

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O.D.

**RESONANCIA MAGNÉTICA Y VOLUMETRÍA COMO
MÉTODO DE DIAGNÓSTICO INICIAL Y PRONÓSTICO
EN LA EPILEPSIA DE LÓBULO TEMPORAL.**

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO EN
LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A

Dra. Rosa Consuelo Barrera Guerra

Asesores: Dra. Ana Luisa Velasco Monroy
Dra. María del Carmen Cedillo Pérez
Dr. Bernardo Boleaga Durán



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.

Dra. Rosa Consuelo Barrera Guerra
Médico Residente de Medicina Interna 4to año
Hospital General de México, O. D.

Dra. Ana Luisa Velasco Monroy
Asesor de tesis.

Dra. María del Carmen Cedillo Pérez
Asesor de tesis

Dr. Bernardo Boleaga Durán
Asesor de tesis

Dr. César Rivera Benítez
Profesor titular del curso de
especialización en Medicina Interna
Hospital General de México, O. D.

Dedicado a mis padres
Los primeros médicos que conocí, de quienes
supe por primera vez de la medicina. Quienes
me han dado las bases de mi vida y que sobre todo,
han estado ahí cuando los he necesitado.

Dedicado a mi esposo Guillermo
Que has sufrido la tesis conmigo,
has tolerado mi ansiedad, me has apoyado,
me has ayudado con tanto amor y paciencia
este tiempo que hemos compartido,
te amo mi vida.

Luis Rodrigo, que iniciamos
juntos esta residencia, nos hemos ayudado
durante ella y que ahora juntos terminamos.
A tu manera, me quieres y te preocupas por mi.

Los quiero.

AGRADECIMIENTOS

A toda mi familia, que en todo momento han estado al pendiente de mi carrera.

A mi abuelita Consuelo, con mucho cariño en donde sea que estés, sé que estás bien y en compañía de mi abuelo.

A Teresa Guerra Dávila, mi tía, que me aconsejó y ayudó en la realización de mi tesis.

A todos mis compañeros conocidos en esta carrera, en la residencia, mis R4, mis R1, Payo, Mijo. Momentos vividos diariamente en los pases de visita, en las guardias, en los momentos de estrés, en los momentos de gravedad, en los momentos de fiesta, momentos espero jamás olvidados.

A mis maestros, al Dr. Rivera profesor titular del curso; a la Dra. Cedillo quien en algún momento estuvo al pendiente de mí y ahora para concluir la residencia se tomó la paciencia de revisar y corregir; al Dr. Espinoza Rey que me ha corregido continuamente a lo largo de la especialidad, al Dr. Cruz una persona importante en el curso de mi residencia. Mencionarlos a cada uno de ellos sería una lista larga, pero a todos les estoy muy agradecida.

Al Dr. Bernardo Boleaga, una persona tan sencilla y tan inteligente, que sin conocerme, me aceptó como su alumna. Me ayudó y orientó para realizar mi trabajo.

De manera especial agradezco infinitamente a la Dra. Velasco, como su paciente le agradezco su preocupación y sobre todo el haberme ayudado a llegar a donde estoy, es una gran doctora. Como su alumna le agradezco me haya ayudado con su propio proyecto con su revisión, con sus ánimos y su paciencia.

Por último, pero no menos, mil gracias a ti Chema Núñez, porque sin ti esto se hubiera acabado hace 2 años y medio....

A Dios, que me dio la fuerza y vida suficiente para continuar en esto.

INDICE

AGRADECIMIENTOS.....	4
INDICE.....	5
INTRODUCCION.....	6
CLASIFICACION.....	7
EPIDEMIOLOGIA.....	8
DIAGNOSTICO.....	9
CIRUGÍA DEL LÓBULO TEMPORAL.....	15
NEUROMODULACIÓN.....	15
CAMBIOS HISTOPATOLOGICOS EN LA EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL.....	16
REORGANIZACIÓN EN EL HIPOCAMPO EPILÉPTICO.....	20
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
HIPÓTESIS.....	24
OBJETIVOS.....	24
UNIVERSO DE TRABAJO.....	25
MÉTODOS.....	26
RESULTADOS.....	29
DISCUSIÓN.....	42
CONCLUSIONES.....	45
BIBLIOGRAFÍA.....	46

INTRODUCCION:

- Definición

La palabra epilepsia deriva del griego *epilepsia* que significa “ser poseído” o “ser atacado”. El término deriva de la idea de que las enfermedades eran ataques de los dioses o de espíritus malignos que generalmente se “enviaban como castigo divino”. Aproximadamente 400 a.C. Hipócrates fue el primero en considerar la epilepsia como una enfermedad del cerebro que debía de ser tratada con dietas y medicamentos, no con conjuros o fórmulas mágico-religiosas.¹

Los términos “desorden convulsivo” y “crisis convulsivas o cerebrales” se emplean como sinónimos de epilepsia. Todos estos términos se refieren a episodios recurrentes y paroxísticos de disfunción cerebral manifestados como alteraciones estereotipadas del comportamiento. Huggings Jackson² estableció el concepto importante de que existen diferentes clases 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. Además identificó las crisis parciales motoras o crisis Jacksonianas y el área de la corteza cerebral responsable, deduciendo que existe una representación cortical del control de los movimientos voluntarios. Jackson estableció el enfoque científico para el estudio de la epilepsia.

La epilepsia conforma un grupo de condiciones neurológicas cuya característica común y fundamental es la recurrencia de las crisis epilépticas. Las crisis epilépticas representan la manifestación clínica y son el resultado del disparo anormal, excesivo y 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

anormalidad 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, de la sincronización anormal de la población neuronal y la propagación de la descarga epiléptica dentro de las vías neurales. Ambas alteraciones pueden estar presentes antes de que inicie la crisis epiléptica.

- Clasificación

Dentro de la clasificación de la Liga Internacional en Contra de la Epilepsia hay dos grandes grupos de crisis: las crisis generalizadas y crisis parciales (focales o locales).³ 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 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.⁴ 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 del inicio ictal, que es el área cortical que inicia las crisis epilépticas. La lesión epileptógena es el substrato patológico de la epilepsia. En la actualidad se puede identificar generalmente dicha lesión con estudios de imagen por resonancia magnética aunque el electroencefalograma (EEG) sigue siendo indispensable para demostrar el carácter epileptógeno de la misma. El área sintomática es la porción del cerebro responsable de producir los primeros signos y síntomas.

Crisis Parciales Complejas del Lóbulo Temporal: Epilepsia Temporal Mesial

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 fue introducido por Gastaut en 1970.⁵ Este término se utilizó para denotar las crisis descritas casi un siglo antes por Hugglings Jackson. En 1937, Gibbs propuso el término de crisis psicomotrices.⁶ La escuela de Montreal, basada en registros intracerebrales y cirugía para el tratamiento de la epilepsia, demostró claramente la relación entre crisis psicomotrices y patología del lóbulo temporal, cambiando el término a crisis del lóbulo temporal.⁷

La epilepsia temporal mesial (ETM) es la única epilepsia sintomática localizada que califica como síndrome. Este síndrome incorpora las características de las crisis, antecedentes familiares, personales patológicos, hallazgos electroencefalográficos y de imagen que definen una entidad identificable con una patología predecible: la esclerosis hipocámpica.⁸ Actualmente se reconoce que la mayoría de crisis del lóbulo temporal inician en el hipocampo.^{9- 11} Las crisis del lóbulo temporal se conocen como crisis del lóbulo temporal lateral o neocorticales¹², son poco frecuentes y no son tema de éste trabajo de tesis.

Epidemiología

Casi todos los estudios estiman que aproximadamente el 60% de la población adulta con epilepsia y 45% de la población infantil con epilepsia tiene crisis parciales.^{13- 18} El estudio de Rochester¹⁹ 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 reconocer la frecuencia de la ETM, pero solo 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 la 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.^{10, 20}

Diagnóstico

Como toda enfermedad, el diagnóstico de la ETM debe seguir un esquema de estudio muy cuidadoso y predeterminado.¹¹ Su abordaje diagnóstico se inicia con los estudios no invasivos que se denominan así porque no se “invade” al paciente, es decir, se efectúan sin tener que intervenirlo. Aquí se incluyen la historia clínica con énfasis en la semiología de las crisis, el electroencefalograma (EEG) de superficie y los estudios de neuroimagen. El objetivo de los estudios no invasivos es útil para ubicar si las crisis parciales complejas se inician o no en el lóbulo temporal y en caso de ser así poder determinar 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).

Estudios No Invasivos

Historia Clínica

La historia familiar incluye una alta incidencia de epilepsia mientras que la prevalencia de crisis de crisis febriles durante la infancia en pacientes con ETM es mayor. Aunque existe evidencia de que las crisis prolongadas producen daño hipocámpico similar a la esclerosis hipocámpica, aún existe controversia sobre si las convulsiones febriles son realmente la causa para el desarrollo de la epileptogénesis de la ETM o si simplemente reflejan susceptibilidad anormal a las crisis epiléticas.²¹

Patrón de Crisis

La ETM tiene una semiología característica, es decir, un conjunto de síntomas con una secuela temporal específica.^{22- 23, 11} El síntoma inicial se denomina aura y está caracterizada por sensación visceral tal como epigástrica ascendente, vacío epigástrico, sensación de angustia o ambas.²⁴ Esta es el aura clásica aunque puede haber otros fenómenos asociados como son el *deja vu*, *jamais 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 como mirada fija, alto total a la actividad motriz o intelectual que se está ejecutando. Aparecen los automatismos oroalimentarios como chupeteo o masticación, automatismos de búsqueda con las manos así como otros movimientos estereotipados como es el aplaudir, desvestirse, frotarse las manos, rascarse. Puede ser seguida con automatismos de búsqueda con la mirada o deambulación. Existe también postura distónica y desviación de la cabeza y de la 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.²⁵ 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 período postictal es generalmente prolongado, acompañado de somnolencia, desorientación y existe amnesia. Cuando la crisis tiene estos síntomas con la secuencia explicada, se clasifica como crisis parcial compleja tipo I de acuerdo a Delgado Escueta (1985) y se correlaciona con un origen en la porción mesial del lóbulo temporal. La crisis puede ser o no secundariamente tónico clónica generalizada. Este factor no influye negativamente en el pronóstico quirúrgico del paciente.¹¹

La frecuencia en la presentación de las crisis no es específica y puede variar desde unas cuantas al mes hasta varias a la semana. Se describen que hay factores exacerbantes como la falta de sueño, estrés y la menstruación.

Exploración Física y Neurológica

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

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.²⁶ 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 6 meses así como al año posterior de haber efectuado la lobectomía temporal.

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 el diagnóstico diferencial con otros tipos de crisis. El electroencefalograma (EEG) de superficie es el más importante aunque debemos recordar que tiene sus limitaciones diagnósticas. Los registros de EEG de rutina son frecuentemente normales o muestran datos inespecíficos. En ocasiones es necesario monitorear al paciente por largos períodos de tiempo, utilizando métodos especiales de activación como son la hiperventilación, la falta de sueño, la suspensión de medicamentos anticonvulsivos para aumentar la probabilidad de detección de eventos ictales (crisis epilépticas) o interictales (periodos entre cada crisis convulsiva).

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:^{4, 11, 27-28}

- Espigas, ondas agudas generalmente localizadas en las derivaciones temporales anteriores, con o sin polaridad reversa.
- Actividad lenta focal intermitente continua
- En un tercio de los pacientes se observa sincronía bilateral secundaria

Los registros interictales 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.²⁸

Estudios de imagen

La Tomografía Computada ha caído en desuso en el diagnóstico de la ETM por su poca sensibilidad para el estudio de la esclerosis hipocámpica.

La Imagen por Resonancia Magnética (IRM) del cráneo es un método invaluable para el diagnóstico de esclerosis temporal mesial en donde podemos evaluar atrofia e hiperintensidad del hipocampo. Se toman secuencias T1, T2 y FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) y densidad de protones en planos sagital, coronal y axial tienen una alta sensibilidad para detectar lesiones potencialmente epileptogénicas incluyendo la esclerosis hipocámpica. Se efectúa además volumetría para evaluar cuantitativamente tanto la atrofia como la hiperintensidad hipocámpica.¹¹ Debemos recordar que un estudio de IRM que muestre datos de esclerosis hipocámpica no es diagnóstica del sitio de inicio de las crisis, debe de ser concordante con la clínica y el EEG. Asimismo, una IRM normal no excluye una esclerosis mesial y mucho menos que ahí se inicien las crisis.

Estudios Invasivos

El objetivo de los estudios no invasivos es poder diagnosticar si en efecto, la epilepsia: se origina en el lóbulo temporal ya sea de hipocampo derecho o el izquierdo. En algunos pacientes los resultados son muy satisfactorios (ej. Crisis parcial compleja de tipo I de acuerdo a la clasificación de Delgado Escueta, 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 EEG seriados que muestran actividad epileptiforme temporal derecha e izquierda independiente y resonancia magnética normal, el paciente es candidato a estudios con electrodos intracraneales para determinar la extensión de la resección de la zona epileptógena sin afectar áreas elocuentes o para conocer la lateralidad del foco epiléptico.

El reto de la colocación de los electrodos intracraneales es conocer exactamente cuáles son las áreas que nos interesa estudiar y por ende, qué tipo de electrodos se van 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 epileptógena 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. En aquellos pacientes en los cuales sabemos que tienen una ETM 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.

Monitoreo EEG continuo con electrodos intracraneales

Se define como el registro simultáneo del EEG y la conducta clínica del paciente durante períodos extensos de tiempo con la finalidad de evaluar a pacientes con alteraciones paroxísticas en la función cerebral.²⁹ La gran ventaja de los registros con electrodos intracraneales es que no están sujetos a

artificios fisiológicos como el movimiento y la 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.³⁰ Cuando los registros de EEG se combinan con videotelemedría, se puede hacer una relación puntual entre síntomas y el registro del EEG que puede preceder al inicio de la crisis misma e incluso registrar crisis subclínicas. Para lograr que el monitoreo continuo sea más efectivo y poder registrar la actividad interictal e ictal, se efectúa con el paciente libre 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.

Alteraciones epileptiformes EEG

INTERICTALES: La ocurrencia de espigas y ondas agudas interictales característica del tejido epiléptico es muy evidente en el EEG de profundidad. 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.

ICTALES: Las crisis de origen hipocámpico generalmente inician con uno de dos patrones de EEG: ³¹⁻³⁴ el primero consiste en una descarga rápida de bajo voltaje 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. 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.³⁵ Se ha descrito que cuando una crisis tiene un inicio EEG focal, éste correlaciona con un excelente resultado posterior a la ablación quirúrgica del hipocampo.¹¹

Cirugía del lóbulo temporal

Como ya se ha mencionado, la ETM es una condición reconocida que está asociada a esclerosis hipocámpica y tiene un buen pronóstico cuando se efectúa una resección del lóbulo temporal.^{11, 36- 39} Sin embargo, existen pacientes cuyo foco epiléptico se encuentra localizado en un área elocuente, o también se pueden registrar pacientes con focos hipocámpicos bilaterales en cuyos casos quedan sin alternativa quirúrgica o se efectúan resecciones parciales con el consiguiente riesgo además de la presencia de crisis residuales.

Neuromodulación

Es una alternativa quirúrgica a la resección del tejido epiléptico y que consiste en estimulación con electrodos intracraneales dirigidos al foco epileptógeno con el fin de “modular” su actividad. Es mínimamente invasivo, no lesiona tejido y es irreversible.

Papel del hipocampo en la ETM

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.⁴⁰ Como ya se mencionó, es en éste sitio en donde inician las crisis de la epilepsia mesial del lóbulo temporal, los 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.⁴¹ La lobectomía temporal rinde un alto grado de éxito lo cual permite que haya disponibilidad de datos clínicos y de tejido hipocámpico 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 de hipocampo *in vitro*.

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.²¹ Ellos encontraron que 8 de éstos tenían lesiones en el hipocampo caracterizadas por un aumento en la consistencia del tejido. En 1980, Sommer describió los cambios histológicos encontrados en un caso de esclerosis del cuerno de Ammon.⁸ 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 falleció por complicaciones de una infección de vías urinarias. Sommer encontró que tenía un hipocampo aumentado de consistencia (duro) y descubrió la pérdida de las neuronas piramidales limitadas al sector que 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.¹¹ Más aún, aquellos pacientes post operados, con crisis residuales a los que se les somete a ablación del hipocampo residual han quedado libres de crisis.³⁷ Estos estudios clínicos sugieren que el hipocampo contiene neuronas que inician la descarga epiléptica, sin embargo, su papel en la epileptogénesis aún es controversial.

El sustrato patológico más frecuente de la ETM es la esclerosis hipocámpica que está presente en un 70% de todos los tejidos temporales resecados como tratamiento para las crisis parciales complejas refractarias a tratamiento médico.^{42- 44} Una característica anatómica intrigante en la ETM es la selectividad relativa de la pérdida celular.^{45- 46} 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.⁴⁶ 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 CA3.⁴⁷

El examen detallado del hipocampo resecaado en los pacientes con epilepsia refractaria revela una amplia variabilidad en los subcampos con pérdida neuronal. Las regiones afectadas incluyen la fascia dentada, el hipocampo, el prosubiculum y el subiculum.⁴⁸ Dentro de las regiones dañadas, el CA1 parece estar extensamente afectada, seguida de CA3. Este patrón es el que se denomina como esclerosis hipocámpica típica, sin embargo, existen variantes de éste patrón básico. Por ejemplo, se ha descrito el patrón de folio terminal en el que la pérdida neuronal está restringida a la región hiliar del giro dentado.⁴⁹ Existe otra forma en la que se agrega la pérdida neuronal en CA1. Actualmente todos estos tipos se incluyen dentro de la esclerosis hipocámpica 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,^{47, 50} sin embargo hay modelos animales como el de la “epilepsia” del lóbulo temporal cónica por pilocarpina sin convulsiones iniciales en que hay pérdida neuronal únicamente en el hilus y CA3.^{50- 51} 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.⁵² La disrupción de esta compuerta podría llevar a la propagación de la actividad anormal a través del hipocampo y posteriormente a regiones

extra hipocámpicas del cerebro.⁵³ 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.

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 excitatoria o inhibitoria. Ya se describió la pérdida de neuronas piramidales en las regiones CA1 e hilar y en menor grado de CA3 característica de la esclerosis hipocámpica.

En 1979, Olney y colaboradores sugirieron que la lesión inducida por las crisis epilépticas era el resultado de una excitación excesiva (“excitotoxicidad”).⁵⁴ En esta misma dirección, Sloviter en 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.⁵⁵ Encontró una lesión selectiva en 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 los antagonistas a los receptores de glutamato.⁵⁶

Otra teoría que trata de explicar la selectividad en la pérdida neuronal es en la capacidad de las neuronas para neutralizar el calcio. La infusión de un quelante de calcio en las interneuronas hiliares las protegen de la lesión inducida por estimulación.⁵⁷ Sin embargo, estudios *in vivo* en ratones que carecen del ligando del calcio D-28k eran resistentes a la isquemia en CA1.⁵⁸⁻⁵⁹ 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 éstas células persiste aún entrada la edad adulta^{60- 61} y se ha descrito que las crisis epilépticas estimulan esta neurogénesis.⁶² De tal forma que no se puede descartar que la aparente preservación del número de células granulares se deba a éste fenómeno y no a que sean inmunes al daño. Scharfman, 2002 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 sub población 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 éstas 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.

Ha existido controversia respecto a la existencia de pérdida de neuronas GABAérgicas. Varios estudios sugirieron que las neuronas GABAérgicas eran relativamente resistentes a daño.⁴⁷ 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 clínic. Otros trabajos en el hipocampo humano de pacientes con ETM 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.⁶³ 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 “durmiendo” de dichas células debido a que su función está disminuida por pérdida de estímulos excitadores.⁶⁴⁻⁶⁵

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.⁶⁶ 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.⁶⁷ Con ésta técnica ha sido posible demostrar que muchas neuronas GABA hilares son bastante vulnerables al daño inducido por crisis. Se habla hasta un 40% de pérdida neuronal.⁶⁸ 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 la canasta en el borde interno de la capa de células granulares.

Reorganización en el hipocampo epiléptico

Los axones de las células granulares del giro dentado, llamadas fibras musgosas, proyectan a las neuronas hipocámpicas del campo CA3.^{53, 69} Numerosos estudios en la rata y otras especies han demostrado que las fibras musgosas pasan por reorganización sináptica en respuesta a una variedad de lesiones.^{70- 71} 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 con la aparición de nuevas sinapsis en la capa molecular interna del giro dentado y en el *stratum radiatum* de CA3.⁷² 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.⁷³ Tauck y Nadler encontraron una correlación entre la ramificación de las fibras musgosas y varios parámetros electrofisiológicos de excitabilidad de las células granulares.⁷⁰ 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 ETM refractaria a tratamiento médico.^{45, 46 74, 68} 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 y colaboradores en 1993, utilizaron técnicas de llenado intracelular para visualizar las células granulares individuales de especímenes de hipocampos obtenidos de tejido removido quirúrgicamente a pacientes con ETM refractaria a tratamiento médico y compararon estas células con aquellas muestras control.⁷⁵ 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 y colaboradores en 1995, corroboraron estos hallazgos utilizando la tinción de Timm, marcaje intracelular y registros electrofisiológicos de rebanadas de tejido humano epiléptico.⁷⁶ La presencia de proyecciones de las fibras musgosas estaba asociada a excitabilidad anormal de células granulares.

El descubrimiento de la ramificación del hipocampo esclerótico se propuso como un mecanismo de la hiperexcitabilidad. Recordemos que el circuito trisináptico excitador lleva la información de la corteza entorrinal y al transmite en forma secuencial a través de sinapsis excitadores 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.⁷⁷ Esto se debe en parte a que estas células normalmente forman sinapsis excitadoras con otras células piramidales de CA3 vecinas. En contraste, Behr observó 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 polisinapsis 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 recurrente 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^{63, 78} 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 se ha 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.^{79- 80} 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 anteroposterior del hipocampo ya que las neuronas de CA2 son una fuente de conexiones asociativas entre diferentes niveles de la formación hipocámpica.⁸¹ Houser describe⁸⁰ 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 innervación por fibras musgosas. Comentan que este tipo de reorganización puede ser responsable de una facilitación excitadora de las neuronas de CA3.

Resumiendo, la epilepsia puede resultar no solamente del déficit de los sistemas funcionales debido a la pérdida celular, sino también de una reorganización de las conexiones, y actividad de las neuronas remanentes.

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 un grave deterioro en la memoria reciente y alteraciones conductuales, principalmente agresividad. Estos problemas van progresando si no se controlan las crisis.

La historia natural de este tipo de epilepsia, aunado al deterioro de funciones cognoscitivas conforme transcurre el tiempo, hace prioritario documentar el posible pronóstico de los pacientes, ya sea con tratamiento médico o en su caso quirúrgico.

La IRM es un instrumento diagnóstico invaluable para el diagnóstico de la ELT, sin embargo, ésta puede reportar una imagen de hipocampo normal, anormal bilateral o anormal contralateral al foco epiléptico registrado con EEG de profundidad; de esto surge la necesidad de perfeccionar o ampliar la técnica para lograr una mayor precisión. La volumetría del hipocampo puede ser una técnica objetiva que aporte datos de diagnóstico o de pronóstico.

Motivo por el cual surge la pregunta:

¿Cuál es el valor pronóstico de la IRM en los pacientes con ELT refractario que son sometidos a tratamiento quirúrgico?

Hipótesis

La volumetría por IRM del hipocampo es un buen indicador diagnóstico y pronóstico en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal refractaria, sometidos a tratamiento quirúrgico.

Objetivos

1. Cuantificar la volumetría hipocámpica en pacientes con ELT refractaria.
2. Comparar los resultados de la volumetría con el registro de EEG de profundidad para determinar su valor diagnóstico.
3. Correlacionar el resultado quirúrgico con los datos aportados por la volumetría para conocer el valor pronóstico.

Universo de trabajo

Los sujetos estudiados son pacientes con epilepsia del lóbulo temporal refractaria a tratamiento médico, incluidos en el protocolo de estudio de los pacientes de la Clínica de Epilepsia de difícil control de la Unidad de Neurocirugía Funcional, Estereotaxia y Radiocirugía del Servicio de Neurología y Neurocirugía del Hospital General de México, O. D.

- Criterios de selección

. Criterios de inclusión:

. Pacientes con crisis parciales complejas refractarias a tratamiento médico.

. Pacientes que clínicamente se localice foco epiléptico y que por estudios de gabinete y neurofisiológicos se corrobore la ubicación del foco epileptógeno.

. Pacientes que firmen el consentimiento informado para cirugía de epilepsia.

. Seguimiento mínimo de 24 meses en el post operatorio para poder evaluar el resultado quirúrgico.

. Criterios de no inclusión:

. Pacientes con crisis parciales complejas con control médico satisfactorio.

. Pacientes en quienes no se localice foco epiléptico.

. Pacientes que no firmen consentimiento para cirugía de epilepsia.

. Pacientes que no lleven control regular post quirúrgico.

. Pacientes con riesgo quirúrgico mayor de ASA II.

. Criterios de exclusión:

. Pacientes en quienes no se demuestren crisis parciales complejas refractarias a tratamiento médico.

. Pacientes que abandonen el seguimiento post quirúrgico.

Métodos

Se incluyeron 31 pacientes que cumplieron con los requisitos del protocolo antes mencionados. En su protocolo de estudio se les realizó:

- Historia clínica completa con especial atención a las características clínicas de las crisis (presencia de auras, automatismos oroalimentarios, psicomotores, arresto conductual, alucinaciones, fenómeno de *deja vu*, crisis tónico clónico secundariamente generalizadas, amnesia postictal) para poder clasificarlas 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 utilizando la línea clival como referencia efectuando los cortes de IRM perpendiculares a ésta.

RESONANCIA MAGNÉTICA Y VOLUMETRIA

LA IRM del cráneo con orientación, proyección, cortes y densidad de protones para epilepsia temporal mesial tiene una alta sensibilidad para detectar lesiones potencialmente epileptogénicas incluyendo la esclerosis hipocámpica.

Los estudios de IRM se realizaron en un equipo de 0.5T en secuencias T2 y FLAIR en plano coronal siguiendo el eje hipocámpico determinado por el plano clival, con cortes finos de 5 milímetros de espesor evaluando el contorno de ambos hipocampos con un ROI (region of interest) para determinar con volumetría hipocámpica las dimensiones del área estudiada y el promedio de la intensidad de la señal.

Las imágenes de volumetría de la IRM fueron revisadas por un investigador el cual desconocía los antecedentes de cada paciente así como el reporte del EEG de superficie.

- Aquellos pacientes en quienes no se pudo definir el sitio epileptógeno fueron evaluados con registros de EEG de profundidad colocando electrodos intracraneales (malla de electrodos basal temporal o electrodos hipocámpicos bilaterales)

- Dependiendo del diagnóstico del paciente se efectuó el procedimiento quirúrgico que se consideró más apropiado para cada caso específico:

1. Foco epileptógeno en hemisferio no dominante localizado mediante estudios prequirúrgicos concordantes o registros con electrodos intracraneales: lobectomía temporal

2. Localización de foco epileptógeno en área elocuente o focos hipocámpicos bilaterales: neuromodulación del hipocampo

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 todas las consultas de seguimiento se pidió un calendario de crisis en caso de continuar, se tomó un EEG de rutina. A los 3 meses además de lo señalado, se tomó una IRM para valorar 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:

Clasificación de Engel modificada

I	SIN CRISIS, SIN MEDS
II	SIN CRISIS CON MEDS
III	DISMINUCION >70%
IV	DISMINUCION < 70%
V	IGUAL NÚMERO DE CRISIS
VI	AUMENTO DE CRISIS

Tabla 1. Clasificación modificada de Engel para evaluación post quirúrgica de los eventos convulsivos.

Al transcurrir año postoperatorio, si las crisis desaparecen y el EEG no muestra actividad epiléptica, se inicia la disminución paulatina de los medicamentos, los cuales se suspenderán definitivamente en caso de que las crisis no reaparezcan.

RESULTADOS

La tabla 2 muestra la caracterización clínica de los pacientes. Se estudiaron un total de 30 pacientes de los cuales 15 son mujeres y 15 son hombres. La mediana de edad es de 26.63 (+/- 7.95) años al inicio del estudio dentro del protocolo. El número promedio de crisis mensuales fue de 15.37 (+/- 13.31). Como antecedentes de importancia tenemos que 16 de ellos (50%) no los tienen y el restante tiene antecedentes de hipoxia neonatal (4 pacientes), ictericia neonatal (1 paciente), crisis febriles (5 pacientes) y 1 paciente con antecedente de status epiléptico a los 2 años de edad. Clínicamente todos con crisis parciales complejas, algunos de ellos con crisis tónico clónicas secundariamente generalizadas. Todos cumplieron los requisitos de crisis refractarias a tratamiento médico el cual incluía en todos los casos carbamazepina u oxcarbamazepina que son los medicamentos de elección; únicamente 7 pacientes no recibían estos medicamentos en el momento del estudio por intolerancia a los efectos colaterales. La mayoría de los pacientes (28) recibían politerapia, el paciente caso 77 recibía 6 medicamentos anticonvulsivos pese a lo cual no se controlaban sus crisis convulsivas.

Caso	Sexo	Edad	Antecedentes	crisis/mes	Tratamiento médico
115	M	38	No	19	OXC / DFH
114	F	22	No	22	CBZ / AV / PRI
112	M	14	No	17	CBZ / DFH
111	F	24	No	20	CBZ / TP
110	F	22	Ant de CCTCG	5	CBZ
109	M	20	No	25	CBZ
108	F	31	Crisis febriles	15	K / CBZ
107*	F	35	No	12	TP / AV / CLN
106*	M	43	Crisis febriles	26	AV / LMT
104	M	32	No	6	CBZ / DFH / CLN
102*	F	27	Perinatal +	8	AV / PRI / CLN

101	F	29	No	27	AV / CBZ / GBP
100	F	24	Perinatal +	8	LMT / CBZ / AV
99	M	10	Status epilép	22	DFH / PHB / CBZ
90	M	33	Perinatal +	6	AV / CBZ / CLN / LMT
85	M	15	Ictericia de RN	5	CBZ / CLN
83	F	24	No	12	PRI / CBZ
82	F	32	Astrocit temp	10	LMT, CBZ y AV
80*	M	23	No	11	LMT / PRI
79*	M	31	No	71	AV / GBP
77	F	11	No	12	OXC / AV / CLN / LMT / PHB / DFH
75*	F	22	Ant de CCTCG	7	AV / PRI
74	M	29	No	2	AV / CBZ
70	M	40	No	35	CBZ / GBP
69	M	25	No	8	AV / CBZ
68	F	27	Perinatal +	11	CBZ / PRI
67	M	27	Crisis febriles	5	CBZ / AV
65	F	29	Crisis febriles	10	AV / CBZ
62	F	25	No	4	CBZ / GBP
61*	M	35	Crisis febriles	20	DFH / GBP / CLN

Tabla 2 Caracterización clínica de los pacientes incluidos en el estudio.

Ant CCTCG: se refiere a los pacientes con antecedentes familiares de crisis convulsivas tónico- clónicas generalizadas.

Perinatal + : son los pacientes que cursaron con hipoxia neonatal.

Astrocit temp: es un paciente con antecedente de resección de astrocitoma en región temporal derecha.

CBZ: carbamazepina, AV: Acido valproico, PRI: primidona, DFH: difenilhidantoina, TP: topiramato, K: keppra, CLN: clonazepam, LMT: lamotrigina, GBP: gabapentina.

* Sin carbamazepina por intolerancia al medicamento.

El total de los 30 pacientes lo dividimos primero en 2 grupos de estudio de acuerdo al tratamiento quirúrgico: lobectomía vs neuromodulación. Esto es debido a que no podemos comparar el resultado de una técnica quirúrgica ampliamente utilizada contra un procedimiento nuevo como es la neuromodulación. Dichos grupos se dividieron a su vez en subgrupos de acuerdo a lo siguiente:

Grupo I: Está constituido por 5 pacientes con concordancia entre su EEG de superficie y la presencia de esclerosis hipocámpica en la IRM así como sus características clínicas. En estos pacientes se consideró que la indicación de lobectomía temporal era clara y no fue necesario efectuar registros con electrodos intracraneales.

Grupo II: Es el grupo más grande constituido por 13 pacientes. Este grupo está conformado por aquellos pacientes que tuvieron una concordancia entre EEG de profundidad e IRM con esclerosis hipocámpica. A todos se les efectuó lobectomía temporal.

Grupo III: Está constituido únicamente por 2 pacientes en los cuales el foco epileptógeno registrado con electrodos de profundidad se encontró contralateral a la esclerosis hipocámpica detectada en la IRM. En éstos pacientes se efectuó una lobectomía temporal ipsilateral al foco electroencefalográfico reportado.

Grupo IV: Aquellos pacientes con IRM normal y foco epiléptico detectado mediante electrodos hipocámpicos encontrándolo en hemisferio no dominante (1 paciente) o en región hipocámpica anterior izquierda (1 paciente). Fueron sometidos a lobectomía temporal con base en los registros de profundidad.

Grupo V: Constituido por 9 pacientes que fueron sometidos a neuromodulación de los focos epilépticos registrados con electrodos hipocámpicos independientemente si la IRM era normal o presentaba esclerosis hipocámpica.

- Grupo I

Sin registros de EEG de profundidad

Caso	EEG	Reporte IRM	Manejo	Resultado
114	No	HI	TI	III
110	No	HD	TD	I
107	No	HD	TD	II
104	No	HD	TD	III
100	No	HD	TD	I

Tabla 3 que muestra grupo al grupo I de pacientes a quienes no se les realizó EEG de profundidad y que fueron sometidos a lobectomía en base a hallazgos de EEG de superficie y volumetría de la IRM.

HI: hipocampo izquierdo. HD: Hipocampo derecho.

TI: Lobectomía Temporal Izquierda. TD: Lobectomía Temporal Derecha.

Resultado en base a la escala de Engel Modificada mencionada anteriormente

Como se puede observar, los resultados fueron de las categorías I- III de Engel. A los pacientes caso 100 y 110 se les efectuó lobectomía temporal derecha con hipocampectomía completa por lo que quedaron libre de crisis y sin medicamentos. Los pacientes caso 104 y 107 se les efectuó lobectomía temporal derecha pero la IRM post quirúrgica mostró remanente de hipocampo y los pacientes permanecieron en categoría III y II respectivamente. El paciente caso 114 se efectuó una lobectomía temporal izquierda respetando la porción posterior del hipocampo para evitar secuelas neurológicas quedó con crisis residuales y sin secuelas grado III. De este grupo podemos decir que cuando un paciente tiene concordancia de su cuadro clínico, sus EEGs seriados de superficie y esclerosis hipocámpica demostrada en IRM su resultado quirúrgico dependerá de que la resección de hipocampo sea completa y, en caso de que el foco epiléptico ocurra en el hemisferio dominante y se encuentre localizado en la porción anterior del hipocampo, si no es así, quedarán crisis residuales para poder respetar la función neurológica (Ej. caso 114).

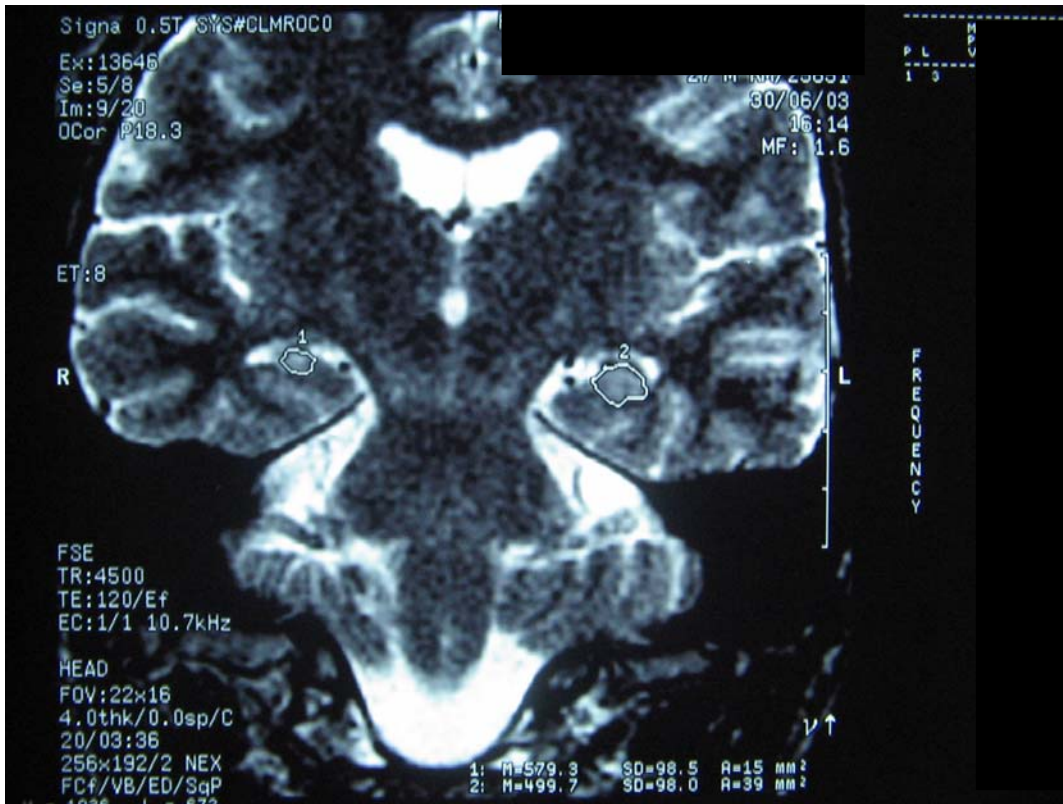


Figura 1: Caso 104 del grupo I. Se trata de paciente masculino de 34 años de edad con crisis parciales complejas secundariamente tónico-clónicas generalizadas desde los 5 años de edad, sin otro antecedente de importancia y con reporte de 6 crisis convulsivas al mes. En la imagen se puede apreciar una **esclerosis en hipocampo derecho*** que concuerda con el registro del EEG de superficie. Sometido a lobectomía temporal derecha.

* En la parte inferior derecha de la imagen en número 1 mide la intensidad del hipocampo derecho de 579.5 ROI y la medición de su tamaño es de 15 mm². En el renglón inferior con número 2 se mide hipocampo izquierdo que corresponde a 499.7 ROI y 39 mm², lo que implica que el hipocampo derecho tiene una mayor intensidad en su imagen y menor tamaño, por lo que podemos concluir que se trata de una esclerosis hipocámpica. Estas mediciones se muestran en los cortes de IRM en la misma localización.

- Grupo II

Concordante Foco EEG e IRM

Caso	EEG	Reporte RM	Manejo	Resultado
108	HI	HI	TI	II
99	HI	HI	TI	I
90	HI	HI	TI	II
85	HD	HD	TD	I
83	HD	HD	TD	II
80	HD	HD	TD	I
79	HD	HI	TI	I
77	HD	HD	TD	II
75	HI	HI	TI	II
74	HI	HI	TI	III
68	HI	HI	TI	I
65	HD	HD	TD	III
61	HI	HI	TI	I

Tabla 4 que nos muestra al grupo II de pacientes quienes son los que mostraron concordancia entre el EEG de profundidad con la imagen del hipocampo afectado. EEG: electroencefalograma de profundidad HI: Hipocampo izquierdo. HD: Hipocampo Derecho. Manejo: lobectomía TI: Temporal izquierdo. TD Temporal derecho. Resultados en base a la escala de Engel modificada.

Como anteriormente se comentó, este es el grupo más numeroso, constituido por 13 pacientes, con una concordancia entre los estudios de EEG de profundidad y esclerosis hipocámpica temporal. Como se puede ver el grupo en general tiene resultados que van de I- III. Casi la mitad de los pacientes (6) están libres de crisis y de medicamentos antiepilépticos con lo que se cumple el “estándar de oro” en cirugía de epilepsia. Cinco de los pacientes tienen un grado II, cuando se analizan las resonancias postquirúrgicas de estos pacientes se observa que existe hipocampo residual lo que explica la persistencia de algunas crisis. Sin embargo todos estos pacientes están actualmente con un solo medicamento anticonvulsivo con niveles séricos terapéuticos, sin efectos colaterales por lo que no se ha planteado completar

con lobectomía. Únicamente dos pacientes quedaron con un grado III, uno de ellos (caso 74) con un foco temporal izquierdo en el que quedó hipocampo residual que ya no se puede resear más pues el paciente presentó disnomia posoperatoria que aún está en rehabilitación. El otro paciente (caso 65) también tiene hipocampo residual, se podría completar la hipocampectomía esperando eliminar por completo las crisis pero el paciente ya no desea reintervenirse.

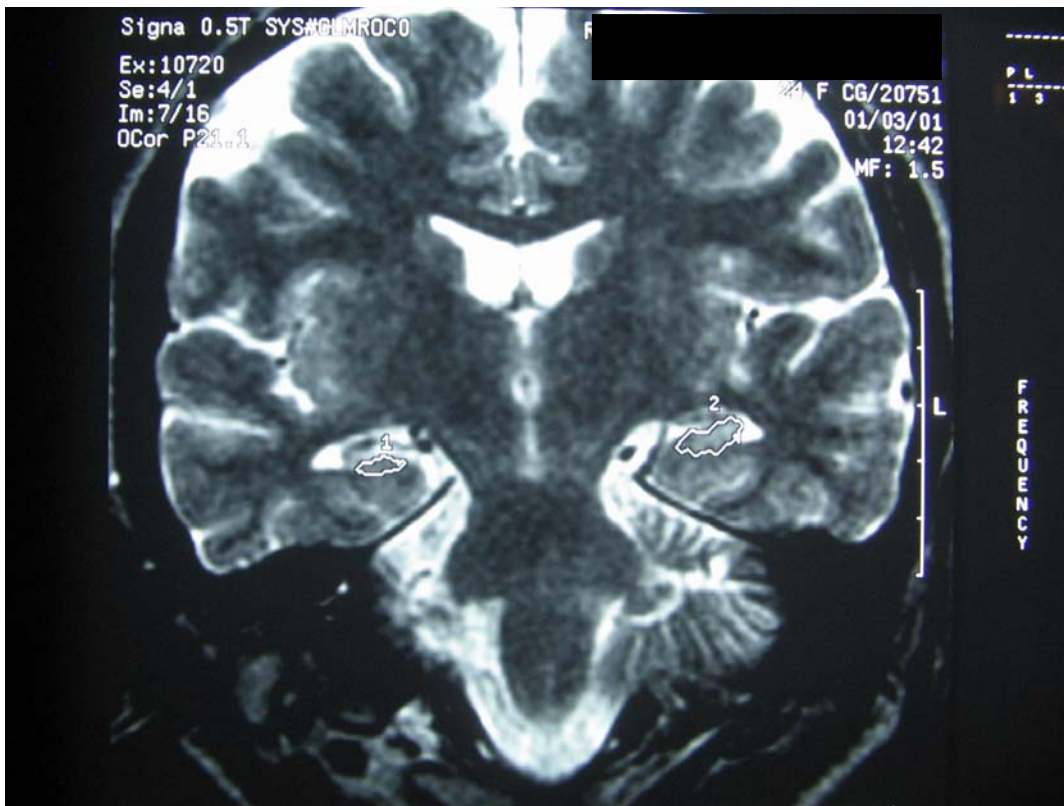


Figura 2 Caso 83 del grupo II. Paciente femenino de 24 años al inicio del estudio que inicia crisis convulsivas a los 10 años, sin antecedentes de importancia con reporte de 12 eventos epilépticos al mes. En la imagen se aprecia atrofia e hiperintensidad del hipocampo derecho, su EEG de profundidad se detecta el foco en hipocampo derecho. Se somete a lobectomía temporal.

- Grupo III

Discordantes EEG e IRM

Caso	EEG	Reporte RM	Manejo	Resultado
82	HI	HD	TI	II
62	HI	Atrofia D*	TI	III

Tabla 5 Grupo III reportados como discordantes en el EEG de profundidad y la volumetría de la IRM. HI: Hipocampo Izquierdo. HD: Hipocampo Derecho. TI: Manejo con lobectomía temporal izquierdo en ambos casos.

* Caso 62 se reportó únicamente con atrofia de hipocampo derecho (es decir con incremento en la intensidad, sin detectarse disminución en el tamaño del hipocampo).

Estos pacientes tuvieron una discordancia entre el EEG de profundidad e IRM. El paciente caso 62 quedó en grado III y el caso 82 en grado II. Podemos decir que aunque la lobectomía fue efectuada del lado donde se detectó con los electrodos de profundidad el foco, el sitio con esclerosis hipocámpica seguramente tiene actividad epiléptica que no fue detectada.

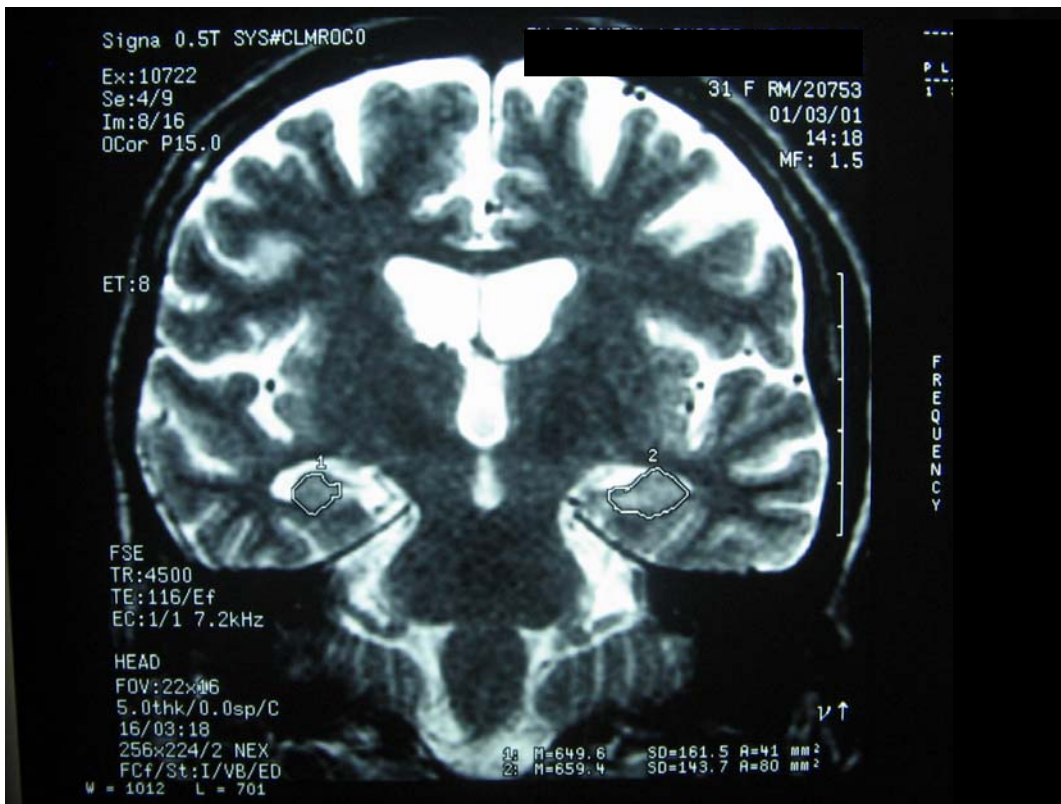


Figura 3 Caso 82 del grupo III. Se trata de paciente femenino de 31 años de edad que inicia con crisis convulsivas a los 11 años. Se detectó astrocitoma temporal derecho, intervenida quirúrgicamente y sometida a radioterapia pero persistió con crisis convulsivas. Registra 10 crisis convulsivas por mes. Reporte de volumetría de la IRM con cambios post quirúrgicos con encefalomalacia de la punta del lóbulo temporal derecho con atrofia hipocámpica derecha, en la porción inferior derecha observamos que la intensidad registrada de ambos hipocampos es poca la diferencia pero en cuanto a tamaño hay una diferencia clara, tanto en sus tamaños registrados como al compararlos visualmente. Reporte de EEG de profundidad con afección de hipocampo izquierdo. Sometida a lobectomía temporal izquierda.

- Grupo IV

IRM y volumetría normal

Caso	EEG	Reporte RM	Cirugía	Resultado
101b	HD	NL	TD	III
69	HI	NL	TI	III

Tabla 6 Grupo IV en quienes se detecta foco epileptógeno por EEG de profundidad pero la volumetría de la IRM se reporta normal. HI: Hipocampo Izquierdo. HD: Hipocampo Derecho. NL: normal. TI: Lobectomía Temporal Izquierda. TD: Lobectomía Temporal Derecha.

Este grupo se constituye por los pacientes con foco epiléptico localizado con EEG de profundidad y una IRM normal. Este grupo es muy controversial a nivel internacional pues algunos grupos quirúrgicos consideran que la IRM normal pronostica un mal resultado quirúrgico.⁸² Los dos pacientes que constituyen este grupo tuvieron una mejoría de más del 70% de sus crisis (grado III) con la lobectomía temporal e hipcampectomía.

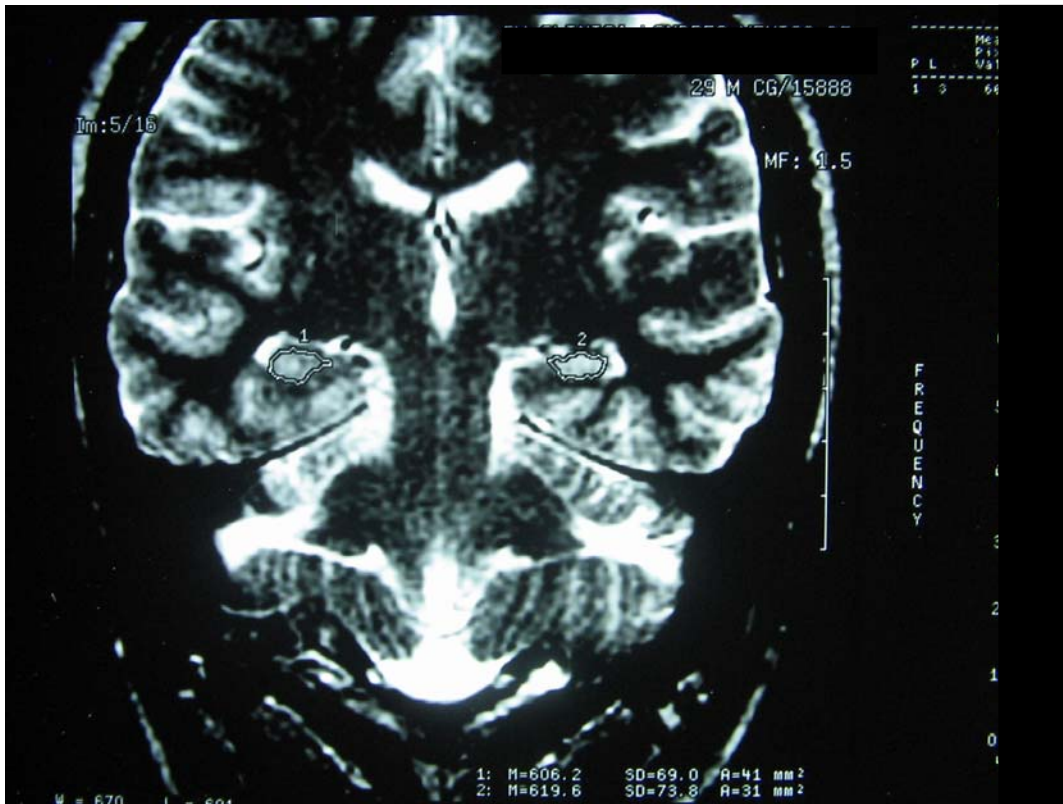


Figura 4 Caso 69 del grupo IV. Se trata de paciente masculino de 25 años de edad con inicio de crisis a los 11 años. Sin antecedentes de importancia que registra 8 crisis convulsivas por mes. La volumetría se reporta normal. Si observamos la imagen en la porción inferior derecha la intensidad medida en el número 1 que registra hipocampo derecho con una intensidad de 606.2 ROI con el hipocampo izquierdo en número 2 con 619.6 ROI con un tamaño de 41mm² y 31mm² respectivamente. Su reporte final de volumetría es normal.

- Grupo V

NEUROMODULACION

Caso	EEG	IRM	Manejo	Resultado
115	HI	NL	Neuromod I	II
112	HI	HI	Neuromod I	V
111	Bilat	NL	Neuromod B	II
109	Bilat	NL	Neuromod B	II
106	HI	HI	Neuromod B	IV
102	HD	TD	Neuromod D	III
101	HD	NL	Neuromod D	II
70	Bilat	HI	Neuromod B	IV
67	Bilat	TI	Neuromod B	II

Tabla 7 Grupo V, sometidos a neuromodulación, observamos pacientes con reporte de EEG de profundidad con hallazgos de afección a HI: Hipocampo Izquierdo. HD: Hipocampo Derecho ó Bilat: Bilateral. La totalidad de los pacientes sometidos a Neuromod: Neuromodulación I: Izquierda. Neuromod B: Neuromodulación Bilateral. Neuromod D: Neuromodulación Derecha. Igualmente sus resultados en base a la escala de Engel modificada.

Este grupo está constituido por aquellos pacientes a los cuales, en lugar de ser sometidos a lobectomía temporal, se efectuó neuromodulación. Separamos este grupo ya que, como se mencionó anteriormente, el procedimiento quirúrgico es diferente. En cuanto a las escalas de Engel debemos considerar que por protocolo, aquellos pacientes que están con neuromodulación no se les suspenden los medicamentos anticonvulsivos a pesar de que estén libres de crisis. Únicamente si la medicación es tóxica se evalúa su retiro. Por este motivo, todos los pacientes tienen grado II y no podemos saber en este momento si son grado I pues no se les ha retirado el medicamento. Tomando nota de esta consideración, si observamos con detenimiento la tabla nos damos cuenta de que existen 5 pacientes con un resultado grado II, todos ellos tienen IRM sin evidencia de esclerosis temporal mesial. Los cuatro pacientes restantes tienen una evolución en grado III (caso

102), grado IV (caso 70 y 106) y grado V (caso 112), todos estos pacientes tienen evidencia de esclerosis hipocámpica en la IRM.

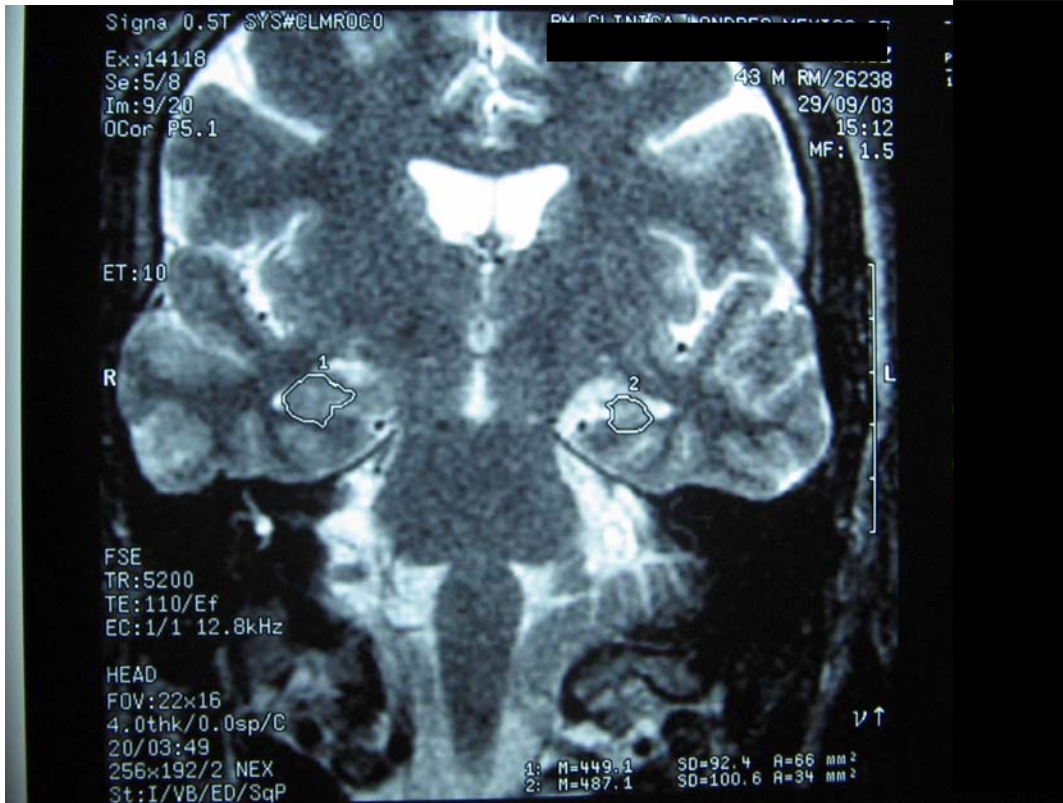


Figura 5 Caso 106 del grupo V sometidos a neuromodulación. Se trata de paciente masculino de 43 años de edad con inicio de crisis a los 6 años. Reporta crisis febriles en la infancia y al inicio del estudio sin carbamazepina por intolerancia al medicamento. Se han registrado hasta 26 crisis parciales complejas por mes. Se reporta con esclerosis hipocámpica izquierda y si observamos en la porción inferior derecha el hipocampo derecho con una intensidad de 449.1ROI mientras que el hipocampo izquierdo una hiperintensidad de 487.1ROI. En cuanto al tamaño el hipocampo derecho midió 66mm² mientras que el hipocampo izquierdo 34mm² y haciendo una comparación visual es evidente la diferencia entre ambos. Fue sometido a neuromodulación y posteriormente se obtiene una disminución de menos del 70% de sus crisis del total registrado al inicio del estudio.

Conclusiones.

La volumetría es un método de apoyo diagnóstico en la localización del foco epileptógeno. Si lo conjuntamos con los hallazgos clínicos y de EEG, es de ayuda para el pronóstico del resultado quirúrgico en los pacientes. La volumetría normal nos permite además proponer a un paciente para neuromodulación del foco epiléptico con un pronóstico favorable. Esto es de gran ayuda pues son éstos pacientes a los que fundamentalmente se les excluye de un procedimiento quirúrgico.

Bibliografía

1. 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.
2. Williamson, O.D., Engel, J. Jr.: Complex partial seizures in Epilepsy: A Comprehensive Textbook. Ed. Engel, J.Jr., Pedley, T.A. Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia, 1997. pp 557-566.
3. 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.
4. Engel, J.: Intracerebral Recodings: Organization of the Human Epileptogenic Region J Clin Neurophysiol. 1993; 10:90-98.
5. Gastaut, H.: Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. Epilepsia. 1970; 11:102-113.
6. Gibbs F.A., Gibbs, E.L., Lennox, W.G: Epilepsy: a paroxysmal cerebral dysrhythmia. Brain. 1937; 60:377-389.
7. Jasper, H.H., Kershman, J.: Electroencephalographic classification of seizures. Arch Neurol Psychiatry. 1941; 45:903-943.
8. 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.
9. Williamson, P.D., Wiesser, 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.
10. 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.
11. 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.
12. Walczak T.S. Neurocortical temporal Lobe Epilepsy: Characterizing the Syndrome Epilepsia 1995 36(7): 633-635.
13. Cavuzzuti, G.B.: Epidemiology of different types of epilepsy in school age children of Modena, Italy. Epilepsia. 1980; 21:57-62.

14. Cornaggia, C., Canevina, M.P., Christe, W.: Epidemiologic survey of epilepsy among army draftees in Lombardy, Italy. Epilepsia. 1990; 31:27-32.
15. Cowan, L.D., Bodensteiner, J.B., Leviton, A., Doherty, L.: Prevalence of the epilepsies in children and adolescents. Epilepsia. 1989; 30:94-106.
16. 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.
17. Keranen, T., Riekkinen, P.J., Sillampaa, Distribution of seizure types in an epileptic population. Epilepsia. 1988; 29:1-7.
18. Herodes, M., Oun, A., Haldre, S., Kaasik, A. E.: Epilepsy in Estonia: a quality of life study. Epilepsia. 2001; 42:1061-1074.
19. Hauser, W.A., Kurland, L.T.: The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota 1935 through 1967. Epilepsia. 1975; 16:1-66.
20. 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.
21. 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.
22. Delgado Escueta, A.V., Walsh, G.: Type I complex partial seizures of hippocampal origin: excellent results of anterior temporal lobectomy. Neurol 1985; 35:143-154.
23. Quesney, L.F.: Clinical and EEG features of complex partial seizures of temporal lobe origin. Epilepsia 1986; 27(Suppl):27-45.
24. 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.
25. 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.
26. Deutsch Lezac, M.: Memory I: tests En: Neuropsychological Assessment, Oxford University Press. 3a. edición. Nueva York, 1995. pp: 429-498.

27. 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.
28. 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.
29. American Electroencephalographic Society Guidelines: Long-Term Monitoring for Epilepsy, 1991.
30. 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.
31. Spencer, S.S., Guimaraes, P., Katz, A., Kim, J., Spencer, D.: Morphological patterns of seizures recorded intracranially. Epilepsia 1992a; 33:537-545.
32. Park Y.D., Murro A.M., King D.W., Gallagher 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.
33. 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.
34. 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.
35. Engel, J.: Inhibitory Mechanisms of Epileptic Seizure Generation Advances in Neurology 1995 (67): 157-171.
36. 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.
37. 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.
38. 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.

39. 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 epilepsy. Neurology 1998; 51:465-471.
40. Green, J.D.: The hippocampus. Physiol Rev 1964; 44:561-608.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Meencke, H., Veith, G.: Hippocampal Sclerosis in Epilepsy. En Epilepsy Surgery. Ed.: Hans Lüders. Raven Press, Ltd., Nueva York 1991. pp705-715.
45. 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.
46. 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.
47. Sloviter, R.: Decreased Hippocampal Inhibition and a Selective Loss of Interneurons in Experimental Epilepsy Science 1987 235: 73-76.
48. Babb T.L.: Synaptic Reorganizations in Human and Rat Hippocampal Epilepsy. Jasper's Basis Mechanisms of the Epilepsies 1990; 763-779.
49. 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.
50. 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.

51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. Olney, J., Fuller, T., deGubareff, T.: Acute dendrotoxic changes in the hippocampus of kainite treated rats. Brain Res 1979; 76:91-100.
55. 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.
56. Rothman, S., Thurston, J., Hauhart, R.: Delayed neurotoxicity of excitatory amino acids in vitro. Neuroscience 1987; 22:471-480.
57. Scharfman, H.E., y Schwartzkroin, P.: Protection of dentate hilar cells from prolonged stimulation by intracellular calcium chelation. Science 1989; 246:257-260.
58. Mody, I.: Ion channels in epilepsy. Int Rev Neurobiol 1998; 42:199-226.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. McNamara, J.O.: Emerging insights into the genesis of epilepsy. Nature. 1999; 399S:A15-A21.
63. 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.

64. 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.
65. Bekenstein, H.W., Lothman, E.W.: Dormancy of inhibitory interneurons in a model of temporal lobe epilepsy. Science 1993, 259:97-100.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. Sloviter, R.: A simplified Timm stain procedure compatible with formaldehyde fixation and routine embedding of rat brain. Brain Res Bull 1982; 8:771-774.
74. 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.
75. Isokawa-Akesson M., Wilson, C.L., Babb, T.L.: Inhibition in synchronously firing human hippocampal neurons. Epilepsy Res 1989; 3:235-247.

76. 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.
77. Miles, R., Wong, R.S.K.: Inhibitory control of local excitatory circuits in the guinea-pig hippocampus. J Physiol (Lond) 1986; 356: 97-113.
78. Represa, A., Tremblay, E., Ben-Ari, Y.: Kainate binding sites in the hippocampal mossy fibres: localization and plasticity. Neuroscience 1987; 20:739-748.
79. 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.
80. Houser CR. Neuronal Loss and Synaptic Reorganization in Temporal Lobe Epilepsy. Jasper's Basic Mechanisms of the epilepsies 1999 79: 743-761.
81. 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.
82. Spencer S.S., Williamson P.D., Spencer D.D., and Mattson R.H. Human Hippocampal Seizure Spread Studied by Depth and Subdural Recording: The Hippocampal Commissure Epilepsia 1987 28(5): 479-489.
83. Morrell, F., Wisler, W., Bleck T.: Multiple subpial transection: a new approach to the surgical treatment on focal epilepsy. J Neurourg 1989; 70: 231- 39.