoxina y la bicuculina (Johnston y Amaral, 1998). La apertura de los canales de los receptores GABA A trae como resultado una hiperpolarización y asimismo una disminución de la efectividad de las aferencias excitadoras concomitantes. Esto hace que su efecto global sea inhibitorio. Se cree que es producido en parte por las sinapsis de las células en canasta localizadas en los somas de las células piramidales.

Los receptores GABA B median un potencial postsináptico inhibitorio lento o tardío (50-100 mseg) activado por una fosforilización en cascada por segundo mensajero intracelular que involucra al adenin monofosfato cíclico (c-AMP). Su antagonista específico es el flaclofeno (Macdonald, 1997). Está producido por sinapsis localizadas en las dendritas de las células piramidales que provienen de diferentes interneuronas. (Knowles, 1992). En la célula postsináptica producen una hiperpolarización del potencial de membrana. Esta hiperpolarización tiene un inicio y una caída más lenta que la producida por los receptores GABA A. En la terminal presináptica la activación de los receptores GABA B reducen la liberación de transmisor tanto en las sinapsis glutamatérgicas como GABAérgicas (Johnston y Amaral, 1998).

En experimentos in vitro, Lee et al. (1980) sugieren que estas interneuronas pueden ser los principales blancos de los opiáceos cerebrales y podrían atenuar la inhibición GABAérgica. Existen otros neurotransmisores inhibitorios que tienen efectos moduladores incrementando las corrientes postsinápticas de salida de  $K^+$ . Estos son la somatostatina (Robbins et al., 1991), la serotonina, la histamina (Knowles, 1992) y la adenosina (During y Spencer, 1992)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



A pesar de lo enunciado anteriormente, recientemente fue descrito que en las células granulares normales del giro dentado coexisten tanto el glutamato, el GABA y la descarboxilasa del ácido glutámico (Sloviter et al., 1996). Gutiérrez (2000) ha demostrado que las crisis inducen transmisión simultánea tanto GABAérgica como glutamatérgica en el sistema del giro dentado-CA3 en rebanadas de hipocampo. Asimismo, Ramírez y Gutiérrez (2001) encontraron que, después de esta situación in vitro, la GAD 67 (descarboxilasa glutámica) se expresa en las fibras musgosas, así como en el giro dentado. Este fenómeno no depende de la actividad epiléptica sino de un aumento de la aferencia excitadora al giro dentado y lo proponen como un mecanismo protector que puede sostener la síntesis de GABA en un modo dependiente de la actividad celular. Así estas células expresan un fenotipo GABAérgico dependiente de la actividad (Gutiérrez 2002, Lamas et al., 2001; Gómez Lira et al., 2002).

### **1.11 CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS EN LA EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL**

Desde 1825, Bouchet y Cazauvieilh publicaron sus observaciones en 18 autopsias de pacientes epilépticos que estaban dementes (Gloor, 1991). Ellos encontraron que 8 de éstos tenían lesiones en el hipocampo caracterizadas por un aumento en la consistencia del tejido. En 1880, Sommer describió los cambios histológicos encontrados en un caso de esclerosis del cuerno de Ammón (Scheibel, 1980). Se trataba de un paciente de 25 años de edad que sufría de lo que ahora conocemos como crisis parciales complejas consistentes en alucinaciones complejas. Este paciente murió por complicaciones de una infección de vías urinarias. Sommer encontró que tenía un hipocampo aumentado de consistencia (duro) y describió la pérdida de las neuronas piramidales limitadas al sector ahora conocido como CA1.

La evidencia más contundente de que el hipocampo es el sitio de inicio de la actividad ictal en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal es que la cirugía ablativa del hipocampo deja a los pacientes libres de crisis epilépticas (Velasco, 2000). Más aún, aquellos pacientes postoperados, con crisis residuales, a los que se les somete a ablación del hipocampo residual han quedado libres de crisis (Engel, 1987). Estos estudios clínicos sugieren que el hipocampo contiene neuronas que inician la descarga epiléptica, sin embargo su papel en la epileptogénesis es aún controversial.

El sustrato patológico más frecuente de la epilepsia del lóbulo temporal es la esclerosis hipocámpal (Figura 18) que está presente en un 70% de todos los tejidos temporales resecados como tratamiento para las crisis parciales complejas refractarias a tratamiento médico (Babb et al., 1984<sup>a</sup>, 1987; Berkovic et al., 1991; Meencke y Veith, 1991). Una característica anatómica intrigante en la epilepsia del lóbulo temporal es la selectividad relativa de la pérdida celular (de Lanerolle et al., 1989, Houser et al., 1990). Mientras que algunos grupos de neuronas se encuentran preservados, otros grupos adyacentes pueden encontrarse muy

disminuidos en número. Aunque se ha prestado mucha atención a la pérdida celular, la reorganización anatómica y la función de las neuronas no dañadas son igualmente importantes puesto que ellas posiblemente jueguen un papel crítico en la iniciación y propagación de las crisis (Houser et al., 1990). Estas neuronas incluyen las células granulares dentadas que se encuentran bien preservadas, a pesar de que exista una severa pérdida neuronal en el *hilus* y en los campos CA1 y CA3 (Sloviter, 1987).

**Figura 18: Secciones coronales de hipocampos obtenidos por autopsia de (A) un paciente fallecido sin enfermedad neurológica y (B) un paciente que en vida tuvo epilepsia del lóbulo temporal. Nótese la diferencia dramática del volumen y aspecto del hipocampo, Así como el ensanchamiento del cuerno temporal del ventrículo lateral. (Tomado de Babb, 1984a)**



El examen detallado del hipocampo resecaado en los pacientes con epilepsia refractaria revela un amplia variabilidad en los subcampos con pérdida neuronal. Las regiones afectadas incluyen la fascia dentada, el hipocampo, el prosubiculum y el subiculum (Babb, 1990). Dentro de las regiones dañadas, CA1 parece estar extensamente afectada, seguida de CA3. Este patrón es el que se denomina como esclerosis hipocampal típica, sin embargo, existen variantes de este patrón básico. Por ejemplo, se ha descrito el patrón de folio terminal (Margerison y Corsellis, 1966) en el que la pérdida neuronal está restringida a la región hilar del giro dentado. Existe otra forma en la que se agrega pérdida neuronal en CA1. Actualmente todos estos tipos se incluyen dentro de la

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

esclerosis hipocampal y, sin embargo, es importante reconocer que existen múltiples patrones de pérdida neuronal.

Es interesante notar que en los modelos animales, la pérdida neuronal en CA1 es mucho menor que la que se encuentra en humanos con epilepsia del lóbulo temporal (Sloviter, 1987; Mello, 1993), sin embargo hay modelos animales como el de la "epilepsia" del lóbulo temporal crónica por pilocarpina sin convulsiones iniciales en que hay pérdida neuronal únicamente en el hilus y CA3 (Cavalheiro et al., 1991; Mello et al., 1993). Esto sugiere que la pérdida neuronal en CA1 no es esencial para el desarrollo de crisis recurrentes. Este hallazgo apoya la idea de que algunas regiones con pérdida neuronal son más importantes que otras en el desarrollo de crisis espontáneas y que la pérdida neuronal en el hilus puede ser particularmente importante. Esto se debe probablemente al papel crítico que juegan algunas neuronas del hilus del giro dentado en la regulación de la actividad entre el giro dentado y el hipocampo (Scharfman, 1999). La disrupción de esta compuerta podría llevar a la propagación de la actividad anormal a través del hipocampo y posteriormente a regiones extrahipocampales del cerebro (Lothman, 1992). Una pérdida severa de las neuronas polimórficas puede llevar a un inadecuado control de la excitabilidad de las células granulares y contribuir a un estado propicio para las crisis epilépticas. Sin embargo, la pérdida de las células hiliares no lleva inmediatamente a crisis espontáneas. Esto sugiere que se necesitan cambios progresivos adicionales para el desarrollo de la condición epiléptica.

### 1.11.1 TIPOS DE NEURONAS VULNERABLES A DAÑO

Dentro de cada región dañada, algunos grupos de neuronas son más vulnerables que otros y el efecto funcional de la pérdida de cada grupo está influenciado dependiendo de su función excitadora o inhibitora. Ya describí la pérdida de neuronas piramidales en las regiones CA1 e hilar y en menor grado de CA3 característica de la esclerosis hipocampal.

En 1979, Olney y colaboradores sugirieron que la lesión inducida por las crisis epilépticas era el resultado de una excitación excesiva ("excitotoxicidad"). En esta misma dirección, Sloviter (1983) describió los efectos patológicos que encontró al estimular sostenidamente la vía perforante en ratas anestesiadas comparando los hipocampos estimulado y el no estimulado en el mismo animal. Encontró una lesión selectiva a las células musgosas hiliares y piramidales de CA3. Posteriormente se demostró que la lesión producida por la estimulación de la vía perforante se disminuía si se utilizaban antagonistas a los receptores de glutamato (Rothman y et al., 1987).

Otra teoría que trata de explicar la selectividad en la pérdida neuronal es la capacidad de las neuronas para neutralizar al calcio. La infusión de un quelante de calcio en las interneuronas hiliares las protegen de la lesión inducida por estimulación (Scharfman y Schwartzkroin, 1989). Sin embargo, estudios *in vivo* en

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ratones que carecen del ligando de calcio D-28k eran resistentes a la isquemia en CA1 (Mody, 1998; Klapstein et al., 1998). Ellos sugieren que los ligandos al calcio promueven la lesión neuronal al facilitar una rápida dispersión de calcio a través del citoplasma.

Se ha considerado que las células granulares del giro dentado no son vulnerables al proceso epiléptico. Sin embargo, debemos recordar que existe evidencia de que la neurogénesis de estas células persiste aún entrada la edad adulta (Kaplan et al., 1985; Eriksson, 1998) y se ha descrito que las crisis epilépticas estimulan esta neurogénesis (McNamara, 1999). De tal forma que no se puede descartar que la aparente preservación del número de células granulares se deba a este fenómeno y no a que sean inmunes a daño. Scharfman, 2001 ha hecho estudios de las células recién nacidas, las cuales parecen perder su camino y migran para terminar en la capa molecular o el hilus, incluso una subpoblación migró hasta el borde del campo CA3. Ya que en esta zona normalmente no hay células granulosas, pudieron examinar las células recién nacidas. Encontraron que se desarrollan normalmente, son difíciles de distinguir de las células normales a excepción de que tienen dendritas de ambos lados del soma, sin embargo, sus propiedades electrofisiológicas son virtualmente idénticas a las de las células granulares adultas localizadas en la capa de células granulares. Sin embargo, los registros intracelulares mostraron que estas células presentan descargas espontáneas a una periodicidad de 0.5 a 0.05 Hz lo cual es completamente anormal de una célula granular adulta normal. Registros simultáneos mostraron que dichas células recién nacidas estaban sincronizadas con las células piramidales de CA3 (Scharfman et al., 2000).

Ha existido controversia respecto a la existencia de pérdida de neuronas GABAérgicas. Varios estudios sugirieron que las neuronas GABAérgicas eran relativamente resistentes a daño (Sloviter, 1987). Demostraron que las neuronas GABAérgicas en el borde interno de la capa de células granulosas no se dañan después de la estimulación sostenida de la vía perforante y que muchas neuronas inmunorreactivas a GAD (descarboxilasa del ácido glutámico) persisten en la región de CA1 después de crisis inducidas por ácido kaínico. Otros trabajos en el hipocampo humano de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal demostraron que las neuronas GABA en varias regiones del hipocampo, tales como CA1, persisten a pesar de la pérdida extensa de las neuronas piramidales en dicha región (Babb y cols 1989). Tales estudios han llevado a generalizar que todas las neuronas GABA no son vulnerables a daño. De aquí surgió la teoría de estado no funcional o "durmiente" de dichas células debido a que su función está disminuida por pérdida de estímulos excitadores (Sloviter, 1991, 1992; Bekenstein y Lothman, 1993).

Sin embargo, varios estudios han hecho evidente que las neuronas GABAérgicas en el hipocampo están constituidas por una gran variedad de tipos celulares. Muchas de estas neuronas tienen patrones de conexiones característicos y propiedades neuroquímicas específicas como lo indican los diferentes contenidos de neuropéptidos y proteínas de unión al calcio (Katsumaru

et al., 1988). La localización inmunohistoquímica de estas sustancias permiten la identificación de subtipos especiales de neuronas GABA, pero la población completa de neuronas GABAérgicas en el hipocampo puede ser identificada más efectivamente por medio del RNA mensajero para GAD (Houser y Escaplez, 1994). Con esta técnica ha sido posible demostrar que muchas de las neuronas GABA hilares son bastante vulnerables al daño inducido por crisis. Se habla hasta de un 40% de pérdida neuronal (Obenaus et al., 1993). A pesar de esta severa pérdida neuronal en el hilus, otras neuronas marcadas con GAD RNAm en el giro dentado estaban preservadas. Estas incluyen las células en canasta en el borde interno de la capa de células granulares.

### 1.11.2 REORGANIZACION DEL HIPOCAMPO EPILEPTICO

Los axones de las células granulares del giro dentado, llamadas fibras musgosas, proyectan a las neuronas hipocámpicas del campo CA3 (Sutula et al., 1988; Lothman et al., 1992). Numerosos estudios en la rata y otras especies (Tauck y Nadler, 1985; Davenport et al., 1990a) han demostrado que las fibras musgosas pasan por reorganización sináptica en respuesta a una variedad de lesiones. Nadler y col (1980), mostraron que la lesión selectiva de las neuronas piramidales de CA3 y de las células granulares del giro dentado con inyecciones intraventriculares de ácido kaínico se asociaba a la aparición de nuevas sinapsis en la capa molecular interna del giro dentado y en el *stratum radiatum* de CA3. Estos dos sitios corresponden a aquellos con deafferentación causada por la pérdida de neuronas piramidales e hilares y sugirieron que esta pérdida celular llevaba a una forma de plasticidad reconstructiva del sistema de fibras musgosas. El refinamiento del método de Timm, que es una técnica relativamente simple para visualizar las terminales presinápticas de las fibras musgosas con alta concentración de Zinc, fue un paso importante para el estudio en este campo (Sloviter, 1982). Tauck y Nadler (1985) encontraron una correlación entre la ramificación de las fibras musgosas y varios parámetros electrofisiológicos de excitabilidad de las células granulares. Esta observación los llevó a proponer que esta ramificación de fibras musgosas creaba conexiones excitadoras recurrentes dentro de la capa de células granulares y la consiguiente hiperexcitabilidad.

Numerosos reportes han documentado la existencia de ramificación de las fibras musgosas hacia la capa supragranular interna en humanos con esclerosis mesial del lóbulo temporal y epilepsia del lóbulo temporal refractaria a tratamiento médico (Babb et al., 1991; Sutula et al., 1988; de Lanerolle et al., 1989; Houser et al., 1999). Esta ramificación se observa típicamente en asociación con la pérdida de neuronas hilares y otras poblaciones celulares hipocámpicas. Existe evidencia de que estos axones aberrantes efectúan conexiones sinápticas directas en la capa molecular interna del giro dentado en el humano. Isokawa et al. 1993, utilizaron técnicas de llenado intracelular para visualizar las células granulares individuales de especímenes de hipocampos obtenidos de tejido removido quirúrgicamente en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal refractaria a tratamiento médico y compararon estas células con aquellas de muestras control.

Observaron que las células granulares se habían ramificado fibras musgosas en el tejido epiléptico. Las ramas podían ser observadas cursando a través de la capa de células granulares del giro dentado hacia la capa molecular interna. Franck et al. (1995) corroboraron estos hallazgos utilizando tinción de Timm, marcaje intracelular y registros electrofisiológicos de rebanadas de tejido humano epiléptico. La presencia de las proyecciones de las fibras musgosas estaba asociada a excitabilidad anormal de las células granulares.

El descubrimiento de la ramificación del hipocampo esclerótico se propuso como un mecanismo de hiperexcitabilidad. Recordemos que el circuito trisináptico excitador lleva la información de la corteza entorrinal y la transmite en forma secuencial a través de sinapsis excitadoras a las células granulares y de ahí a las células piramidales de CA3 y de aquí a las células piramidales de CA1. Las células piramidales de CA3 son especialmente propensas a la actividad epileptiforme (Miles y Wong, 1986). Esto se debe en parte a que estas células normalmente forman sinapsis excitadoras con otras células piramidales de CA3 vecinas. En contraste, Behr et al., 1996, observaron en ratas normales, no epilépticas, que la actividad epiléptica es difícil de inducir en las células granulares normales. Esto se debe en parte a la carencia de sinapsis excitadoras recurrentes con las células granulares vecinas y también a la presencia de polisínapsis inhibitorias de las células granulares. Esto podría implicar que el giro dentado tiene una función de "filtro" para la actividad epiléptica la cual es alterada por la formación de sinapsis recurrentes entre las células granulares como ocurre después de la gemación de las fibras musgosas.

El hallazgo fundamental de estos estudios es que la reorganización morfológica de los componentes presinápticos de una vía neuronal mayor puede ocurrir en el tejido humano epiléptico. La ramificación de las fibras musgosas en los humanos (Represa et al., 1987; Babb et al., 1989) apoya la hipótesis inicial de que hay una plasticidad neuronal de elementos tanto axónicos como dendríticos en la corteza cerebral y en el hipocampo de pacientes con epilepsia.

El tipo de reorganización sináptica que he mencionado es el más frecuente y estudiado, sin embargo, se han descrito otros patrones de reorganización de las fibras musgosas en el hipocampo de humanos epilépticos aunque se han encontrado con mucha menor frecuencia. En algunos especímenes de humanos, las fibras musgosas marcadas se extienden más allá de CA3 e inervan neuronas de CA2 y posiblemente de sitios más distantes (Babb et al., 1992; Houser, 1999). Esta inervación indirecta de las neuronas de CA2 por células granulares puede llevar a una propagación más directa y rápida de la actividad excitadora a través de la extensión antero-posterior del hipocampo ya que las neuronas de CA2 son una fuente de conexiones asociativas entre diferentes niveles de la formación hipocámpal (Rutecki et al., 1989). Houser et al 1999, han descrito también otro patrón en algunos pacientes epilépticos en quienes las neuronas polimórficas están muy disminuidas pero que persisten las células piramidales de CA3 las cuales tienen un incremento en la inervación por fibras musgosas. Comentan que

este tipo de reorganización puede ser responsable de una facilitación excitadora a las neuronas de CA3.

Resumiendo, la epilepsia puede resultar no solamente de los déficit de los sistemas funcionales debido a la pérdida celular, sino también de una reorganización de las conexiones, y actividad de las neuronas remanentes. Consideradas en conjunto, estas observaciones enfatizan la necesidad de un entendimiento más dinámico de la circuitería funcional de las regiones involucradas en la epilepsia.

### 1.11.3 PARTICIPACION DE LAS CELULAS GLIALES

Durante muchos años la neuropatología y la neurobiología experimental estaban enfocadas a los cambios en las neuronas, sus axones y sus dendritas únicamente. Se consideraba a las células no neuronales del sistema nervioso central como simples elementos independientes de la patología y plasticidad neuronal. Actualmente ha incrementado el interés en estos elementos considerándolos como células de vital importancia para la función del sistema nervioso. Los cambios patológicos en la epilepsia no solo afectan a las neuronas sino que llevan a reacciones de astrocitos, microglia y oligodendrocitos (Hinterkeuser et al, 2000). La deaferentación del giro dentado así como de la región de CA3 lleva a una activación intensa de microglia y astrocitos que está caracterizada por cambios morfológicos, proliferación, migración dirigida y expresión de moléculas de adhesión. Ambos tipos de células gliales se involucran en la fagocitosis de las fibras de la vía perforante que están degenerando, las células microgliales en una fase temprana y más adelante los astrocitos también participan. Tanto la microglia como los astrocitos producen factores que pueden apoyar potencialmente la gemación reparadora o pueden actuar como neuroprotectores. La liberación de tales factores parece ser un factor de mayor importancia para guiar las aferentes que están gemando y, posiblemente, también para remodelar las dendritas deaferentadas. Fagan et al. (1997) han demostrado que FGF-2 (factor de crecimiento fibroblástico) es secretado por los astrocitos posterior a una lesión de la corteza entorrinal. Lee et al. (1997) proponen que las células microgliales activadas secretan un factor neurotrófico ciliar que regula la actividad astrocítica. Posiblemente la facilitación glial pueda contribuir a la fagocitosis inicial y limpieza en el área lesionada así como una inervación tardía y promoción de entrada de los axones a las zonas lesionadas y denervadas. El problema radica si esta fuerza de atracción favorece la regeneración aberrante si no existe una atracción específica para los axones. (Turner et al., 1998)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

#### **1.11.4 VIAS DE PROPAGACIÓN DE LAS CRISIS EN LA EPILEPSIA MESIAL TEMPORAL**

Existe controversia en cuanto a las vías de propagación de las crisis epilépticas iniciadas en el hipocampo. Esto se debe a las diferencias anatómicas y funcionales entre los animales experimentales, incluyendo al primate y al hombre y a la limitante que existe en el monitoreo de la propagación de las crisis epilépticas en el humano debido a que está confinada a los sitios de localización de los electrodos intracraneales. Por ejemplo: Gloor et al., 1993, encontraron la presencia de la comisura dorsal hipocampal, sin embargo, no encontraron "evidencia convincente" de remanentes de la comisura hipocampal anterior en el humano. Wilson (1995) hizo un análisis de las vías funcionales subyacentes a la propagación tanto ipsilateral como contralateral en las crisis del lóbulo temporal. Resume estudios en animales haciendo además énfasis en los estudios efectuados en el humano. Estos últimos están efectuados mediante la observación directa de la propagación EEG en pacientes con electrodos intracraneales, así como el uso de potenciales evocados estimulando aquellas estructuras en las cuales se introducen electrodos intracraneales para el estudio de los focos epileptógenos. En la figura 19, se observan las diferentes vías funcionales tanto ipsilaterales como contralaterales descritas. Las cortezas entorrinal y presubicular exhiben la mayor conectividad, presumiblemente por sus posiciones estratégicas a la entrada y salida del hipocampo. La corteza entorrinal activa otras estructuras, principalmente al hipocampo mediante la vía perforante (Wilson, et al., 1990). En 1983, Buser y Bancaud describieron las vías amígdalo hipocampales. En cuanto a la propagación contralateral, en el humano es muy probable que la vía principal sea a través de la corteza órbito-frontal (Wilson, 1995) a través de la amígdala ya sea de forma directa o a través de la neocorteza temporal o de la corteza del cíngulo. Esto va de la mano con las características clínicas de las crisis parciales complejas provenientes del hipocampo ya que durante su desarrollo clínico se pueden observar síntomas de tipo frontal (desviación de la cabeza, posiciones tónicas de miembros ya sean torácicos o pélvicos).

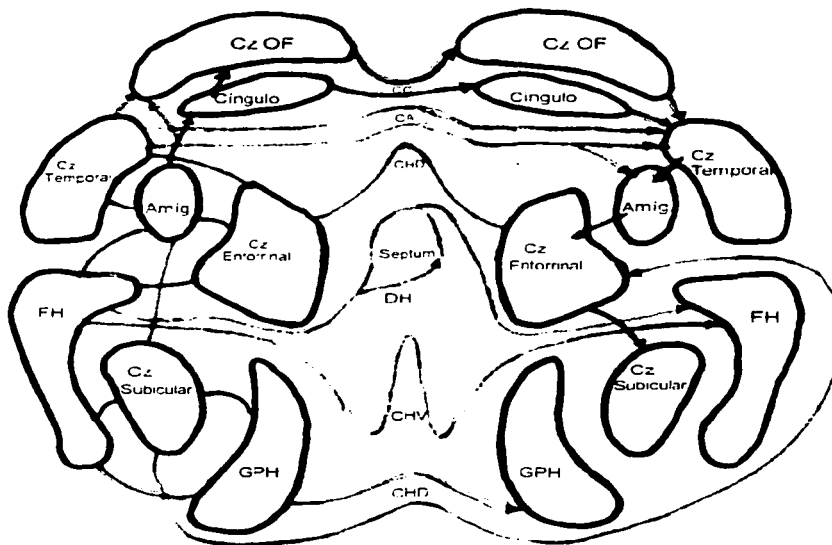
Con estos antecedentes, en este trabajo nos proponemos analizar las crisis registradas con electrodos intracerebrales en el hipocampo en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal que fueron sometidos a lobectomía temporal como tratamiento quirúrgico de sus crisis. Se analizó la morfología de los patrones de inicio y su comportamiento en cuanto a sitio de inicio y tiempo de propagación a otras estructuras. Se correlacionaron estos datos con los datos histopatológicos del tejido reseado con la idea de saber si existe una morfología del patrón de inicio de las crisis con la pérdida neuronal de las células piramidales. Por último, se intentó hacer una correlación entre los datos observados y el resultado de la cirugía para conocer si podemos hacer una predicción que redunde en beneficio para el paciente.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



**Figura 19: Vías funcionales para la propagación de las crisis del lóbulo temporal. Esquema modificado de Wilson 1995.**

**CzOF: corteza órbito-frontal; Cz temporal: corteza temporal; Amig: amígdala; FH: formación hipocámpal; Cz subicular: corteza subicular; GPH: giro parahipocámpal; ca: comisura anterior; cc: cuerpo caloso; dh: decusación hipocámpal; chv: comisura hipocámpal ventral; chd: comisura hipocámpal dorsal**



—— Conexiones funcionales demostradas en el humano

----- Conexiones anatómicas en el primate inferior

## 2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con crisis parciales complejas que se originan en el lóbulo temporal presentan frecuentemente un grave problema en su tratamiento médico porque las crisis son rebeldes a éste. Además de la incapacidad obvia que causa el tener crisis epilépticas, se agrega una grave deterioro en la memoria reciente, y alteraciones conductuales, principalmente agresividad. Estos problemas van progresando si no se controlan las crisis.

La fisiopatología de la epilepsia del lóbulo temporal no está totalmente aclarada. Se considera clásicamente que la epilepsia se debe a una hiperexcitabilidad neuronal. Sin embargo, como ya se mencionó anteriormente, los datos hasta ahora obtenidos en este tipo de crisis llaman la atención porque se ha observado una pérdida neuronal de las células piramidales excitadoras así como la persistencia de algunos tipos de interneuronas inhibitorias. Esto sugiere que en el caso específico de las crisis del lóbulo temporal no se trata de un problema de hiperexcitabilidad neuronal solamente sino de inhibición aumentada con hipersincronización. Esto podría explicar que no responda a medicamentos antiepilépticos convencionales. Por lo tanto, es necesario conocer la fisiopatología de la epilepsia del lóbulo temporal para poder brindar un mejor tratamiento médico o quirúrgico.

## 2.2 METAS ESPECIFICAS E HIPÓTESIS

- A. La primera meta es analizar cuál patrón EEG de inicio ictal es más frecuente en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (hipersincronía ó desincronización).

**HIPOTESIS 1.** El patrón de inicio más frecuente es el hipersincrónico (espigas lentas, de alto voltaje, sincrónicas).

- B. La segunda meta es conocer el comportamiento en cuanto a localización y propagación de los patrones de inicio ictal hipersincrónicos o desincronizados.

**HIPOTESIS 2.** El inicio hipersincrónico es focal (es decir muy localizado a un solo sitio) y difícilmente se propaga a estructuras vecinas. El inicio desincronizado es regional (abarca 1 o más regiones) y se propaga rápidamente a estructuras vecinas.

- C. La tercera meta es conocer si estos dos tipos de morfología de la actividad electroencefalográfica en los inicios ictales y su comportamiento pueden tener una explicación basados en diferencias histopatológicas.

**HIPOTESIS 3:** El inicio hipersincrónico está asociado a mayor pérdida neuronal. El inicio desincronizado tiene una menor pérdida neuronal.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- D. La cuarta meta es conocer si el resultado postquirúrgico de la lobectomía temporal anterior puede ser predicho de acuerdo a la presencia de un patrón de inicio ictal desincronizado o hipersincrónico

**HIPÓTESIS 4:** El mejor resultado corresponde a pacientes con inicio EEG ictal hipersincrónico y el peor resultado corresponde a pacientes con inicio ictal desincronizado

### 2.3 OBJETIVOS

1. Registrar el inicio de crisis parciales complejas en diferentes estructuras temporales mesiales y analizar su sitio de aparición, morfología del EEG y su propagación a otras estructuras vecinas.
2. Correlacionar estas características con los hallazgos histopatológicos del tejido temporal reseado quirúrgicamente para el control de las crisis.
3. Efectuar el seguimiento de los pacientes para conocer el resultado a largo plazo de la lobectomía a largo plazo.

### 2.4 UNIVERSO DE TRABAJO

Los sujetos son pacientes con epilepsia del lóbulo temporal refractaria a tratamiento médico incluidos en el protocolo de electrodos profundos, de la fase II del Centro de Investigación de Epilepsia de Difícil Control (CEDIC), Unidad de Investigación Biomédica, Centro Médico Nacional, IMSS y Servicio de Neurocirugía Funcional, Hospital General de México S.S. y del Programa de Neurofisiología Clínica de la Universidad de California, Los Angeles (UCLA).

Para propósitos de este trabajo se estudiaron pacientes en los cuales se desconocía la lateralidad del foco epiléptico y por lo tanto se utilizaron electrodos intracerebrales bilaterales para poder determinar la lateralidad del foco. Una vez logrado este objetivo, el tener electrodos bilaterales nos permitió comparar el hipocampo epileptógeno del no epileptógeno.

### 2.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes con crisis parciales complejas incontrolables por la medicación antiepiléptica. Es decir con más de 6 meses tomando la combinación de anticonvulsivos indicados para su tipo de crisis, con niveles séricos dentro de límites terapéuticos y que a pesar de esto continúan con crisis las cuales son incapacitantes para llevar a cabo normalmente su vida. Como tales, son candidatos para la resección de las áreas del lóbulo temporal que contribuyen a las crisis, generalmente la región mesial del lóbulo temporal.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

2. Se seleccionaron aquellos pacientes en los que los datos clínicos y los resultados de los estudios no invasivos mostraron que tienen epilepsia del lóbulo temporal pero no se pudo determinar si su lateralidad es derecha o izquierda. Por consiguiente, como parte de su estudio diagnóstico fue necesaria la implantación de electrodos hipocampales bilaterales para determinar la lateralización del foco epiléptico.
3. Que el paciente esté de acuerdo en que se le efectúe una lobectomía temporal en caso de que el foco epileptogénico sea unilateral y no afecte áreas elocuentes, es decir áreas que afectarían funciones como el lenguaje y la memoria.
4. Que el paciente tenga un seguimiento mínimo de un año postoperatorio para conocer el resultado quirúrgico. (Este criterio excluyó a 15 pacientes que fueron incluidos en el trabajo publicado)

#### *CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN*

1. Pacientes embarazadas.
2. Pacientes cuyos estudios prequirúrgicos muestren algún factor de riesgo quirúrgico.

#### *CRITERIOS DE EXCLUSIÓN*

1. Pacientes que se puedan controlar médicamente o que sus crisis no los incapaciten.
2. Pacientes que posterior al estudio con electrodos de profundidad tengan focos epilépticos bilaterales o que incluyan áreas elocuentes por lo que no sea posible efectuar una lobectomía del lóbulo temporal.
3. Aquellos pacientes que no estén de acuerdo en que se les efectúe una resección del foco epiléptico.

## **2.6 METODOS**

Se estudiaron pacientes con epilepsia parcial compleja no controlable con medicamentos anticonvulsivos, con niveles séricos dentro de límites terapéuticos, cuyas crisis son incapacitantes. Para lograr definir estos puntos se efectuaron los siguientes procedimientos:

- Historia clínica completa con especial atención a las características clínicas de las crisis (presencia de auras, automatismos oralimentarios, psicomotores, arresto conductual, alucinaciones, fenómeno de deja vu, crisis tónico clónico secundariamente generalizadas, amnesia postictal) para poder clasificarlas

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

como parciales complejas del lóbulo temporal. También se obtuvo un calendario de crisis detallado de cuando menos 3 meses previos a su ingreso.

- Valoración neuropsicológica para determinar trastornos conductuales o de memoria relacionados con las crisis que puedan ser un factor más de incapacidad y deterioro progresivo para el paciente.
- Niveles séricos de anticonvulsivos para verificar que se encuentran dentro de límites terapéuticos.
- Cuatro electroencefalogramas seriados para determinar la presencia de actividad epileptiforme temporal bilateral independiente.
- Imagen por resonancia magnética para detectar presencia de alguna lesión temporal, específicamente si existen datos que hagan sospechar de esclerosis hipocámpica mesial como la hiperintensidad en dicha zona o datos de atrofia directos (disminución de volumen del hipocampo) o indirectos (asimetría del cuerno temporal por atrofia del tejido temporal).

## 2.6.1 ELECTRODOS PROFUNDOS Y REGISTRO

El monitoreo electroencefalográfico se llevó a cabo con 10 a 16 electrodos flexibles de platino-iridio dentro de una vaina de poliuretano (AD-Tech) colocados estereotácticamente, los cuales fueron introducidos con una aproximación lateral ortogonal al plano sagital de los lóbulos temporales. Los electrodos tienen 7 contactos colocados a intervalos de 3 a 6 mm. Para su colocación se utilizó un marco estereotáctico Leksell compatible con Resonancia Magnética y angiografía digital para orientar en forma computarizada la trayectoria de dichos electrodos. Los electrodos fueron introducidos a través de tornillos de titanio utilizando guías. Dichos tornillos se fijaron en trépanos de 4.8 mm hechos en el cráneo colocados a nivel de los lóbulos temporales y de ser necesario, frontales. Los electrodos se dirigieron principalmente a las estructuras temporales mesiales, incluyendo la amígdala, corteza entorrinal, el presubiculum, al hipocampo anterior, medio y posterior, parahipocampo medio y posterior. La selección de sitios de implantación dependió de los estudios preoperatorios, como electroencefalograma, evidencia de atrofia en la resonancia magnética, así como semiología de las crisis. Se verificó la posición de los electrodos mediante imagen por resonancia magnética.

Una vez implantados, los pacientes se recuperaron de la cirugía durante 48 horas y posteriormente se trasladaron a la Unidad de Monitoreo Intensivo para Epilepsia del Reed Neurological Research Center o se registraron en cámaras aisladas en el caso de los pacientes estudiados en el Hospital General de México en donde fueron monitoreados con video/EEG digital durante 2 a 3 semanas de

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

acuerdo al tiempo en que se captaron el número suficiente de crisis espontáneas para llegar al diagnóstico de la localización del foco epiléptico. Para el monitoreo electroencefalográfico continuo se utilizaron los sistemas de registro ya sea BMSI (en caso de los pacientes estudiados en el Reed Neurological Research Center) o Telefactor (en aquellos estudiados en el Hospital General de México, S.S.). Se utilizaron filtros de baja frecuencia a 3.0 Hz, de alta frecuencia a 35 Hz con una velocidad de muestreo de 200 Hz. El montaje utilizado para la captación de la señal y su digitalización fue referencial. La información fue almacenada en cassettes VHS y de aquí fue analizada utilizando el sistema digital BMSI o Telefactor. Para imprimir en papel se adecuaron los parámetros para obtener una impresión óptima de acuerdo a las características del registro de cada paciente. El registro EEG se combinó con el monitoreo con 2 cámaras de video (una con acercamiento y otra del cuerpo completo). Esto permitió una correlación precisa del los componentes electrográficos y conductuales de los eventos ictales. Posteriormente, las crisis EEG se imprimieron en papel tomando 1 minuto previo al inicio de la crisis clínica y la crisis electroencefalográfica en su totalidad. La captación digital de las ondas EEG fue efectuada con un montaje referencial y se imprimió con el mismo montaje o en forma bipolar de acuerdo a las características de cada registro. Cada crisis fue revisada por dos electroencefalografistas en forma independiente para su clasificación.

## **2.6.2 ANALISIS DE LA MORFOLOGIA DE LOS PATRONES DE INICIO ICTAL**

Los patrones de inicio ictal se dividieron en dos:

1. **Hipersincronizado:** caracterizado por ser un patrón de espigas de amplio voltaje, de frecuencia lenta (<2 Hz), rítmico que dura más de 5 seg antes de desarrollarse completamente.
2. **Desincronizado:** que se caracteriza por ser un patrón de inicio ictal de actividad rápida (>10 Hz) de bajo voltaje.

## **2.6.3 ANALISIS DEL COMPORTAMIENTO ELECTROENCEFALOGRÁFICO DE LOS PATRONES DE INICIO ICTAL**

1. Se determinaron los contactos de los electrodos de profundidad en los que se inició la actividad ictal y de acuerdo a esto se clasificó en: focal o regional:

Se definió como inicio focal cuando la actividad ictal inicia en uno o dos sitios adyacentes. Se consideró inicio regional cuando la actividad ictal inicia simultáneamente en tres o más sitios de registro.

2. Se cuantificó el tiempo en segundos en que la actividad electroencefalográfica ictal se propagó a estructuras vecinas y se observó si hubo diferencia de acuerdo al tipo de patrón de inicio

## 2.6.4 MEDICION HISTOPATOLOGICA

Todos los lóbulos temporales fueron resecados en bloque de acuerdo a la técnica descrita por Crandall et al. (1963) y que ya describí al inicio de la tesis (pág. 8). El tejido se fijó y se procesó para microscopía de luz. Se utilizó formalina al 10% para fijar el lóbulo entero durante un promedio de 12 horas. Posteriormente se colocaron varios bloques coronales en parafina y se seccionaron con un grosor de 10  $\mu\text{m}$  a lo largo de la extensión antero-posterior del lóbulo temporal. Aunque se obtuvieron un mínimo de 5 secciones, en algunos casos uno o más subcampos del hipocampo no se encontraban dentro del espécimen quirúrgico debido a que el cirujano no podía quitarlos por el riesgo que implicaba al paciente. Por tal motivo, todas las comparaciones de la densidad celular de los hipocampos anterior y posterior se efectuaron comparando los cortes más anterior y posterior de cada región.

Todos los cortes histológicos se tiñeron con hematoxilina-eosina. El conteo de células piramidales y granulares fue hecho en forma independiente por dos personas las cuales desconocían los datos EEG de cada caso. Se efectuaron con una amplificación de 25x. Se contaron las células piramidales o las células granulares dentro de 5 cuadros de la rejilla. La rejilla tiene 20 cuadros. Cada cuadro cubre un área de 10,000  $\mu\text{m}^2$ . Para reducir los errores de borde, cualquier célula que tocara los bordes superior y derecho no se contó. Se tomó especial cuidado de contar los 5 cuadros que tuvieran la mayor cantidad de células piramidales y granulosas ya que trabajamos con estructuras laminadas y algunos de los cuadros cubren capas hipocampales por arriba y debajo de los estratos piramidal o granuloso. Las densidades volumétricas de cada región analizada fueron computadas de acuerdo a la ecuación general  $P=A \times (M/[L + M])$ , en donde P es igual al número neto de células corregido al tamaño del elemento contado, A es el promedio de somas piramidales o núcleos de las células granulosas en los 5 cuadros, L es el promedio de la longitud del elemento contado (soma o núcleo), y M es el grosor de la sección de tejido en  $\mu\text{m}$ . Este valor P da una cuenta bidimensional, para calcular la densidad volumétrica el valor P se divide entre el volumen del cuadro contado.

Los resultados fueron dados en % de pérdida neuronal. Estos porcentajes se refieren a los conteos neuronales en hipocampos controles obtenidos de pacientes muertos por causas ajenas totalmente a patología del sistema nervioso. Los hipocampos fueron obtenidos dentro de las primeras 3 hrs. de haber fallecido el paciente. La toma de muestras histológicas se efectuó con la misma técnica que la anteriormente descrita en pacientes epilépticos (Babb, 1984a).

## 2.6.5 SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO DE LOS PACIENTES

Todos los pacientes fueron citados a los 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses posteriores a la lobectomía temporal. En todos las consultas de seguimiento se pidió un calendario de crisis en caso de continuar, se tomó un EEG de rutina. A

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

los 3 meses además de lo señalado, se tomó una IRM para valora la extensión de la lobectomía. El resultado quirúrgico fue medido de acuerdo a la escala descrita en Velasco, 2000. De acuerdo a esta escala se clasifica el resultado quirúrgico de la siguiente forma:

- Grado I: sin crisis, sin medicamentos  
 Grado II: sin crisis, con medicamentos  
 Grado III: reducción de más del 70% de las crisis  
 Grado IV: reducción de menos del 70% de las crisis  
 Grado V: sin cambios con respecto a su estado prequirúrgico

### 2.6.6 ANALISIS DE DATOS

Se analizaron todas las crisis captadas de cada paciente durante el monitoreo continuo que duró en promedio 2 semanas después de 48 horas de la implantación de los electrodos (para permitir una recuperación adecuada del paciente). Las diferencias entre promedios se midieron con pruebas t no pareadas, pruebas no paramétricas de Welch o prueba U de Mann-Whitney. Las comparaciones entre grupos serán evaluadas utilizando la prueba Chi cuadrada y la prueba de probabilidad de Fisher exacta. Se requirió un nivel de confianza mínimo de  $p < .05$  para considerar los resultados significativos.

### 3. RESULTADOS

Se estudiaron un total de 53 pacientes de los cuales 24 son mujeres y 29 hombres. Se descartaron a 15 pacientes del trabajo publicado debido a que no acudieron a su seguimiento postoperatorio. Con una edad entre los 15 y 49 años (promedio 25 años). El tiempo promedio de la duración de las crisis fue de 20 años (mínimo 6, máximo 31 años) Iniciaron sus crisis alrededor de los 12 años de edad ( $\pm 2$  años). Se registraron un total de 478 crisis de los pacientes estudiados. El número de crisis registradas en cada paciente varió entre 2 a 21, con un promedio del número de crisis de 7.02 ( $SD \pm 3.71$ ).

Dos patrones de crisis caracterizaron a la mayoría de los inicios electroencefalográficos ictales que fueron registrados en las regiones mesiales temporales de esta población de pacientes:

1. Patrón rápido de bajo voltaje, en el cual el EEG era inicialmente desincronizado consistente de descargas de alta frecuencia (mayor a 10 Hz) y baja amplitud.
2. Patrón hipersincrónico: consiste de una actividad hipersincrónica, con descargas consistentes de espigas de baja frecuencia (menor a 2 Hz) y gran voltaje con una duración mayor a 5 segundos.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



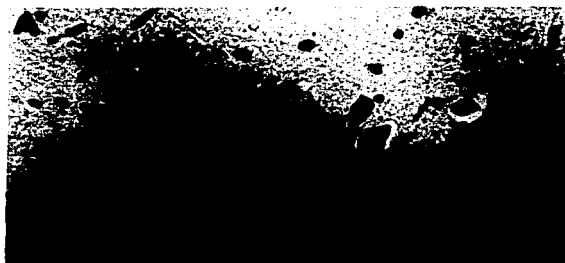
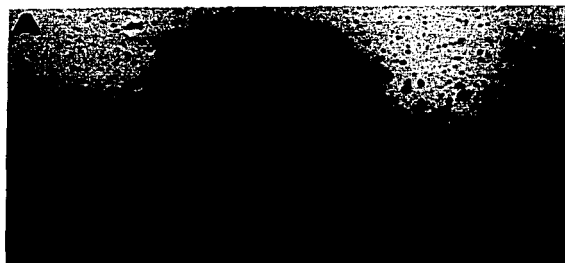
**Ambos patrones descritos evolucionaron a una actividad paroxística rítmica, de gran amplitud que comúnmente caracteriza a una descarga ictal.**

**Del total de 53 pacientes, 18 (34%) tuvieron un inicio ictal de patrón rápido de bajo voltaje y 35 (66%) tuvieron un inicio con patrón hipersincrónico.**

### **CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS**

#### **Figura 20:**

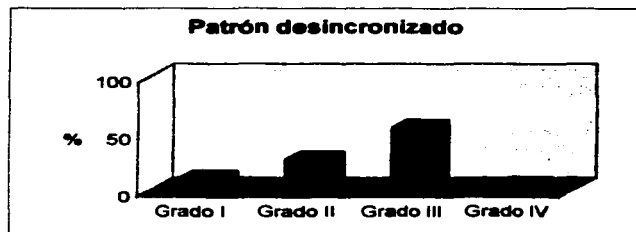
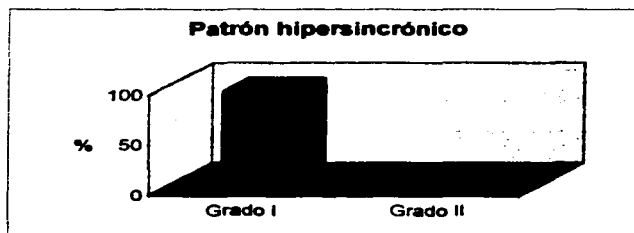
**Aquí se observan los cortes del hipocampo de dos pacientes. A y A' corresponden a un paciente con epilepsia del lóbulo temporal al cual se le efectuó lobectomía. B y B' corresponden a un paciente fallecido por causas no neurológicas. En A se observa la pérdida de la capa piramidal comparado con la laminación que se observa en B. En A' podemos observar a mayor aumento, la pérdida neuronal así como las neuronas en proceso de apoptosis. En B' observamos un corte comparativo en el cual se ven las neuronas piramidales preservadas con su morfología normal.**



En cuanto al resultado de la lobectomía anterior, los resultados son los siguientes:

De los 35 pacientes con inicio hipersincrónico, 33 (94.3%) quedaron libres de crisis, sin medicamentos: Grado I. El 5.7 restante quedó libre de crisis con medicamentos: Grado II. En contraste, de los 18 pacientes con inicio desincronizado, 2 (11.1%) tuvo un grado I, 5 (27.8%) un grado II, 10 (55.6%) grado III (disminución de más del 70% de las crisis) y 1 (5.5%) grado IV (disminución de menos del 70% de las crisis). (Figura 27)

**Figura 27: Gráficas que muestran el resultado de la lobectomía temporal en 35 pacientes con inicio hipersincrónico y 18 pacientes con inicio desincronizado. Nótese que el inicio ictal hipersincrónico tiene mejor resultado con un 94.3% de pacientes libres de crisis que ya no toman medicación anticonvulsiva (Grado I). En contraste, los pacientes con un inicio ictal con patrón desincronizado solamente el 11% tuvo un resultado excelente mientras que la mayoría de los pacientes (55.6%) tuvieron un resultado que los colocó en un grado III (con una disminución de más del 70% de las crisis).**



El resto de los resultados están reportados en el trabajo anexo: Velasco, A.L., Wilson, C.L., Babb, T.L., Engel, J.Jr.: Functional and anatomic correlates of two frequently observed temporal lobe seizure-onset patterns. Neural Plasticity 2000;7:49-63

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Functional and Anatomic Correlates of two Frequently Observed Temporal Lobe Seizure-Onset Patterns

Ana Luisa Velasco<sup>1</sup>, Charles L. Wilson<sup>2,4</sup>, Thomas L. Babb<sup>5</sup>, Jerome Engel Jr<sup>2,3,4,\*</sup>

<sup>1</sup>Medical Research Unit in Neurophysiology, National Medical Center, IMSS Mexico City, Mexico; Departments of <sup>2</sup>Neurology and <sup>3</sup>Neurobiology and the <sup>4</sup>Brain Research Institute, UCLA Center for the Health Sciences, Los Angeles, CA 90095, USA; <sup>5</sup>Department of Neurosciences NC-30 Cleveland Clinic Foundation, 9500 Euclid Avenue, Cleveland, OH 44195, USA

### SUMMARY

Intracranial depth electrode EEG records of 478 seizures, recorded in 68 patients undergoing diagnostic monitoring with depth electrodes, were evaluated to investigate the correlates of electrographic onset patterns in patients with temporal lobe seizures. The seizure onsets in 78% of these patients were identified as either hypersynchronous onsets, beginning with low-frequency, high-amplitude spikes, or low-voltage fast (LVF) onsets, increasing in amplitude as the seizure progressed. The number of patients (35) having hypersynchronous seizure onsets was nearly twice that of patients (18) having LVF onsets. Three major differences were seen among patients with the two seizure-onset patterns. When compared with patients having LVF onsets, patients with hypersynchronous seizure onsets had a significantly greater probability of having (1) focal rather than regional seizure onsets ( $p < 0.01$ ), (2) seizures spreading more slowly to the contralateral mesial temporal lobe ( $p < 0.003$ ), and (3) cell counts in resected hippocampal tissue showing greater neuronal loss ( $p < 0.001$ ). The results provide evidence that the most frequent

electrographic abnormality associated with mesial temporal seizures is local hypersynchrony, a condition associated with major neuronal loss in the hippocampus. The results also indicate that LVF seizure onsets more frequently represent widely distributed discharges, which interact with and spread more rapidly to surrounding neocortical areas.

### KEYWORDS

epilepsy, hippocampus, hippocampal sclerosis, EEG, hypersynchrony

### INTRODUCTION

Medically intractable complex partial seizures often have localized onsets in brain structures that can be surgically resected for seizure control without significant neurological deficits. The localization of seizures in the temporal lobe sometimes requires the use of intracranial depth electrodes to access the source of seizure onsets arising from deep in the mesial limbic areas. This requirement has provided an opportunity to study directly the patterns of ictal discharge that initiate such seizures (Engel et al., 1989). In addition, postoperative analysis of resected tissue has shown that most patients with temporal lobe epilepsy (TLE) have hippocampal sclerosis (HS), providing the opportunity to study the electrographic characteristics of seizures that are

\*Corresponding author:  
Tel: +1-310-825-5745  
Fax: +1-310-206-8461  
email: engel@ucla.edu

associated with HS (Babb et al., 1984; Babb & Brown, 1987).

It is generally accepted that seizure onsets in HS-associated TLE arise from a background of low-frequency, high-amplitude periodic spiking, which is often followed by low-voltage fast (LVF) activity in the beta range (Spencer, 1999). Another common pattern of seizure onset begins with LVF activity or suppression of the EEG. We (Engel et al., 1989) contrasted this pattern with the hyper-synchronous spiking onset pattern that we initially described as the most frequently encountered pattern in the mesial temporal lobe. Subsequently, many investigations of temporal lobe seizure-onset pattern have been published, including studies by Spencer et al. (1992a), Park et al. (1996), Spanneda et al. (1997), and Schiller et al. (1998).

The purpose of the present study was to review retrospectively a large number of seizures that had been recorded from temporal lobe depth electrodes in patients required for seizure localization for surgical treatment. The seizures were then categorized according to their onset patterns and correlated with measures of pathology and neuronal loss, focal or regional onset distribution, and rapid or slow spread to other structures.

## METHODS

### Patients

Data were collected retrospectively from 68 patients of the UCLA Seizure Disorders Center, who were being evaluated for surgical treatment of medically intractable complex partial seizures. Spontaneous seizure activity was monitored on a 24-h basis, employing stereotactically implanted depth electrodes for EEG recording of seizures and video telemetry for recording behavioral correlates of seizures. Monitoring was continued for 1 to 3 wk or until a sufficient number of seizures had been recorded for localization of the area of onset. The patients consisted of 36 males and 31 females, ranging in age from 15 to 49. All

patients sequentially completing the protocol for which records of seizure morphology and behavioral seizure correlates were available were included in the analysis. Only clinical seizures having behavioral as well as electrographic expression were used in the analysis. EEG recordings of seizures were scored by two encephalographers, who reached a consensus on the categorization of electrographic onset pattern. Mesial temporal pathology data was used from patients continuing to temporal lobe resection.

### Depth electrodes and recording sites

EEG monitoring was carried out with 10 to 16 stereotactically placed flexible polyurethane electrodes (AD-Tech), which were introduced from a lateral aspect orthogonal to the sagittal plane of the temporal or frontal lobes. The electrodes had 7 platinum contacts, spaced at intervals of 3 to 6 mm. After fixation of an MRI compatible Leksell stereotactic frame, MRI scans, and digital angiography of the patient's head and frame, fiducials were used for computerized targeting of recording sites. The electrodes were introduced through titanium screw guides fixed in 4.8-mm holes drilled in the temporal or frontal bones. Earlier patients in the series were implanted with nichrome electrodes with 8 contacts. The electrodes were targeted primarily at mesial temporal structures, including the amygdala, entorhinal cortex, and presubiculum, the anterior, middle, and posterior hippocampus, and the middle and posterior parahippocampal gyrus. Extratemporal sites included the orbital frontal cortex, anterior and posterior cingulate cortex, and supplementary motor cortex. Across patients, the number of recording sites varied, but the location of the designated temporal lobe sites was always the same, allowing comparisons to be made from patient to patient. Detailed descriptions and illustrations of these temporal lobe recording sites have been previously described (Behnke, in press; Wilson et al., 1990). The choice of electrode sites was dependent upon preoperative

CORRELATES OF TWO TEMPORAL LOBE SEIZURE-ONSET PATTERNS

scalp monitoring of spontaneous seizures, MRI and PET evidence for atrophy, hypometabolism, or other pathology, as well as seizure semiology and neuropsychological evaluation (Engel et al, 1989).

Electrode position was verified using *in-situ* MRI scans of the implanted electrodes. Examples of MRI scans of mesial temporal electrodes are shown in Fig. 1.

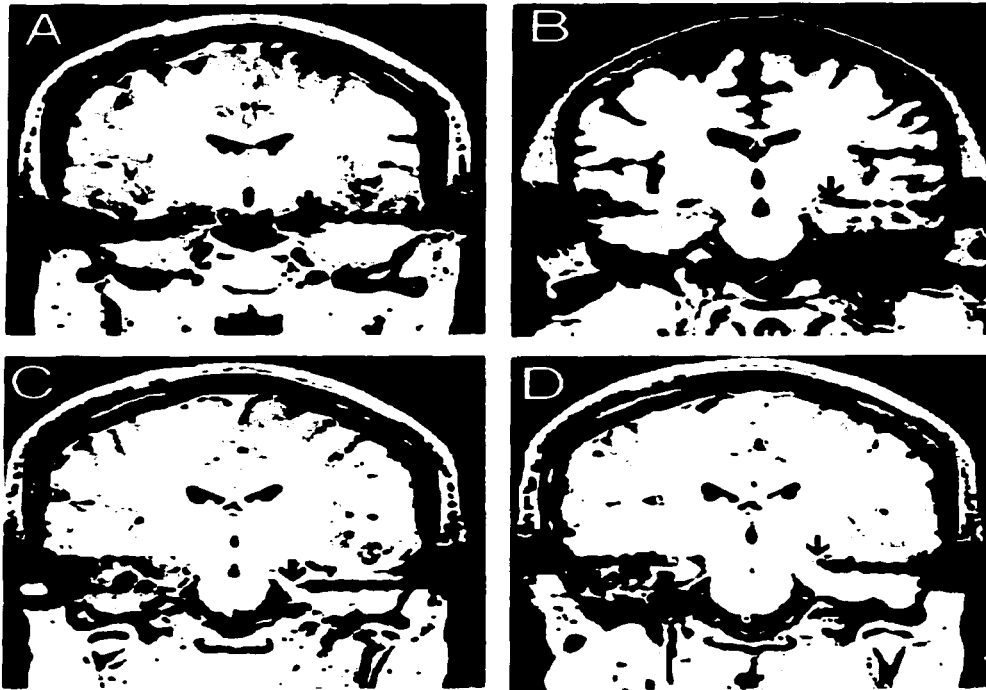


Fig. 1: Coronal MRI scans of patients at four AP levels showing mesial temporal lobe placement of depth electrodes *in situ*. Coronal SPGR sequences are shown at 1.0-mm slice thickness, using a 1.5T GE Signa. Platinum electrode contacts on 1.0-mm diameter polyurethane electrodes caused signal loss that is much larger than the actual size of the electrode. Small dark areas at the tip are signal loss, due to microelectrode bundles of 9 platinum wires (40  $\mu$ m diameter) used for single neuron recordings. Loss of signal at the entry points is image artifact, due to the presence of titanium screw guides. Coronal scans are shown at the level of A, amygdala; B, entorhinal cortex; C, anterior hippocampus; D, posterior hippocampus.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

61-4

## Recording

Seizure monitoring of EEG was carried out on a 24-h basis with either BMSI or Telefactor recording systems, using a 1.0 Hz low frequency cut-off and 200 Hz sample rate, and filtered to a high-frequency cut-off of 70 Hz for paper printout. EEG recording was combined with two-camera video monitoring (close-up and full body), allowing the accurate correlation of electrographic and behavioral components of ictal events. The recordings were referential to a scalp electrode at Cz with negative up, but were routinely displayed in one of two ways: either as bipolar derivations between sequential pairs of electrode contacts (for example, 1-2, 2-3, etc.), or as a chain montage between contact 1 of each electrode to contact 1 of the next adjacent electrode. Focal onsets were defined as those starting in one or two adjacent sites. Regional onsets were defined as simultaneous onset in three or more recording sites.

## Histological measures

Cell counts in the hippocampus, dentate gyrus, subiculum, presubiculum, and entorhinal cortex were carried out in all available tissue recovered from patients who had anterior temporal lobe resections, using the techniques described by Babb et al. (1984).

## Data analysis

Seizures analyzed included all those captured from each patient during the monitoring, which lasted an average of 2 wk. Differences between the means were measured with unpaired t-tests, the nonparametric Welch test, or the Mann-Whitney U-Test. Comparisons of the groups were evaluated using the Chi Square Test and Fisher's Exact Test of Probability. A confidence level of  $p < 0.05$  was required for significance.

## RESULTS

Two seizure-onset patterns characterized the majority of ictal onsets that were recorded in the mesial temporal areas of this patient population. We designated the first onset pattern low-voltage fast (LVF) because the EEG was initially desynchronized, consisting of high-frequency, low-amplitude discharges over 10 Hz. In contrast, a second seizure-onset pattern, which was encountered more frequently than the first, consisted of hypersynchronous activity with low-frequency, high-amplitude spikes having a frequency under 2 Hz, and lasting more than 5 sec. Both onset patterns evolved into the rhythmic, high-amplitude, paroxysmal activity commonly characterizing ictal discharge. A third onset pattern, which occurred less frequently than the first two, began with a high-amplitude spike or spikes lasting less than 5 sec before suppression into low-voltage, fast activity that then evolved into rhythmic, high-amplitude ictus.

A total of 478 seizures were recorded from the 68 patients reviewed. The number of seizures recorded from each patient ranged from 2 to 21, with a mean number of seizures reviewed per patient of 7.02 ( $SD \pm 3.71$ ). Of the 68 patients reviewed, 53 (78%) showed stereotyped seizure onsets comprising one or the other of the first two types described above. In nine patients, the third seizure-onset pattern was found, whereas six patients exhibited LVF onsets on some occasions and hypersynchronous seizure onsets on others. Because the purpose of the present investigation is to describe the properties and correlates of the first two seizure onset types, the following analysis is devoted to patients exhibiting only LVF or hypersynchronous seizure onsets.

### Low-voltage fast seizure onsets

From the 18 patients exhibiting LVF onsets, an example of a typical seizure onset is shown in Fig. 2.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



**Fig 2:** LVF seizure onset. Seizure begins with regional decrease in amplitude and increase in frequency of left mesial temporal sites and spreads to the contralateral mesial temporal lobe after 20 sec. Chain montage, with most distal electrode tip of each electrode referred to an adjacent electrode tip. Time calibration between vertical lines = 1.0sec, amplitude = 200  $\mu$ V. Abbreviations: R, right; L, left; A, amygdala; AP, anterior hippocampus; MP, middle hippocampus; MG, middle hippocampus; PG, posterior hippocampus.

CORRELATES OF TWO TEMPORAL LOBE SEIZURE-ONSET PATTERNS

161-5



62-6

In this example, left mesial temporal sites in a chain montage including amygdala, the anterior and middle hippocampus, and the middle parahippocampal gyrus displayed a high-frequency, low-amplitude pattern beginning 10 sec after the start of the EEG sample at top left. The background before the pre-ictal portion visible here was the same, with frequent spikes and waves. In the left mesial sites, the LVF activity gradually increased in amplitude until paroxysmal high-amplitude rhythmic spiking appeared. The high-amplitude, regional discharge in the left mesial structures then suppressed into a second, high-frequency, low-amplitude pattern, which was accompanied within a few seconds by spread to the contralateral mesial temporal lobe. The contralateral site then exhibited high-amplitude spiking, which was followed by seizure discharge. Rapid spread to the contralateral side in the presence of an LVF discharge was a frequent observation, sometimes during an LVF onset or sometimes following a hypersynchronous onset (as seen in Fig. 4).

Figure 3 shows a second example of an LVF onset, consisting of a brief, 4-sec regional suppression containing very high-frequency activity, little of which can be resolved within the 70 Hz high-frequency limit of the recording equipment during the suppression. A high-frequency rhythmic recruiting discharge followed the suppression, and continued up to the break in the traces seen in the lower portion of the record. Although a high-amplitude discharge did not occur on the contralateral side, the left mesial temporal leads showed rhythmic discharge 14 sec after the onset on the right. Concurrent with the movement artifact in left orbital frontal cortex, the patient reported that he was having a seizure, and immediately became unresponsive to verbal commands, displaying oral automatisms, chewing, and salivation. During this period, the left anterior hippocampus also showed rhythmic low-amplitude discharge, and whereas the left temporal sites showed an immediate return to

baseline EEG, the right side showed a rhythmic theta/delta pattern lasting for many seconds before termination. During this period, the patient remained in a confused state. Both examples show the typical LVF seizure characteristics of regional onset and rapid spread outside of mesial temporal structures.

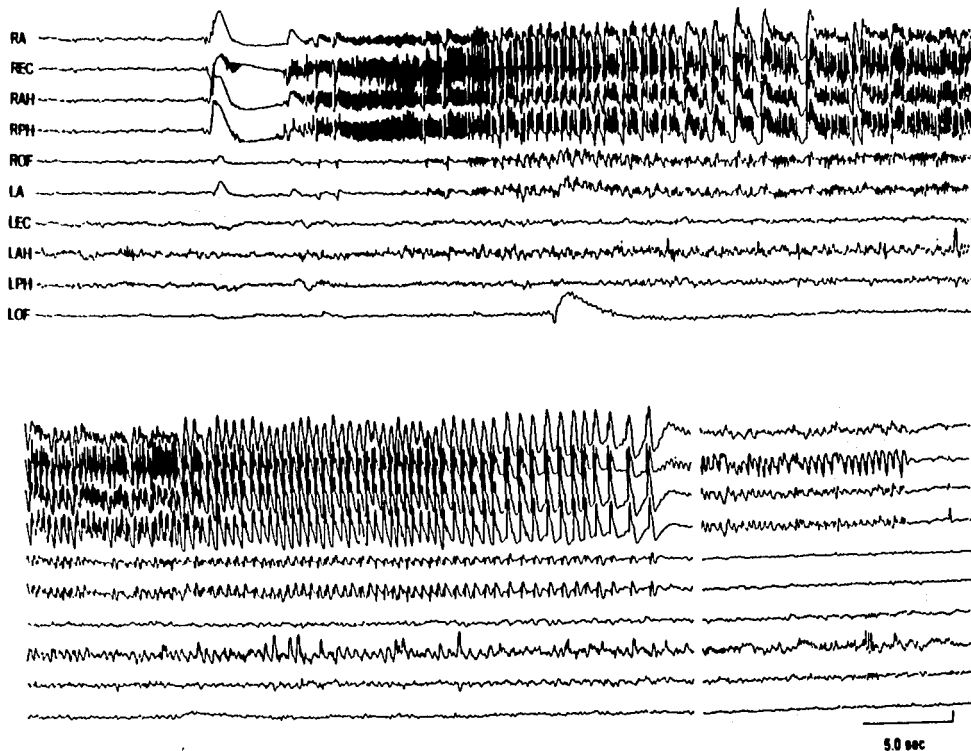
#### **Hypersynchronous seizure onsets**

From the 35 patients with hypersynchronous onsets, an example of a typical seizure onset is shown in Fig. 4, in which rhythmic spiking of the left presubiculum at 1.8 Hz was the most prominent EEG feature. This was accompanied by spiking in adjacent left mesial temporal sites, which then developed a low-amplitude, fast, recruiting pattern, which spread to the contralateral mesial temporal sites and ipsilateral temporal surface. This hypersynchronous seizure was less focal and demonstrated more rapid spread (30 sec) than the average hypersynchronous onset.

The hypersynchronous seizure onset illustrated in Fig. 5 consisted of large amplitude focal spiking at a frequency of approximately 1.0 Hz in the left anterior hippocampus, which continued for 2 min before developing into a regional, high-frequency, high-amplitude seizure discharge expressed primarily in the left middle hippocampus. After another 10 sec, a fast, low-amplitude recruiting discharge developed in the left mesial temporal lobe, which subsequently spread to the contralateral side. The development of a high-frequency intra-ictal recruiting discharge was a frequent occurrence after a focal hypersynchronous onset became ipsilaterally regional, and seizure spread to the contralateral side usually accompanied development of these high-frequency regional discharges. Spread patterns of LVF and hypersynchronous seizures

To quantify the spread characteristics of these two seizure types and the rate of occurrence of their focal or regional onsets, the 18 patients with

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

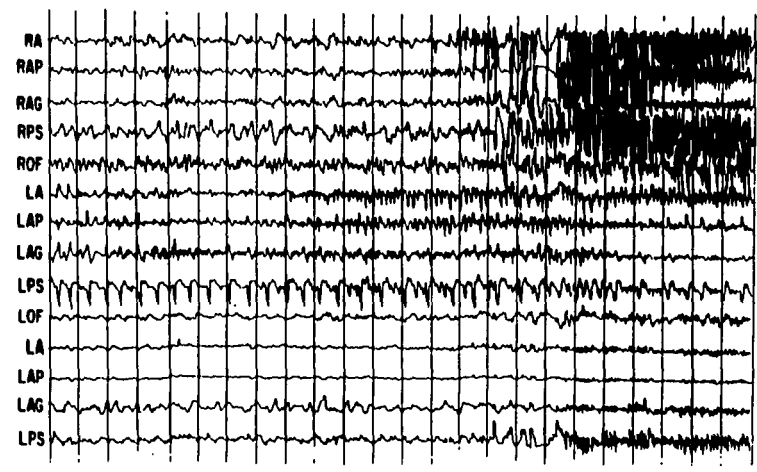
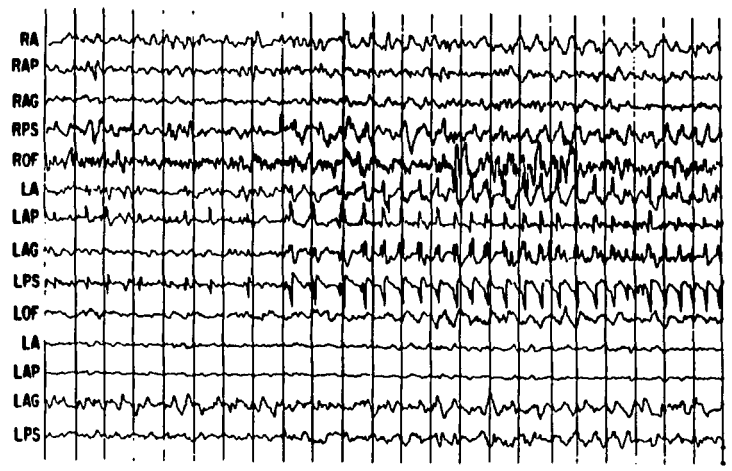


**Fig 3:** LVF seizure onset with suppression followed by high frequency recruiting discharge pattern. Onset is regional and the paroxysmal activity of the primary seizure is followed by a long period of rhythmic delta activity which is omitted in this figure at the break in the recording before the end of the seizure (39 sec omitted). There is also a 9 sec interval removed between the top traces and the bottom traces. Abbreviations: EC, entorhinal cortex; AH, anterior hippocampus; PH, posterior hippocampus; OF, orbital frontal cortex (See previous Fig. for other abbreviations.) Time calibration as shown, amplitude = 200  $\mu$ V.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

61-8

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



A.L. VELASCO ET AL.

Fig. 4: Hypersynchronous seizure onset with repetitive spiking slowly evolving into seizure discharge. This seizure spread to the contralateral temporal lobe after 30 s, relatively rapid spread for hypersynchronous seizures. Abbreviations: AG, anterior hippocampal gyrus; PS, presubiculum; (see Figs. 1-2). Each trace is a bipolar derivation of contacts 1 and 2 at the deepest tip of the electrodes. The repeated traces for LA, LAP, LAG, and LPS at bottom of each montage are surface bipolar derivations, between contacts 6 and 7. Calibrations: Time, 1.0 sec; amplitude, 200  $\mu$ V.

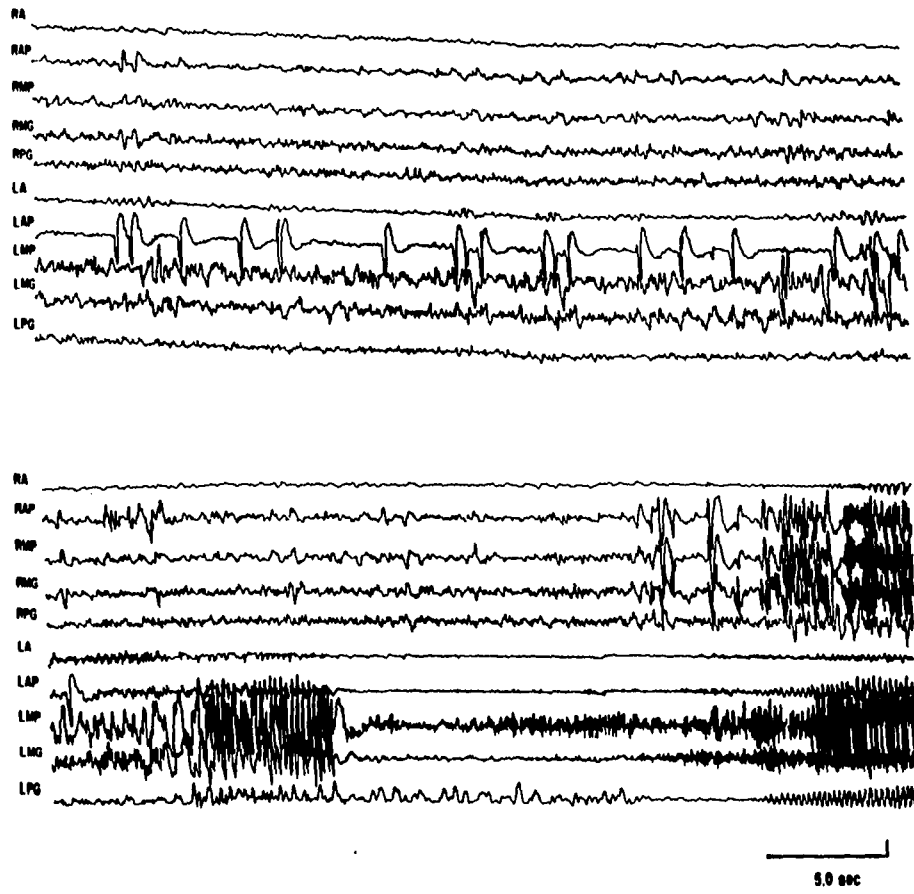


Fig. 5: Hypersynchronous seizure onset with focal slow spiking which remained on the left side for 130 sec before spreading to the contralateral mesial temporal lobe. Spread to the other side occurred after development of a high frequency low amplitude discharge. An interval of 46 sec was removed between the upper and lower traces. (see previous figures for other abbreviations.) Calibrations: Time 5.0 sec; amplitude 400  $\mu$ V.

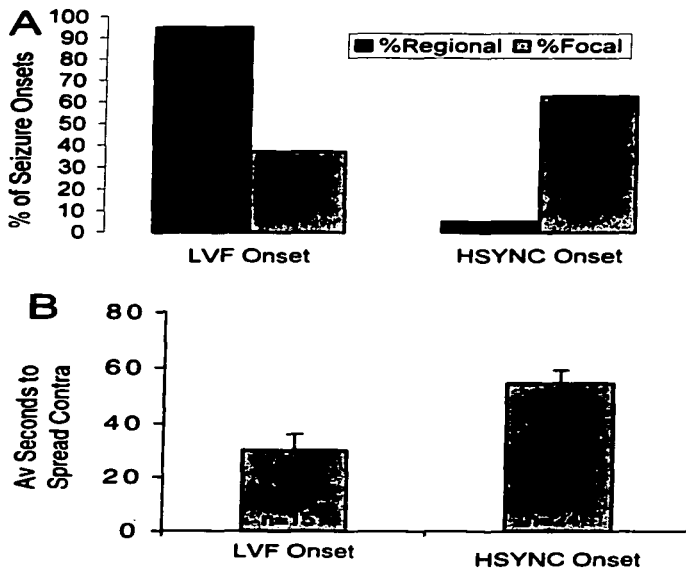
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

LVF onsets and 35 patients with hypersynchronous onsets were compared. As shown in Fig 6A, 17 of 18 patients with LVF seizure onsets had regional onsets, while 13 of 35 patients had regional onsets. Fisher's Exact Test (1-tail) indicates that this difference is significant at the  $p < .01$  level. In Fig. 6B, the mean time of seizure spread to the contralateral temporal lobe was calculated for each group. Seizures in patients with hypersynchronous seizure onsets required an average of 54.4 (SEM $\pm$ 6.0) sec to spread contralaterally, while seizures in patients

with LVF seizure onsets required 30.1 $\pm$ 6.0 sec (SEM used for this and the remainder of Results). An unpaired two tailed t-test not assuming equal variance shows this difference was significant at the  $p < 0.003$  level.

#### Analysis of hippocampal pathology:

To investigate the anatomical substrate of these contrasting seizure patterns, we analyzed tissue resected from the group of patients



**Fig. 6:** A. Percentage of regional seizure onsets vs. focal seizure onsets for 18 patients with LVF seizure onset vs 35 patients with hypersynchronous (HSYNC) seizure onsets. B. Averages and  $\pm$ SEM in secs of the time required for seizure spread to the contralateral mesial temporal lobe in patients with LVF vs hypersynchronous seizure onsets.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

exhibiting LVF onsets, and those exhibiting hypersynchronous onsets who received en bloc anterior temporal lobe resections. We carried out cell counts in 14 patients with LVF onsets and 29 with hypersynchronous seizure onsets. Cell loss was expressed as a percentage of the number of cells in temporal lobe tissue from normal autopsy specimens, as described by Babb and colleagues (Babb et al., 1984).

Figure 7 shows the mean cell loss for all hippocampal fields combined in patients with LVF seizures. The mean loss in patients with LVF seizure onsets was 48.7% ( $\pm 5.2$ ), whereas the mean cell loss measured in resected tissue from patients with hypersynchronous seizure onsets was 69.1% ( $\pm 1.7$ ). Substantial neuronal loss occurred in both groups, but the loss was significantly greater in patients with hypersynchronous onsets (unpaired t-test with unequal variance,  $p < 0.001$ ). Using a criterion of 40% cell loss or greater for the diagnosis of hippocampal sclerosis (HS), 100% of patients with hypersynchronous seizure onsets showed HS, as compared with only 42.9% of patients with LVF onsets showing HS. This difference is significant at the  $p < 0.05$  level (Fisher's Exact Test). Neuronal loss in patients having hypersynchronous onsets ranged from 45 to 97%, with 79.3% of patients showing 60% or more cell loss. Neuronal loss in patients with LVF seizure onsets ranged from 0 to 87%, with only 28.6% of patients showing 60% or more neuronal loss. The difference in these proportions by Fisher's Exact Test is  $p < 0.001$ .

In addition to comparisons between patients, based on all hippocampal fields combined, we analyzed the differences in the cell loss between all hippocampal fields and associated areas, and plotted the percent of cell loss in Fig. 8. Hypersynchronous mesial temporal cell loss was significantly greater than LVF in CA1, CA3, prosubiculum, and stratum granulosum of both blades of the fascia dentata, but showed no difference in CA2, subiculum, presubiculum, and

parahippocampal gyrus, areas that are known to be resistant to neuronal loss in HS.

## DISCUSSION

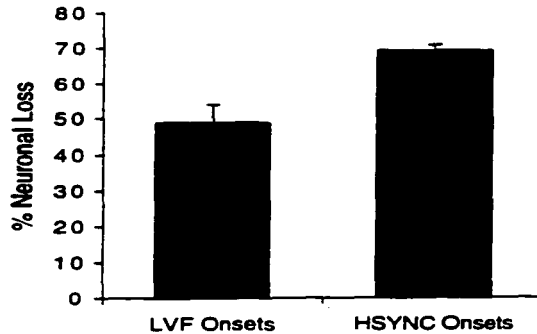
Two types of seizure onset predominated in the complex partial seizures analyzed in the present study: (1) a slow, synchronous spiking pattern, which we term "hypersynchronous", and (2) those with "LVF" onsets that recruit paroxysmal activity as the seizure develops. In the population studied, hypersynchronous onsets were found in about twice as many patients. Analysis of the variables associated with these two onset types indicates that they provide useful indicators of several characteristics of mesial temporal epilepsy. These features include (a) seizure propagation patterns and speed of seizure spread, (b) regional versus focal onset of seizures, and (c) the pathological substrates found in mesial temporal structures in which these two seizure onset types are recorded.

### Seizure-onset pattern and seizure propagation

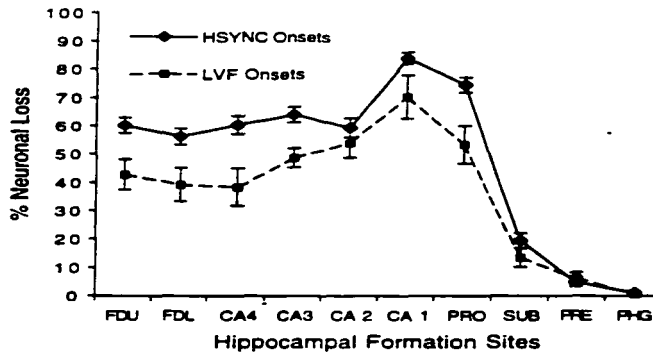
LVF seizure onsets were found to develop rapidly and spread widely to both ipsilateral and contralateral sites significantly more often than do hypersynchronous seizure onsets. Seizures beginning with hypersynchronous patterns often continued for many seconds, and sometimes minutes, in the ipsilateral mesial temporal area before spreading to adjacent or contralateral areas. In addition, seizures beginning with a hypersynchronous pattern often remained localized to the same mesial temporal area until they were over, whereas seizures beginning with an LVF pattern were more likely to propagate contralaterally. These characteristics also have been described by Spencer (1998), who attributed the lowered probability of spread to the loss of CA4 neurons that they assumed project to the contralateral hippocampus (Spencer et al., 1992b). Nonetheless, in lower primates and humans, both

61-12

A.L. VELASCO ET AL.



**Fig. 7:** Mean neuronal loss in all hippocampal fields combined of patients with hypersynchronous seizure onsets versus those with LVF onsets. The averages include cell counts from CA1, CA2, CA3, CA4, and prosubiculum.



**Fig. 8:** Mean percentage of cell loss, LVF vs hypersynchronous seizure onsets. The mean and SEM of cell counts for all patients who came to surgery, from whom pathology analysis of resected anterior temporal lobes was obtained. Abbreviations: FDU, fascia dentata, upper blade; FDL, fascia dentata, lower blade; CA1, Cornu Ammonis 1; CA2, Cornu Ammonis 2; CA3, Cornu Ammonis 3; CA4, Cornu Ammonis 4; PRO, Prosubiculum; SUB, Subiculum; PRE, Presubiculum; PHG, Parahippocampal gyrus. A t-test showed that the significance of the difference between LVF and hypersynchronous seizure onsets was  $p < 0.05$  for CA1 and  $p < 0.01$  for all other hippocampal and dentate sites, with the exception of CA2. There was no significant difference between groups for: neuron loss in SUB, PRE, or PHG.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

anatomical (Gloor et al., 1993; Amaral et al., 1984; Demeter et al., 1985) and functional (Wilson et al., 1990, 1991) evidence points to a reduced ventral hippocampal commissure, but an intact dorsal hippocampal commissure. Because the CA4 commissural projection follows the ventral hippocampal commissure (Amaral & Insausti, 1990), the loss of CA4 neurons might not be as important as the absence of CA1 neurons, which are also greatly reduced in patients with HS (Babb & Brown, 1987). Because neurons of the presubiculum and posterior parahippocampal gyrus provide the vast majority of fibers forming the dorsal hippocampal commissure (Amaral et al., 1984), an alternative hypothesis explaining the lack of propagation of hyper-synchronous seizure onsets might be the loss of CA1 cells that normally send hippocampal output to presubiculum and posterior parahippocampal gyrus. An additional consideration is that the greater rapidity and frequency of LVF seizure onset spread to remote structures may be a function of more diffuse and widespread LVF onset origins, supporting the notion that the LVF pattern is one involving mesial temporal/neocortical networks rather than local circuits limited to the hippocampal formation.

#### **Seizure-onset pattern and focal versus regional onsets**

The regional nature of LVF seizure onsets is consistent with the observations in the previous section. Rapid and frequent spread are logical concomitants of seizures that simultaneously involve multiple brain structures from their onset, as found in the present study. Such seizure onsets, which may involve neocortical participation following trauma or tumor establishment in lateral temporal cortex, may establish mesial temporal involvement via projections to the entorhinal cortex, which in turn, might incorporate the hippocampus. This involvement may be further promoted by dual pathology, in which the

hippocampus is predisposed to a hyper-synchronous paroxysmal discharge. When driven by seizure propagation from the neocortex, this discharge is capable of breaking down the dampening influence of the normally powerful dentate gyrus inhibition (for example, Lothman et al., 1991). Seizure onsets consisting solely of local circuit hypersynchrony may or may not have the capacity to escape from the hippocampal formation and involve adjacent or contralateral structures; therefore, hypersynchronous onsets may sometimes remain locally confined.

#### **Seizure-onset pattern and mesial temporal pathology**

The association of hypersynchronous mesial temporal onsets and HS has been known for some time (Engel, 1989; Spencer et al., 1992c; Townsend & Engel, 1991; Spannedo et al., 1997). Hippocampal gliosis, a pathology that is usually associated with HS, has been found to be the most severe in patients with repetitive spiking at seizure onset (Park et al., 1996). The present report provides further support for these studies, and with a large patient population, provides evidence that the neuronal loss associated with hypersynchronous seizure onsets is not limited to one particular hippocampal area. When compared with patients with LVF onsets, patients with hypersynchronous seizure onsets showed a significantly greater neuronal loss in dentate hilus (CA4), upper and lower blades of dentate gyrus stratum granulosum, all hippocampal fields except CA2, and prosubiculum. The lack of difference in the CA2 field is not surprising, given its well known resistance to neuronal loss, even in the presence of HS (Babb & Brown, 1987).

The presence of HS in association with hypersynchronous seizure onsets is probably not coincidental, given the results of neuropathological studies demonstrating both retention of GABAergic interneurons in human hippocampus (Babb et al., 1989) and the synaptic reorganization

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



produced by the sprouting of mossy fibers in the dentate gyrus (Sutula et al., 1989; Houser et al., 1990; Babb et al., 1991). Mossy fiber recurrent excitation of granule cells or enhanced synchrony via innervation of interneurons or concomitant occurrence of both types of synaptic reorganization could contribute to the genesis of the hypersynchronous onsets observed in the present investigation. Although many studies have shown an association of mossy fiber sprouting with HS, data on mossy fiber reorganization was not available in the patient population of the present study, and further neuro-pathological and neurophysiological research will be required to support a causal relationship between mossy fiber sprouting and hypersynchronous seizure onsets.

The LVF recruiting seizure onset that is found in patients with less pronounced HS, or occasionally in the absence of HS, implicates the disinhibition of external multisynaptic networks in the generation of temporal lobe seizure discharge and spread to other structures. The frequent appearance of this pattern at the point of spread of an initially hypersynchronous seizure onset supports the role of this discharge pattern in the spread of seizures having *either* type of onset.

#### CONCLUSIONS

The prevalence of hypersynchronous seizure onsets in patients with temporal lobe seizures suggests that synchronization rather than disinhibition is the predominant mode of human hippocampal epileptogenesis. Although this EEG pattern is closely associated with hippocampal formation neuronal loss and HS, there is anatomical evidence for the conservation of GABAergic interneurons (Babb et al., 1989) and functional evidence for the maintenance of strong dentate gyrus inhibition (Tuff et al., 1983; Wilson et al., 1998). This evidence, and the results of the present study emphasize the need for further investigation of the role of inhibitory mechanisms in epilepsy.

#### ACKNOWLEDGMENTS

The authors wish to express their thanks to John Townsend, MD, and Gary Mathern, MD, for their assistance in data collection, and to Jim Pretorius, MS, in histology. Funding was provided by NIH grants NS20808 and NS33310.

#### REFERENCES

- Amaral DG, Insausti R, Cowan WM. The commissural connections of the monkey hippocampal formation. *J Comp Neurol* 1984; 224:307-336.
- Amaral, DG, Insausti, R. The hippocampal formation. In: Paxinos G, ed., *The Human Nervous System*. New York: Academic Press, 1990.
- Babb TL, Brown WJ. Pathological findings in epilepsy. In: Engel J Jr, ed, *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York: Raven Press, 1987.
- Babb TL, Brown WJ, Pretorius J, Davenport C, Lieb JP, Crandall PH. Temporal lobe volumetric cell densities in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1984; 25: 729-740.
- Babb TL, Kupfer WR, Pretorius JK, Crandall PH, Levesque MF. Synaptic reorganization by mossy fibers in human epileptic fascia dentata. *Neuroscience* 1991; 42: 351-363.
- Babb TL, Pretorius J, Kupfer WR, Crandall PH. Glutamate decarboxylase immunoreactive neurons are preserved in human epileptic hippocampus. *J Neuroscience* 1989; 9: 2562-2574.
- Behnke EJ, Wilson CL, Maidment NT, Fried I, Fields TA, Staba R, et al. An electrode for recording single neuron and field potential activity adapted for concurrent *in vivo* microdialysis in the human brain. *J Neurosci Meth* (in press).
- Demeter S, Rosene DL, Van Hoesen, GW. Inter-hemispheric pathways of the hippocampal formation, presubiculum, entorhinal and posterior hippocampal cortices in the rhesus monkey: The structure and function of the hippocampal commissures. *J Comp Neurol*, 1985, 233: 30-47.
- Engel J Jr. Functional explorations of the human epileptic brain and their therapeutic implications. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 76: 296-316.

## CORRELATES OF TWO TEMPORAL LOBE SEIZURE-ONSET PATTERNS

- Engel, J Jr, Babb TL, Crandall PH. Surgical treatment of epilepsy: Opportunities for research into basic mechanisms of human brain function. *Acta Neurochirurgica* 1989; 46(Suppl): 3-8.
- Gloor P, Salanova V, Olivier A, Quesney LF. The human dorsal hippocampal commissure: An anatomically identifiable and functional pathway. *Brain* 1993; 116: 1249-1273.
- Houser CR, Miyashiro J, Swartz B, Walsh GO, Rich J, Delgado-Escueta AV. Altered patterns of dynorphin immunoreactivity suggest mossy fiber reorganization in human hippocampal epilepsy. *J. Neuroscience* 1990; 10: 267-282.
- Lothman EW, Bertram EH, Stringer JL. Functional anatomy of hippocampal seizures. *Prog. Neurobiol* 1991; 37: 1-82.
- Park Y, Murro A, King D, Gallagher B, Smith J, Yaghmai F. The significance of ictal depth EEG patterns in patients with temporal lobe epilepsy. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1996; 99: 412-415.
- Schiller Y, Cascino G, Busacker N, Sharbrough F. Characterization and comparison of local onset and remote propagated electrographic seizures recorded with intracranial electrodes. *Epilepsia* 1998; 39: 380-388.
- Spannedá F, Cendes F, Gotman J. Relations between EEG seizure morphology, interhemispheric spread, and mesial temporal atrophy in bitemporal epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 1300-1314.
- Spencer SS, Guimaraes P, Katz A, Kim J, Spencer DD. Morphological patterns of seizures recorded intracranially. *Epilepsia* 1992a; 33: 537-545.
- Spencer SS, Marks D, Katz A, Kim J, Spencer DD. Anatomic correlates of interhippocampal seizure propagation time. *Epilepsia* 1992b; 33: 862-873.
- Spencer SS, Kim J, Spencer DD. Ictal spikes: a marker of specific hippocampal cell loss. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1992c; 83: 104-111.
- Spencer SS. Substrates of localization-related epilepsies: biologic implication of localizing findings in humans. *Epilepsia* 1998; 39: 114-123.
- Sutula T, Cascino G, Cavazos J, Parada I, Ramirez L. Mossy fiber synaptic reorganization in the epileptic human temporal lobe. *Ann Neurol* 1989; 26: 321-330.
- Townsend JB, Engel J Jr. Clinicopathological correlations of low voltage fast and high amplitude spike and wave mesial temporal stereoencephalographic ictal onsets. *Epilepsia* 1991; 32(Suppl): 3-21.
- Tuff LP, Racine RJ, Adamec R. The effects of kindling on GABA-mediated inhibition in the dentate gyrus of the rat. I. Paired-pulse depression. *Brain Res* 1983; 277: 79-90.
- Wilson CL, Isokawa-Akesson M, Babb TL, Crandall PH. Functional connections in the human temporal lobe: I. Analysis of limbic system pathways using neuronal activity evoked by electrical stimulation. *Exper Brain Res*, 1990, 82: 279-292.
- Wilson CL, Isokawa-Akesson M, Babb TL, Levesque, MF and Engel J Jr. Functional connections in the human temporal lobe: II. Evidence for a loss of functional linkage between contralateral limbic structures. *Exper Brain Res*, 1991, 85:174-187.
- Wilson CL, Khan S, Isokawa M, Babb TL, Engel J Jr. Increased paired pulse inhibition and excitation in human epileptic hippocampus. *Epilepsy Res* 1998; 31: 211-230.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

#### 4. DISCUSIÓN

Las crisis parciales complejas médicamente intratables generalmente tienen inicios ictales localizados en estructuras cerebrales que pueden ser resecaadas quirúrgicamente para el control de las crisis sin dejar déficit neurológicos significativos. La localización de las crisis en el lóbulo temporal requiere el uso de electrodos profundos intracraneales para estudiar la fuente que da origen a las crisis en las regiones límbicas mesiales. Este requisito ha permitido una oportunidad única para estudiar directamente los patrones de descargas ictales que dan inicio a tales crisis. Una vez localizado el foco epiléptico, se puede resecar el tejido lo cual permite el análisis directo del mismo y correlacionar los hallazgos con los datos electroencefalográficos obtenidos previamente.

Se dice que el inicio ictal de las crisis del lóbulo temporal asociado a esclerosis hipocampal nace de un ritmo de fondo caracterizado por espigas de gran amplitud, periódicas, de baja frecuencia seguidas de actividad reclutante de bajo voltaje, rápida (Spencer et al., 1992a). Sin embargo, Engel (1990) también ha descrito un inicio que consiste en actividad reclutante rápida de bajo voltaje al que él llama desincronizada. Existe también controversia de cuál es el patrón EEG ictal predominante en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. Park et al. (1996) encontraron que el más frecuente es el patrón al que ellos denominan "rítmico" el cual corresponde a alta frecuencia con bajo voltaje. Schiller et al. (1998) encontraron que este mismo patrón EEG (al que ellos denominan "beta buzz") también era el más frecuente, sin embargo, no toman en cuenta las espigas sincrónicas que aparecen previamente a este patrón EEG.

En el grupo de pacientes que estudié, encontré ambos patrones EEG de inicio ictal, siendo el más frecuente (66%) el patrón hipsincrónico. El patrón rápido, de bajo voltaje (desincronizado) estuvo presente solamente en el 34% de los pacientes.

El análisis de las variables asociadas a estos dos tipos de patrones indica que pueden ser útiles como indicadores de varias características de la epilepsia temporal mesial. Estas variables incluyen:

1. frecuencia y velocidad de propagación
2. inicios focales versus regionales
3. los sustratos patológicos encontrados dependiendo del patrón EEG

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### **Patrón de inicio EEG y propagación de las crisis:**

El patrón de inicio desincronizado se desarrolló y propagó significativamente más rápido a otros sitios tanto ipsilaterales como contralaterales que el patrón de inicio hipsincrónico. Las crisis que iniciaron con el patrón hipsincrónico más lento frecuentemente continuaban varios segundos o incluso minutos en el área temporal mesial ipsilateral antes de propagarse a otras áreas adyacentes o contralaterales. Además, las crisis que iniciaron con este tipo de patrón frecuentemente permanecieron localizadas al misma área temporal hasta su final mientras que las crisis con inicio desincronizado generalmente se propagaron contralateralmente. Estas características fueron descritas por Spencer (1988) quien atribuyó esta baja probabilidad de propagarse a la pérdida neuronal en CA4 quien asume se proyecta al hipocampo contralateral (Spencer, 1992b). Sin embargo, en primates y humanos, existen estudios anatómicos (Gloor, 1993; Amaral, 1984) así como fisiológicos (Wilson, 1990, 1991) que apuntan a que la comisura hipocampal anterior está disminuida, mientras que la comisura posterior permanece intacta. Debido a que las neuronas de CA4 proyectan vía la comisura anterior (Amaral, 1989), es probable que su pérdida no sea tan importante como lo es la ausencia de las células piramidales de CA1 cuya pérdida es muy grave en la esclerosis hipocampal.

Una hipótesis alternativa que explica la falta de propagación de los inicios EEG ictales hipsincrónicos puede ser la muerte de células piramidales de CA1 que normalmente mandan sus eferencias al prosubiculum y al giro parahipocampal posterior. Otra consideración adicional es que la mayor velocidad y frecuencia del inicio EEG ictal desincronizado para propagarse a estructuras remotas puede estar en función a que este patrón es más difuso y generalizado en su origen, lo que apoya la noción de que este patrón involucra redes neocorticales además de las mesiales temporales más que circuitos locales limitados a la formación hipocampal.

### **Patrón de inicio EEG y su inicio focal versus regional**

La naturaleza regional del patrón de inicio desincronizado y focal del patrón hipsincrónico es consistente con las observaciones discutidas en la sección anterior. La propagación rápida y frecuente es concomitante con aquellas crisis que involucran simultáneamente múltiples estructuras cerebrales desde su inicio. Pueden involucrar la participación neocortical que ocurre después de un traumatismo o tumor en la corteza temporal lateral (Lothman et al., 1992) la cual se conecta con áreas mesiales temporales vía la corteza entorrinal la cual a su vez incorpora al hipocampo. Debemos recordar que el giro dentado tiene una gran influencia inhibitoria debido a sus características histológicas y a sus conexiones (Struble, et al., 1978; Kosaka, 1981; Buzsáki, 1984). Cuando la propagación de las crisis es guiada desde la neocorteza, esta descarga es capaz de romper el filtro inhibitorio poderoso del giro dentado. En contraste, los inicios ictales hipsincrónicos que están confinados únicamente a circuitos locales pueden o no

escapar de la formación hipocampal e involucrar estructuras adyacentes o contralaterales.

Lo que vale la pena hacer hincapié es que el inicio focal es un factor predictivo del pronóstico postquirúrgico del paciente (Velasco et al., 2000) El inicio focal predice un resultado curativo de la cirugía ablativa (los pacientes quedan libres de crisis, sin medicamentos anticonvulsivos). En este grupo de pacientes con inicio hipersincrónico, el 94.3% permanecieron libres de crisis sin medicamentos posterior a la lobectomía temporal vs solamente un 11.1% de los pacientes con inicio desincronizado que quedaron libres de crisis sin anticonvulsivos.

### **Patrón de inicio EEG y la patología temporal mesial**

El hipocampo ha sido implicado en la generación de crisis epilépticas en la epilepsia temporal mesial. Se sabe que el hipocampo tiene el umbral a crisis epilépticas más bajo en el cerebro (Green, 1964). Se ha registrado actividad epiléptica asociada a crisis epilépticas (Traub et al., 1981). La actividad epiléptica registrada está caracterizada por amplias descargas sincrónicas que ocurren en forma rítmica y que se inician en las regiones CA2 y CA3 del hipocampo (Johnston y Brown 1981, 1984, 1986). Esta propensión del hipocampo a mostrar actividad epiléptica es atribuida a las conexiones excitadoras recurrentes entre las células piramidales y a la tendencia de las neuronas de CA3 a disparar en trenes de potenciales de acción (Johnston y Amaral, 1998). En condiciones normales, la fuerte inhibición ejercida por las interneuronas GABAérgicas limitan la expresión de esta actividad. Sin embargo, cualquier cambio en las propiedades de las neuronas o en el balance entre excitación e inhibición permiten la expresión de este estado hiperexcitable llevando a la presencia de crisis epilépticas.

Llama la atención que la lesión más frecuentemente encontrada en la epilepsia del lóbulo temporal mesial es la esclerosis hipocampal cuya característica principal es la pérdida de las neuronas piramidales. Sin embargo, no es la única característica. Existe una persistencia de las interneuronas inhibitorias así como de sus ramificaciones a pesar de la muerte de muchas de ellas. Existe también persistencia debida posiblemente a neurogénesis de las células granulares (Kaplan et al., 1998; Eriksson, 1998; McNamara, 1999).

Existen estudios que sugieren que los patrones de inicio EEG ictal son pronósticos de los cambios patológicos subyacentes. Spencer, et al. (1992c) observaron que la presencia de espigas en el inicio ictal correlaciona en forma significativa con una disminución de las neuronas piramidales de CA1. La región hipocampal CA1 juega un papel crítico. Constituye la principal vía eferente del hipocampo conectándolo con la corteza entorrinal y el subiculum. De estas áreas, la información eferente hipocampal es transferida a múltiples sitios neocorticales y subcorticales así como de regreso al circuito trisináptico hipocampal.

Spanneda et al. (1997) correlacionaron la morfología de los inicios electroencefalográficos ictales con los hallazgos de atrofia temporal mesial evaluados por volumetría con resonancia magnética e hicieron un análisis en cuanto a las características de la propagación interhemisférica. Encontraron que el inicio EEG con frecuencia >30Hz predominaba en el grupo de pacientes con volumetría hipocampal normal y que el inicio con frecuencia lenta correlacionaba con atrofia de las estructuras temporales. Sin embargo, no hacen un análisis histopatológico que corrobore los hallazgos por resonancia magnética. Por otro lado, no encontraron una correlación entre la diferencia del tiempo de propagación en pacientes con buen resultado postquirúrgico y aquellos con resultado pobre.

Con estos resultados podemos predecir la presencia de esclerosis hipocampal cuando el paciente presenta un inicio EEG ictal con patrón hipsincrónico ya que el 100% de los casos tuvo esclerosis hipocampal. En el caso de aquellos pacientes con inicio EEG ictal desincronizado, no podemos predecir la presencia de esclerosis mesial ya que únicamente el 42.9% de ellos la presentaron. Más aún, éstos últimos pacientes tienen una pérdida neuronal menos severa.

Los resultados de este estudio muestran evidencia de que la muerte neuronal asociada a los inicios EEG ictales hipsincrónicos no está limitada a un área hipocampal particular. La pérdida neuronal es mayor en el hilus del giro dentado (CA4), las porciones superior e inferior de la capa granular del giro dentado, todos los campos hipocampales a excepción de CA2 y el prosubiculum. No es de sorprender la integridad de CA2 ya que se conoce bien su resistencia a la muerte neuronal aún en presencia de esclerosis hipocampal (Babb y Brown, 1987).

La presencia de esclerosis hipocampal asociada a los inicios ictales hipsincrónicos seguramente no es coincidental dado los resultados de estudios neuropatológicos que muestran tanto retención de interneuronas GABAérgicas en el hipocampo humano (Babb et al., 1989) y a la reorganización sináptica producida por la gemación de fibras musgosas en el giro dentado (Sutula et al., 1989; Houser et al., 1990; Babb et al., 1991). La excitación recurrente de las fibras musgosas de las células granulares o la sincronía facilitada vía la inervación de interneuronas o la ocurrencia concomitante de ambos tipos de reorganización sináptica podrían contribuir a la génesis de los inicios EEG hipsincrónicos encontrados en la presente investigación. Desgraciadamente, los datos de la reorganización de las fibras musgosas no estuvieron disponibles en la población de pacientes de este estudio y es necesario efectuar una mayor investigación tanto neuropatológica como neurofisiológica para apoyar la relación causal entre la gemación de las fibras musgosas y la presencia de inicios EEG ictales hipsincrónicos.

De acuerdo a varios autores (Babb, 1989; Davenport, 1990a) las neuronas GABA se encuentran relativamente respetadas a pesar de la gran pérdida de otras neuronas en la esclerosis hipocampal. Sus axones geman hacia la capa supragranular para dar una inervación aberrante a las dendritas de la fascia

dentada (Davenport, 1990b). En el hipocampo epiléptico humano, a pesar de sufrir una pérdida neuronal significativa, no existe una disminución de las terminaciones GABA. Esto implica que las neuronas y dendritas remanentes en la esclerosis hipocampal, tienen más terminaciones GABA de lo normal. Esto sugiere que las terminales GABAérgicas están aumentadas por dos mecanismos:

- Una hiperinervación en la cual el mismo número de fibras GABA inervan a una menor cantidad de neuronas principales y terminan más densamente en cada neurona
- Por gemación de nuevas fibras GABAérgicas

En un trabajo previo, Engel (1990) y Wilson (1995) puntualizaron que hay estudios que indican que el aumento crónico de la inhibición en las lesiones epileptogénicas que las hacen más susceptibles a las influencias sincronizadoras y más propicias a responder a éstas con descargas sincrónicas, que son suficientemente intensas y prolongadas para reclutar a las estructuras distantes y por este mecanismo inducir la propagación ictal. Los registros con microelectrodos extracelulares en el hipocampo epiléptico humano muestran una disminución en el número de neuronas activas comparadas con las del hipocampo contralateral así como una disminución en la frecuencia de disparo y un aumento en la sincronización cortical (Sutula, 1988; Isokawa-Akesson, 1989). Los estudios con tomografía por emisión de positrones usando 18 F Fluorodeoxiglucosa en pacientes con crisis parciales complejas revelan que el lóbulo temporal epileptogénico es hipometabólico en el estado interictal (Engel, 1995). Más aún, Gutiérrez (2000) ha demostrado que las crisis inducen transmisión simultánea tanto GABAérgica como glutamatérgica en el sistema del giro dentado-CA3 en rebanadas de hipocampo. Esto mismo podría estar ocurriendo continuamente en la formación hipocampal del humano epiléptico en el estado interictal, ya que continuamente se presentan descargas interictales que no culminan en crisis epilépticas pero que finalmente podrían estar promoviendo la producción continua de GABA en el estado interictal sin necesidad de la presencia de crisis clínicas.

Todos estos datos hacen sugerir que la hiperinervación GABA contribuye a sincronizar los potenciales de membrana de grupos celulares, por ende aumentar el número de células que se encuentran disparando con el próximo estímulo supraumbral que les llegue. Si a esto sumamos la hiperinervación con excitación recurrente que produce la gemación de las fibras musgosas hacia las células granulares, la probabilidad de descargas sincrónicas de un gran número de neuronas sería aún mayor.

En cuanto al patrón de inicio desincronizado, lo encontramos en pacientes con una esclerosis hipocampal menos marcada e incluso en ocasiones en ausencia de esclerosis hipocampal. Esto implica una desinhibición de redes multisinápticas externas que general una descarga ictal en el lóbulo temporal y su propagación a otras estructuras. La frecuente presencia de este patrón en el

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

punto de inicio de propagación de una crisis con un inicio hipsincrónico apoya el papel de este patrón de descarga en la propagación de crisis que tengan cualquiera de los dos patrones de inicio.

## 5. CONCLUSION

Se puede concluir que el patrón EEG caracterizado por un inicio ictal hipsincrónico refleja una pérdida neuronal importante en el hipocampo y su consiguiente reorganización. Lo más importante es que este patrón nos permite predecir un buen pronóstico de la lobectomía temporal anterior. Por otra parte, el patrón EEG caracterizado por un inicio ictal con desincronización nos habla de un hipocampo básicamente intacto o con menor pérdida neuronal. Esto implica que las crisis no se están generando localmente sino posiblemente sean generadas en estructuras extrahipocampales (amígdala, 1ª, 2ª, 3ª, Y 4ª circunvoluciones temporales) de aquí que el resultado de la lobectomía temporal anterior no sea exitoso ya que no se están resecaando en su totalidad estas influencias extrahipocampales.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## 6. BIBLIOGRAFIA

1. Amaral, D.G.: A Golgi study of cell types in the hilar region of the hippocampus of the rat. J Comp Neurol. 1978; 182:851-914
2. Amaral, D.G., Insausti, R., Cowan, W.M.; The commissural connections of the monkey hippocampal formation. J Comp Neurol 1984; 224:307-336
3. Amaral D and Witter M. The Three-Dimensional Organization of the Hippocampal Formation: A Review of Anatomical Data. Neuroscience 1989; 21:571-591
4. American Electroencephalographic Society Guidelines: Long-Term Monitoring for Epilepsy, 1991
5. Andersen P., Eccles, J.C. Loyning Y.: Location of postsynaptic inhibition synapses on hippocampal excitatory pathways. Exp Brain Res 1971; 13:222-238
6. Awad, I.A., Katz, A., Hahn, J.F., Kong, A.K., Ahl, J., Lüders, H.: Extent of resection in temporal lobectomy for epilepsy. I. Interobserver analysis and correlation with seizure outcome. Epilepsia 1989; 30:756-762
7. Awad, I.A.: Anatomic Considerations in temporal lobe surgery. En: Epilepsy Surgery. Ed: Hans Lüders. Raven Press, Ltd., New York, 1991 pp:547-558
8. Babb, T.L., Brown, W.J., Pretorius, J., Davenport, C., Lieb, J.P., and Crandall, P.H.: Temporal Lobe Volumetric Cell Densities In Temporal Lobe Epilepsy. Epilepsia 1984a; 25:729-740
9. Babb, T.L., Lieb, J.P., Brown, W.J., Pretorius J. and Crandall, P.H.: Distribution of Pyramidal Cell Density And Hyperexcitability in the Epileptic Human Hippocampal Formation. Epilepsia 1984b; 25:721-728
10. Babb, T.L., Brown, W.J.: Pathological findings in epilepsy. En: Engel, J. Jr., ed. Surgical Treatment of the Epilepsies. Nueva York: Raven, 1987
11. Babb, T.L., Pretorius, J.K., Kupfer, W.R., Crandall, P.H.: Glutamate decarboxylase-immunoreactive neurons are preserved in human epileptic hippocampus. J Neurosci 1989; 9:2562-2574
12. Babb T.L.: Synaptic Reorganizations in Human and Rat Hippocampal Epilepsy. Jasper's Basis Mechanisms of the Epilepsies 1990; 763-779

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

13. Babb, T.L.: Research on the Anatomy and Pathology of Epileptic Tissue en Epilepsy Surgery ed. Hans Lüders. Raven Press, Ltd. New York 1991;719-726
14. Babb, T.L., Kupper, W.R., Pretorius, J.K., Crandall, P.H., and Levesques, M.F.: Synaptic Reorganization By Mossy Fibers In Human Epileptic Fascia Dentata. Neuroscience, 1991 42(2): 351-363
15. Babb, T.L., Pretorius, J.K., Kupfer, W.R., Mathern, G.W., Crandall, P.H., Levesque, M.F.: Aberrant synaptic reorganization in human epileptic hippocampus: evidence for feedforward excitation. Dendron 1992; 1:7-25
16. Bainbridge, K.G., Miller, J.J.: Immunohistochemical localization of calcium-binding protein in the cerebellum, hippocampal formation and olfactory bulb of the rat. Brin Res. 1982; 245:223-229
17. Behr, J., Gloveli, T., Gutiérrez, R., Heinemann, U.: Spread of low Mg<sup>2+</sup> induced epileptiform activity from the rat entorhinal cortex to the hippocampus after kindling studied in vitro. Neurosci Letters. 1996; 216:41-44
18. Bekenstein, H.W., Lothman, E.W.: Dormancy of inhibitory interneurons in a model of temporal lobe epilepsy. Science 1993, 259:97-100
19. Berkovic, S.F., Anderman, F., Olivier, A., Ethier, R., Melanson, D., Robitaille, Y., Kuzniecky, R., Peters, T., and Feindel W.: Hippocampal Sclerosis in Temporal Lobe Epilepsy Demonstrated by Magnetic Resonance Imaging Annals of Neurology 1991;29:175-182
20. Buhl, E.H., Szilagyi, T., Halasy, K., Somogyi, P.: Physiological properties of anatomically identified basket and bistratified cells in the CA1 area of the rat hippocampus in vitro. Hippocampus 1996; 6:294-305
21. Buser, P. y Bancaud, J.: Unilateral connections between amygdala and hippocampus in man: study of epileptic patients with depth electrodes. Electroenceph. Clin Neurophys. 1983, 55:1-15
22. Buzsáki G., Leung L-W and Vanderwolf C. Cellular Bases of Hippocampal EEG in the Behaving Rat. Brain Research Reviews 1983; 6:139-171
23. Buzsáki G.: Feed Forward inhibition in the hippocampal formation. Prog. Neurobiol. 1984; 22:131-153
24. Cahan, L.D., Sutherling, W., McCullough M.A., Rausch, R., Engel, J., Crandall, P.H.: Review of the 20-year UCLA experience with surgery of epilepsy. Cleve Clin J Med 1984; 313-323

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

25. Cavalheiro, E. A., Leite, J.P., Bortolotto, Z. A., Turski, W. A., Ikonomidou, C., Turski, L.: Long term effects of pilocarpine in rats: structural damage of the brain triggers kindling and spontaneous recurrent seizures. Epilepsia 1991; 32:778-782
26. Cavazos, J.E., Sutula, T.P.: Progressive neuronal loss induced by kindling: a possible mechanism for mossy fiber synaptic reorganization and hippocampal sclerosis. Brain Res 1990; 527:1-6
27. Cavazos, J.E., Das, I., Sutula, T.P.: Neuronal loss induced in limbic pathways by kindling: evidence for induction of hippocampal sclerosis by repeated brief seizures. J Neurosci 1994; 14:3106-3121
28. Cavazzuti, G.B.: Epidemiology of different types of epilepsy in school age children of Modena, Italy. Epilepsia. 1980; 21:57-62
29. Collingridge, G.L. y Singer, W.: Excitatory amino acid receptors and synaptic plasticity. Tips 1990 11: 290-296
30. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia. 1989; 30:389-399
31. Cornaggia, C., Canevina, M.P., Christe, W.: Epidemiologic survey of epilepsiy among army draftees in Lombardy, Italy. Epilepsia. 1990; 31:27-32
32. Corsellis, J.A.N., Bruton, C., J.: Neuropathology of status epilepticus in humans. Adv. Neurol 1983; 34:129-139
33. Cowan, L.D., Bodensteiner, J.B., Leviton, A., Doherty, L.: Prevalence of the epilepsies in children and adolescents. Epilepsia. 1989; 30:94-106
34. Crandall, P.H., Walter, R.D., Rand, R.: Clinical applications of studies on stereotaxically implanted electrodes in temporal lobe epilepsy. J Neurosurg 1963;20:827-836
35. Davenport, C.J., Brown, W.J., Babb, T.L.: GABAergic neurons are spared after intrahippocampal kainate in the rat. Epilepsy Res 1990a; 5:28-42
36. Davenport, C.J., Brown, W.J., Babb, T.L.: Sprouting of GABAergic and Mossy Fiber Axons in Dentate Gyrus Following Intrahippocampal Kainate in the Rat. Experimental Neurology 1990b; 109:180-190
37. Deutsch Lezac, M.: Memory I: tests En: Neuropsychological Assessment. Oxford University Press. 3a. edición. Nueva York, 1995. pp:429-498

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

38. De Lanerolle N.C., Kim J.H., Robbins R.J. and Spencer D.D. Hippocampal interneuron loss and plasticity in human temporal lobe epilepsy. Brain Research 1989; 495:387-395
39. Delgado Escueta, A.V., Walsh, G.: Type I complex partial seizures of hippocampal origin: excellent results of anterior temporal lobectomy. Neurof 1985;35:143-154
40. Dichter, M.A. y Wilcox, K.S.: Excitatory synaptic transmission. En Epilepsy: a Comprehensive Textbook. Ed. J- Engel, J. y T.A. Pedley. Lippincott-Raven Publishers, Filadelfia, 1997. pp:251-263
41. Dodrill, C.B., Wilkus, R. J., Ojeman, G.A.: Multidisciplinary prediction of seizure relief from cortical resection surgery. Ann Neurof 1986; 20:2-11
42. During M., and Spencer D. Adenosine: A potential Mediator of Seizure Arrest and Postictal Refractoriness Annals of Neurology 1992 32 (5): 618-624
43. Engel, J Jr.: Outcome with respect to epileptic seizures. En: Engel, J. Jr., ed. Surgical Treatment of the Epilepsies. Nueva York: Raven, 1987:553-569
44. Engel, J.: Functional explorations of the human epileptic brain and their therapeutic implications. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1990;76:296-316
45. Engel, J.: Intracerebral Recodings: Organization of the Human Epileptogenic Region J Clin Neurophysiol. 1993; 10:90-98
46. Engel, J.: Update on surgical treatment of the epilepsies. Neurology 1993; 43:1612-1617
47. Engel, J Jr., Pedley, T.A.: What is Epilepsy?. En: Engel, J. Jr., ed. Surgical Treatment of the Epilepsies. Nueva York: Raven, 1993:1-7
48. Engel, J.: Inhibitory Mechanisms of Epileptic Seizure Generation Advances in Neurology 1995 (67): 157-171
49. Eriksson, P., Perfilieva, E., Bjork-Eriksson, T., Alborn, A., Nordborg, C., Peterson, D., Gage, F.: Neurogenesis in the adult human hippocampus. Nat Med 1998; 4:1313-1317
50. Fagan, A.M., Sur, S.T., Lucidi-Philippi, C. A., Peterson, D.A., Holtzman, D.M., Gage, F.H. Endogenous FGF-2 is important for cholinergic sprouting in the denervated hippocampus. J. Neurosci. 1997; 17:2499-2511

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

51. Franck, J., Pokorny, J., Kunkel, D., Schwatzkroin, P.: Physiologic and morphologic characteristics of granule cell circuitry in human epileptic hippocampus. Epilepsia 1995; 36:543-548
52. Freund T. and Antal M. GABA-containing neurons in the septum control inhibitory interneurons in the hippocampus. Nature 1988; 336:170-173
53. Gastaut, H.: Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. Epilepsia 1970; 11:102-113
54. Gastaut, H., Gastaut, J.L., Goncalvez e Silva G.E., Fernández, G.R.: Relative frequency of different types of epilepsy: a study employing a classification of the International League Against Epilepsy. Epilepsia. 1975; 16:457-461
55. Gibbs F.A., Gibbs, E.L., Lennox, W.G.: Epilepsy: a paroxysmal cerebral dysrhythmia. Brain, 1937; 60:377-389
56. Glaser, G.: Historical perspectives and future directions. En: The Treatment of Epilepsy. Principles and Practice. Ed: Elaine Wyllie. Lea and Febiger, Pennsylvania, 1993 pp: 3-9
57. Gloor, P.: Mesial temporal sclerosis: historical background and an overview from a modern perspective. En: Epilepsy Surgery. Ed: Hans Lüders. Raven Press, Ltd., New York, 1991 pp: 689-703
58. Gloor, P., Salanova, V., Olivier, A., Quesney, L.F.: The human dorsal hippocampal commissure: an anatomically identifiable and functional pathway. Brain 1993,116:1249-1273
59. Gotman J. Relationships Between Interictal Spiking and Seizures: Human and Experimental Evidence Can J. Neurol. Sci. 1991 18: 573-576
60. Green, J.D.: The hippocampus. Physiol Rev 1964; 44:561-608
61. Gray's Anatomy.: Limbic Lobe and Olfactory Pathways. Ed.: Warwick, R y Williams, P.L., Longman Group, Gran Bretaña 1973 pp: 930-943
62. Gutiérrez, R.: Seizures induce simultaneous GABAergic and glutamatergic neurotransmission in the dentate gyrus-CA3 system. J Neurophysiol 2000; 84:3088-3090
63. Hauser, W.A., Kurland, L.T.: The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota 1935 through 1967. Epilepsia. 1975; 16:1-66

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

64. Hayman I., Fuller G., Cavazos J., Pflieger M., Meyers C. And Jackson E. The Hippocampus: Normal Anatomy and Pathology. AJR 1998 171: 1139-1146.
65. Heineman, U y Eder, C.: Control of Neuronal Excitability. En Epilepsy: a Comprehensive Textbook. Ed. J- Engel, J. y T.A. Pedley. Lippincott-Raven Publishers, Filadelfia, 1997. pp:237-250
66. Herodes, M., Oun, A., Haldre, S., Kaasik, A-E.: Epilepsy in Estonia: a quality of life study. Epilepsia. 2001; 42:1061-1074
67. Hinterkeuser, S., Schroder, W., Hager, G., Sifert, G., Blumcke, I., Elger, C.E.: Astrocytes in the hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy display changes in potassium conductances. Eur J Neurosc 2000;12:2087-2096
68. Houser C.R., Miyashiro J.E., Swartz B.E., Walsh G.O., Rich J.R. and Delgado-Escueta A.V. Altered Patterns of dynorphin immunoreactivity suggest mossy fiber reorganization in human hippocampal epilepsy. The Journal of Neuroscience 1990; 10: 267-282
69. Houser, C.R., Esclapez, M.: Localization of mRNAs encoding two forms of glutamic acid decarboxylase in the rat hippocampal formation. Hippocampus 1994; 5:530-545
70. Houser CR. Neuronal Loss and Synaptic Reorganization in Temporal Lobe Epilepsy. Jasper's Basic Mechanisms of the epilepsies 1999 79: 743-761
71. Isokawa-Akesson M., Wilson, C.L., Babb, T.L.: Inhibition in synchronously firing human hippocampal neurons. Epilepsy Res 1989; 3:235-247
72. Isokawa, M., Levesque, M., Babb, T., Engel, J.: Single mossy fiber axonal systems of human dentate granule cells: studies in hippocampal slices from patients with temporal lobe epilepsy. J Neurosci 1993; 13:1511-1522
73. Jasper, H.H., Kershman, J.: Electroencephalographic classification of seizures. Arch Neurol Psychiatry. 1941; 45:903-943
74. Johnston, D., Amaral, D.G.: Hippocampus. En: The Synaptic Organization of the Brain. Ed: Gordon M. Shepherd. Oxford University Press. Nueva York, 1998. pp:417-458
75. Johnston, D., Brown, T.H.: Giant synaptic potential hypothesis for epileptiform activity. Science 1981; 211:294-297
76. Johnston, D., Brown, T.H.: The synaptic nature of the paroxysmal depolarizing shift in hippocampal neurons. Ann Neurol 1984; 16:sS65-S71

77. Johnston, D., Brown, T.H.: Control theory applied to neural networks illuminates synaptic basis of interictal epileptiform activity. En Basic Mechanisms of the Epilepsies Molecular and Cellular Approaches Raven Press, Nueva York, 1986, pp: 263-274
78. Kaplan, M., McNelly, N., Hinds, J.: Population dynamics of adult-formed granule neurons on the rat olfactory bulb. J Comp Neurol 1985; 239:117-125
79. Katsumaru, H., Kosaka, T., Heizmann, C.W., Hama, K.: Immunocytochemical study of GABAergic neurons containing the calcium binding protein parvalbumin in the rat hippocampus. Exp Brain Res 1988; 72:347-362
80. Keranen, T., Riekkinen, P.J., Sillampaa, Distribution of seizure types in an epileptic population. Epilepsia. 1988; 29:1-7
81. Klapstein, G., Vietla, S., Lieberman, D., Gray, P., Airaksinen, M., Thoenen, H., Meyer, M., Mody, I.: Calbindin-D28k fails to protect hippocampal neurons against ischemia in spite of its cytoplasmic calcium buffering properties: evidence from calbindin-D28k knockout mice. Neuroscience 1998; 85:361-373
82. Knowles W. and Schwartzkroin P. Axonal Ramifications of Hippocampal CA1 Pyramidal Cells J Neurosci 1981; 1:1236-1241
83. Knowles W.: Normal Anatomic and Neurophysiology of the Hippocampal Formation Journal of Clinical Neurophysiology 1992; 9:252-263
84. Kosaka T.: The axon initial segment as a synaptic SITE: Ultrastructure and Synaptology of the initial segment of the pyramidal cell in the rat hippocampus (CA3 region). Brain Res 1981; 212: 287-300
85. Kosaka, T., Wu, J.Y., Benoit, R.: GABAergic neurons containing somatostatin-like immunoreactivity in the rat hippocampus and dentate gyrus. Exp Brain Res 1988, 71:388-398
86. Kotagal, P., Lüders, H., Morris, H.H., Dinner, D.S., Wyllie, E., Godoy, J., Rothner, A.D.: Dystonic posturing in complex partial seizures of temporal lobe onset: a new lateralizing sign. Neurology 1989; 39:196-201
87. Laurberg, S., Sorensen K.: Asociational and commissural collaterals of neurons in the hippocampal formation (hilus fasciae dentate and subfields CA3) Brain Research 1981; 212: 287-300

88. Lee, H.K., Dunwiddie T., Hoffer B.: Electrophysiological interactions of enkephalin with neuronal circuitry in the rat hippocampus II. Effects on interneuron excitability Brain Res. 1980, 184: 331-342
89. Lee, M. Y., Naumann, T., Kirsch, M., Frotscher, M., Hofmann, H.D.: Transient up-regulation of ciliary neurotrophic factor receptor (alpha) mRNA in axotomized rat septal neurons. Eur J. Neurosci 1997; 9:622-626
90. Lorente de N6, R.: Studies on the structure of the cerebral cortex II. Continuation of the study of the Ammonic System. J Psychol Neurol 1934; 23: 197-276
91. Lothman, E.W., Stringer, J.L., Bertra, E.H.: The dentate gyrus as a control point for seizures in the hippocampus and beyond. Epilepsy Res Suppl 1992; 7:301-313
92. Macdonald, R.: Inhibitory Synaptic Transmission. En: Epilepsy: a Comprehensive Textbook. Ed. J- Engel, J. y T.A. Pedley. Lippincott-Raven Publishers, Filadelfia, 1997. pp: 265-275
93. Macdonald, R. y Kapur J. Pharmacological Properties of Recombinant and Hippocampal Dentate Granule Cell GABA<sub>A</sub> Receptors. Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies 1999 79: 979-990
94. Margerison, J.H., Corsellis, J.A.N.: Epilepsy and the temporal lobes: a clinical encephalographic and neuropathological study of the brain in epilepsy, with particular reference to the temporal lobes. Brain, 1966, 89:499-530
95. Mayer M.L. y Westbrook, G.L.: The physiology of excitatory amino acids in the vertebrate central nervous system. Prog. Neurobiol 1987; 23: 197-276
96. McNamara, J.O.: Emerging insights into the genesis of epilepsy. Nature. 1999; 399S:A15-A21
97. Mello L.E., Cavalheiro E.A., Tan A.M., Kupfer W.R., Pretorius J.K., Babb T.L. and Finch D.M.: Circuit Mechanisms of seizures in the Pilocarpine Model of Chronic Epilepsy: Cell Loss and Mossy Fiber Sprouting. Epilepsia 1993 34(6): 985-995
98. Meencke, H., Veith, G.: Hippocampal Sclerosis in Epilepsy. En Epilepsy Surgery. Ed.: Hans Lüders. Raven Press, Ltd., Nueva York 1991. pp705-715
99. Mikati, M.A. y Holmes, G.L.: Temporal lobe epilepsy. En: The Treatment of Epilepsy: Principles and Practices. Ed.: Ellaine Wyllie. Lea & Febiger, Philadelphia, 1993. pp 513-524

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



100. Miles, R., Wong, R.S.K.: Excitatory synaptic interactions between CA3 neurons in the guinea-pig hippocampus. J Physiol (Lond) 1984; 373:397-418
101. Miles, R., Wong, R.S.K.: Inhibitory control of local excitatory circuits in the guinea-pig hippocampus. J Physiol (Lond) 1986; 356: 97-113
102. Miles, R.: Synaptic excitation of inhibitory cells by single CA3 hippocampal pyramidal cells of the guinea pig in vitro. J Physiol (Lond) 1990; 428: 61-77
103. Mody, I.: Ion channels in epilepsy. Int Rev Neurobiol 1998; 42:199-226
104. Nadler, J., Perry, B., Gentry, C., Cotman, C.: Loss and reacquisition of hippocampal synapses after selective destruction of CA3-CA4 afferents with kainic acid. Brain Res. 1980; 191:387-403
105. Obenaus, A., Esclapez, M., Houser, C.R.: Loss of glutamate decarboxylase mRNA-containing neurons in the rat dentate gyrus following pilocarpine-induced seizures. J Neurosci 1993; 13:4470-4485
106. Olney, J., Fuller, T., deGubareff, T.: Acute dendrotoxic changes in the hippocampus of kainite treated rats. Brain Res 1979; 76:91-100
107. Park Y.D., Murro A.M., King D.W., Galagher B.B., Smith J.R., Yaghmain F. The significance of ictal depth EEG patterns in patients with temporal lobe epilepsy Electroencephalography and clinical Neurophysiology 1996;99: 412-415
108. Primrose, D.C., Ojeman, G.A.: Outcome of resective surgery for temporal lobe epilepsy. En Lüders, H, ed. Epilepsy Surgery. Nueva York: Raven Press; 1961 pp: 601-618
109. Quesney, L.F.: Clinical and EEG features of complex partial seizures of temporal lobe origin. Epilepsia 1986; 27(Suppl):27-45
110. Radhakrishnan, K., So, E.L., Silbert, P.L., Jack, C.R. Jr., Cascino, G.D., Sharborough F.W., O'Brien, P.C.: Predictors of outcome of anterior temporal lobectomy for intractable epilepsies. Neurology 1998;51:465-471
111. Ramírez, M. y Gutiérrez, G.: Activity-dependent expresión of GAD 67 in the granule cells of the rat hippocampus. (en prensa)

112. Ramón y Cajal, Santiago: Secondary and tertiary olfactory centers. En: Histology of the Nervous System of Man and Invertebrates. Trad.: Neely Swanson, N. y Swanson, L. Oxford University Press, Nueva York, 1995 pp 555-588
113. Ramón y Cajal, Santiago: Fourth order olfactory areas: Ammon's horn and the dentate gyrus. En: Histology of the Nervous System of Man and Invertebrates. Trad.: Neely Swanson, N. y Swanson, L. Oxford University Press, Nueva York, 1995 pp 603-652
114. Represa, A., Tremblay, E., Ben-Ari, Y.: Kainate binding sites in the hippocampal mossy fibres: localization and plasticity. Neuroscience 1987; 20:739-748
115. Ribak C. Aspinous and sparsely-spinous stellate neurons in the visual cortex of rats contain glutamic acid decarboxilase. Journal Neurocytology 1978; 7: 461-478
116. Ribak, C., Anderson, L.: Ultrastructure of the pyramidal basket cells in the dentate gyrus of the rat. J. Comp. Neurol 1980; 192:903-916
117. Ribak, C. y Seress L.: Five types of basket in the hippocampal dentate gyrus: a combined Golgi and electron microscopic study. Journal of Neurocytology 1983; 12: 577-597
118. Ribak C and Bakay R. Neurocytology of a Primate Model of Human Temporal Lobe Epilepsy Jasper's Basics Mechanisms of the Epilepsies 1999; 79:737-741
119. Robbins R., Brines M., Kim J., Adrian T. De Lanerolle N., Welsh S. and Spencer D. A Selective loss of Somatostatin in the Hippocampus of Patients with Temporal Lobe Epilepsy. Annals of Neurology 1991; 29:325-332
120. Rothman, S., Thurston, J., Hauhart, R.: Delayed neurotoxicity of excitatory amino acids in vitro. Neuroscience 1987; 22:471-480
121. Rutecki, P.A., Grossman, R.G., Armstrong, D., Irish-Loewen, S.: Electrophysiological connections between the hippocampus and entorhinal cortex in patients with complex partial seizures. J. Neurosurg 1989; 70:667-675
122. Scharfman, H.E., y Schwartzkroin, P.: Protection of dentate hilar cells from prolonged stimulation by intracellular calcium chelation. Science 1989; 246:257-260

123. Scharfman, H.E.: The role of nonprincipal cells in dentate gyrus excitability and its relevance to animal models of epilepsy and temporal lobe epilepsy. En: Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies 1999; 79: 805-819
124. Scharfman, H.E., Goodman, J.H., Sollas, A.L.: Granule-like neurons at the hilar/CA3 border after status epilepticus and their synchrony with area CA3 pyramidal cells: functional implications of seizure-induced neurogenesis. J Neurosci 2000; 20:6144-6158
125. Scharfman, H.E., Goodman, J.H., Sollas, A.L.: Dentate hilar mossy cells after pilocarpine-induced status epilepticus, recurrent seizures and mossy fiber sprouting. Neuroscience 2001; 103:741-759
126. Scheibel, A.B.: Neurobiology General Principles Related to Epilepsy: Morphological Correlates of Epilepsy, cells in the hippocampus. En: Antiepileptic Drugs: Mechanisms of Action Ed: Glaser, G.H., Pency, D.M. y Woodbury, D.M.. Raven Press, Nueva York. 1980 pp 49-61
127. Schiller, Y., Cascino, G., Busacker, N., Sharbrough, F.: Characterization and comparison of local onset and remote propagated electrographic seizures recorded with intracranial electrodes. Epilepsia. 1998;39:380-388
128. Seress, L., Pokorny, J.: Structure of the granular layer of the rat dentate gyrus. A light microscopic and Golgi study. J Anat 1981; 133:181-195
129. Seress L. and Ribak C.E. GABAergic cell in the dentate gyrus appear to be Local Circuit and Projections Neurons Exp. Brain Res. 1983; 50: 173-182
130. Seress L. and Ribak C.E. A Combined Golgi-electron microscopic study of non-pyramidal neurons in the CA 1 area of the hippocampus. Journal of Neurocytology 1985 14, 717-730
131. Sloviter, R.: A simplified Timm stain procedure compatible with formaldehyde fixation and routine embedding of rat brain. Brain Res Bull 1982; 8:771-774
132. Sloviter, R.: "Epileptic" brain damage in rats induced by sustained electrical stimulation of the perforant path. I. Acute electrophysiological and light microscopic studies. Brain Res Bull 1983;10:675-697
133. Sloviter, R.: Decreased Hippocampal Inhibition and a Selective Loss of Interneurons in Experimental Epilepsy Science 1987 235: 73-76

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

134. Sloviter, R.: Permanently altered hippocampal structure, excitability and inhibition after experimental status epilepticus in the rat: the "dormant basket cell" hypothesis and its possible relevance to temporal lobe epilepsy. Hippocampus 1991; 1:41-66
135. Sloviter, R.: Possible functional consequences of synaptic reorganization in the dentate gyrus of kainate treated rats. Neurosci Lett 1992;137:91-96
136. Sloviter, R., Dichter, M.A., Rachinsky, T.L., Dean, E., Goodman, J.H., Sollas, A.L., Martin, D.L.: Basal expression and induction of glutamate decarboxylase and GABA in excitatory granule cells of the rat and monkey hippocampal dentate gyrus. J Comp Neurol 1996;373:593-618
137. Somogyi, P., Nunzi M., Gorio A. And Smith A. A new type of specific interneuron in the hippocampus forming synapses exclusively with the axon initial segments of pyramidal cells. Brain Research 1983; 259: 137-142-
138. Spanedda F., Cendes F., and Gotman J. Relations Between EEG Seizure Morphology, Interhemispheric Spread, and mesial Temporal Atrophy in Bitemporal Epilepsy. Epilepsia 1997; 38:1300-1314
139. Spencer, S.S., Spencer, D.D., Williamson, P.D., Matison, R.H.: The localizing value of depth electroencephalography in 32 patients with refractory epilepsy. Ann Neurol 1982, 12:248
140. Spencer, S.S., Guimaraes, P., Katz, A., Kim, J., Spencer, D.: Morphological patterns of seizures recorded intracranially. Epilepsia 1992a; 33:537-545
141. Spencer S.S., Marks D., Katz A., Kim J. And Spencer D.D: Anatomic Correlates of Interhippocampal Seizure Propagation Time. Epilepsia 1992b 33(5): 862-873
142. Spencer S.S., Kim J. and Spencer D.D. Ictal spikes: a marker of specific hippocampal cell loss. Ann Neurol 1992c; 38:778-787
143. Stengaard-Pedersen, K., Fredens, K., Larsson, L.L.: Enkephalin and zinc in the hippocampal mossy fiber system. Brain Res 1981; 212:230-233
144. Struble R., Desmond N. and Levy W. Anatomical evidence for interlamellar inhibition in the fascia dentata. Brain Research 1978; 152: 580-585

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

145. Sutula T., Xiao-Xian H. Cavazos J. and Scott G. Synaptic Reorganization in the Hippocampus Induced by Abnormal Functional Activity. Science. 1988; 239: 1147-1153
146. Sutula, T., Cascino, G., Cavazos, J., Parada, I., Ramírez, L.: Mossy fiber synaptic reorganization in the epileptic human temporal lobe. Ann Neurol. 1989; 26:321-330
147. Tauck, D.L. and Nadler J.V. Evidence of Functional Mossy Fiber Sprouting in Hippocampal Formation of Kainic Acid-Treated Rats. The Journal of Neuroscience 1985; 5: 1016-1022
148. Traub, R.D. y Wong, R.K.S.: Penicillin-induced epileptiform activity in the hippocampal slice, a model of synchronization of CA3 pyramidal cell bursting. Neuroscience 1981; 6:223-230
149. Townsend, J.B. y Engel J.Jr.: Clinocopathological correlations of low voltage fast and high amplitude spike and wave mesial temporal stereoencephalographic ictal onsets. Epilepsia, 1991;32(Suppl):3-21
150. Turner, D.A., Buhl, E. H., Hailer, N.P., Nitsch, R.: Morphological features of the entorhinal-hippocampal connection. Prog. Neurobiol, 1998; 5:537-562
151. Velasco, A.L., Jiménez, F., Brito, F., Velasco F., Velasco, M.: Valor semiológico de los signos clínicos en el diagnóstico topográfico de las epilepsias refractarias: epilepsias parciales. Revista Médica del Hospital General de México, S.S. 1995; 58:171-180
152. Velasco, A.L., Boleaga, B., Brito, F., Jiménez, F., Gordillo., Velasco, F., Velasco, M.: Absolute and relative predictor values of some non-invasive and invasive studies for the outcome of anterior temporal lobectomy. Arch Med Res 2000; 31:62-74
153. Velasco, A.L., Wilson, C.L., Babb, T.L., Engel, J.Jr.: Functional and anatomic correlates of two frequently observed temporal lobe seizure-onset patterns. Neural Plasticity 2000;7:49-63
154. Walczak T.S. Neurocortical temporal Lobe Epilepsy: Characterizing the Syndrome Epilepsia 1995 36(7): 633-635
155. Walczak, T.S., Jayakar, P.: Interictal EEG. En: Epilepsy: A Comprehensive Textbook. Ed. J. Engel, Jr. y T.A. Pedley. Lippincott-Raven Publishers. Phyladelphia, 1997. pp:831-848

156. Wieser, H.G., Engel, J Jr., Williamson, P.D., Babb, T.L., Gloor, P.: Surgically remediable temporal lobe síndromes. En: Engel, J. Jr., ed. Surgical Treatment of the Epilepsies. Nueva York: Raven, 1993:49-63
157. Williamson, P.D., Wieser, H.G., Delgado-Escueta, A.V.: Clinical characteristics of partial seizures. En Engel J Jr. Ed. Surgical Treatment of the Epilepsies. Nueva York: Raven; 1987:101-120
158. Williamson, P.D., Wieser, H.G., Delgado Escueta, A.V.: Clinical characteristics of partial seizures. En: Engel, J. Jr., ed. Surgical Treatment of the Epilepsies. Nueva York: Raven, 1993: 387-397
159. Williamson, P.D., French, J.A., Thadani, V.M.: Characteristics of medial temporal lobe epilepsy II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results and pathology. Ann Neurol. 1993;34:781-787
160. Williamson, O.D., Engel, J. Jr.: Complex partial seizures in Epilepsy: A Comprehensive Textbook. Ed. Engel, J.Jr., Pedley, T.A.. Lippincott-Raven Publishers. Phyladelphia, 1997. pp 557-566
161. Wilson C.L., Isokawa M., Babb T.L. and Crandall P.H. Functional connections in the human temporal lobe Exp. Brain Res. 1990 82: 279-292
162. Wilson C.L., Isokawa M., Babb T.L., Crandall P.H., Levesque M.F. and Engel J.Jr. Functional connections in the human temporal lobe Exp. Brain Res. 1991 85: 174-187
163. Wilson, C.L.: Functional pathways underlying ipsilateral and contralateral spread of temporal lobe seizures. En: Epilepsy and the Corpus Callosum II. Ed. Reevesm A.G., y Roberts, D. W. Plenium Press, Nueva York, 1995. pp: 153-173
164. Wyler, A.R., Hermann, B.P., Somes, G.: Extent of medial temporal resection on outcome from anterior temporal lobectomy: a randomized prospective study. Neurosurgery 1995; 37:982-991

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN