

SINDROME DE LA ESCLEROSIS MESIAL TEMPORAL EN PACIENTES ADULTOS

DAMIAN CONSALVO^{1, 3*}, ROBERTO GIOBELLINA², WALTER SILVA^{1*}, CARLOS RUGILO³, PATRICIA SAIDON¹, GUSTAVO SCHUSTER³, SILVIA KOCHEN^{1**}, ROBERTO SICA¹

¹ Sector Epilepsias, División Neurología, Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires; ² Hospital Italiano, Córdoba; ³ Fundación FEMIEN (Fundación para el Estudio de las Enfermedades de la Mielina y Neurooncológicas), Buenos Aires

Resumen Las imágenes por resonancia magnética (IRM) resultan una herramienta esencial en el estudio de pacientes con epilepsia. Desde su aplicación, es posible detectar lesiones, como la esclerosis hipocampal (EH), que antes eran reconocidas sólo en exámenes anatomopatológicos. El objetivo de este estudio fue analizar las manifestaciones clínicas, electroencefalográficas y evolución de la epilepsia en pacientes con diagnóstico de EH realizado a través de las IRM. Se revisaron 384 historias de pacientes del Centro de Epilepsia, Hospital Ramos Mejía, que contaban con un estudio de IRM. De ellos 35 (15.5%), tenían diagnóstico de EH, sobre la base de los cambios estructurales observados en las imágenes. Seis pacientes fueron excluidos por falta de datos clínicos. De los 29 restantes, 15 eran hombres. El promedio de edad fue de 32.7 ± 10.2 años (límites: 19-58). Todos los pacientes tenían crisis parciales. Diez (34.5%) habían tenido convulsiones febriles en la infancia. El EEG interictal mostró anomalías focales que fueron coincidentes en lateralidad con los hallazgos de las IRM en 16 pacientes (55.1%). Catorce enfermos (48.3%) tenían la lesión del lado derecho en las IRM, trece del lado izquierdo (44.9%) y en 2 casos era bilateral (6.8%). Veintisiete pacientes (93.1%) eran refractarios al tratamiento. En 3 casos se realizó una lobectomía temporal anterior, con buena evolución posterior. La identificación de estos pacientes, que presentan determinadas características clínicas, junto con los hallazgos en las IRM, definen al síndrome de la esclerosis mesial temporal. Esto permite beneficiar a estos enfermos a fin de establecer el pronóstico de la epilepsia y definir su tratamiento específico.

Abstract *Mesial temporal sclerosis syndrome in adult patients.* Magnetic resonance imaging (MRI) has become an essential tool in the work-up of epilepsy. Since its appearance it has been possible to identify pathologies, such as hippocampal sclerosis (HS), that had previously only been detected by histopathological assays. The aim of this study was to analyze the clinical manifestations, EEG and the outcome of patients with HS as shown by MRI. We revised the clinical histories of 384 outpatients from the Epilepsy Center, Ramos Mejía Hospital, who had been studied by MRI. Thirty five of them (15.5%) had a diagnosis of HS, based on the structural changes observed on the images. Six patients were excluded because of incomplete clinical data. Therefore, we studied 29 patients including 15 men. The mean age was 32.7 ± 10.2 years (range: 19-58). All of them had partial seizures. Ten subjects had had febrile convulsions (34.5%) in childhood. Neurological examination was normal in all subjects. Interictal EEG showed focal abnormalities that were coincident in their location with the MRI abnormalities in 16 patients (55.1%). Fourteen patients (48.3%) showed right side hippocampal lesions on MRI, thirteen on the left side (44.9%) and 2 bilateral HS (6.8%). Twenty-seven patients (93.1%) had intractable epilepsy. Anterior temporal lobectomy was performed in 3 subjects with good outcome. The identification of these patients who present certain clinical and MRI characteristics, provides an opportunity to define the mesial temporal sclerosis syndrome. This could benefit patients in their prognosis and for specific treatments.

Key words: hippocampal sclerosis, intractable epilepsy, magnetic resonance

La identificación cada vez más frecuente del síndrome de esclerosis mesial temporal en pacientes con epilepsia ha sido posible, en gran parte, debido al desarro-

llo de técnicas de imágenes, en especial de la resonancia magnética¹⁻⁶.

El conjunto de imágenes obtenido por resonancia magnética (IRM) constituye el método de elección para detectar lesiones estructurales que se presume son las responsables de generar las crisis de epilepsia, especialmente en aquellos pacientes considerados refractarios al tratamiento médico^{1,2}. El lóbulo temporal es el más asiduamente comprometido y la esclerosis hipocampal (EH) la lesión epileptogénica más frecuente, atendiendo a los resultados de algunas de las series de pacientes que fueron tratados quirúrgicamente de su epilepsia^{4,7}.

Recibido: 12-III-1999

Aceptado: 3-XI-1999

* Becario del CONICET (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas)

** Miembro de la Carrera del Investigador del CONICET

Dirección postal: Dr. Damián E. Consalvo, Urquiza 609, 1221 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4823-7378 e-mail: dconsalvo@janssen.com.ar

En los enfermos que no responden al tratamiento médico y, por lo tanto, son candidatos a cirugía, la identificación preoperatoria de la EH resulta esencial para definir la conducta terapéutica. La eventual correlación entre las características semiológicas de las crisis junto a los hallazgos del EEG y su coincidencia con las IRM, permiten obviar, en muchos casos, la exploración electrofisiológica invasiva para determinar la zona epileptógena^{1,2,4}. Sin embargo, esto no siempre es así. A pesar que las IRM pueden detectar lesiones estructurales con alta sensibilidad, no necesariamente éstas son el sitio de origen de la crisis, ya que puede ocurrir que el foco electroencefalográfico individualizado en el período ictal, no tenga relación con la alteración mostrada por las imágenes. En estas circunstancias se impone entonces el registro intracraneal con el fin de individualizar el área real de descarga, aunque este último procedimiento está sólo justificado cuando la decisión quirúrgica ya ha sido tomada⁸.

Los criterios diagnósticos de la EH, en lo que se refiere al análisis visual por medio de las IRM, han sido definidos y comparados con los de la anatomía patológica en muchas de las series quirúrgicas publicadas^{1,3-9}. Es probable que la aplicación de técnicas cuantitativas para medir volumen de los hipocampos, y otras, como la relaxometría y la espectroscopía, incrementen aún más la sensibilidad del método¹⁰⁻¹⁴.

Si bien las características clínicas del síndrome de EH comienzan a delinearse con más claridad, no están definidas totalmente aún sus causas, que parecen ser varias^{15,16}. Una historia de convulsiones febriles complicadas, definidas estas por una duración individual mayor a quince minutos o que se repitieran durante un largo período en la infancia; crisis de tipo parcial compleja con origen en el lóbulo temporal, anomalías focales en el EEG, un particular aspecto de las estructuras mesiales del lóbulo temporal en las IRM, pérdida neuronal en determinadas áreas del hipocampo detectadas en la anatomía patológica y una buena respuesta terapéutica al tratamiento quirúrgico, comienzan a definir un síndrome epiléptico particular^{4-6,17,18}.

El objetivo de este trabajo fue analizar una población de pacientes epilépticos, cuyo diagnóstico a través de las IRM fue el de EH y analizar las características clínicas, electroencefalográficas y evolución.

Materiales y métodos

Se revisaron en el Sector de Epilepsia del Hospital Ramos Mejía de Buenos Aires, 384 pacientes que contaban con un estudio de IRM. De éstos se seleccionaron 35 que cumplían los criterios diagnósticos de EH basados en los hallazgos de las IRM. Posteriormente estos datos fueron correlacionados con las características clínicas y electroencefalográficas de los pacientes. Fueron excluidos 6 enfermos en los que la información clínica resultó insuficiente. Por lo tanto el estudio final se

hizo en 29 enfermos. No se consideraron para este análisis pacientes que tuvieran además de la lesión en el hipocampo, definido por las IRM, una o más lesiones ubicadas fuera del mismo.

Todos fueron evaluados a través de un interrogatorio detallado de los antecedentes, de la semiología ictal y de la respuesta al tratamiento. A todos se les efectuó un examen físico neurológico, un EEG convencional y, en 5, un Video-EEG.

Las secuencias de IRM empleadas en los 384 enfermos, a fin de obtener mayor precisión en las imágenes del lóbulo temporal, fueron las siguientes:

- Sagital T1, con la finalidad de localizar el hipocampo en los cortes parasagitales.

- Inversión-Recuperación (IR), IR con atenuación de fluido (FLAIR) y secuencia de Gradiente de Eco 3D, perpendiculares al eje mayor del hipocampo.

- T2 axial, paralelo al eje mayor del hipocampo.

Previo a la estandarización en el protocolo de la secuencia FLAIR, se utilizó una secuencia T2 coronal, por lo que el análisis de algunos enfermos se hizo a través de esta secuencia.

Los criterios utilizados en las IRM para el diagnóstico de EH estuvieron basados en trabajos previos de Jackson y Kuzniec-ky^{3,4}. Estos criterios son: disminución de tamaño del hipocampo, alteración de su estructura interna y cambios en la señal, hipointensa en T1 e IR, e hiperintensa en T2 y FLAIR^{1,3,9}.

Para el registro del EEG, se utilizaron 21 canales, con 20 electrodos activos y uno de referencia, sobre la base del sistema 10-20.

Cinco pacientes fueron evaluados mediante Video-EEG ictal, con el fin de correlacionar la semiología clínica con los cambios en el EEG.

Resultados

De los 29 pacientes seleccionados, 15 eran del sexo masculino y 14 del femenino, con un promedio de edad de 32.7 ± 10.2 años (límites: 19-58).

El tiempo medio de evolución de la epilepsia, definido como el transcurrido entre el inicio de las crisis y la fecha de realización de las IRM, fue de 19.6 ± 12.5 años (límites: 0.5-52). El lapso de seguimiento clínico promedio, en meses, fue de 51.8 ± 42.0 (límites: 12-180).

En 10 pacientes (34.5%) se registró el antecedente de convulsiones febriles complicadas durante los primeros años de su vida.

Otros antecedentes de relevancia fueron meningitis en 4 enfermos, traumatismo de cráneo en 2, status epiléptico en 1 y anoxia perinatal en otro, hechos ocurridos previamente al desarrollo de la epilepsia.

Todos los pacientes mostraron crisis parciales complejas, con la presencia de automatismos simples y/o complejos. Las crisis se iniciaban con malestar epigástrico en 13 casos, sensación de extrañeza en 8, sensación de miedo en 7 y palpitaciones en 2. Muchos de estos episodios podían coexistir en un mismo paciente. Diecinueve pacientes (65.5%) tuvieron generalización secundaria en las crisis en algún momento de la evolución. Sin embargo 7 pacientes, que mostraban lesión estructural en las IRM y descargas en el EEG en la misma área, no presentaban ninguno de los síntomas iniciales de las crisis

descriptas en los demás, aunque clínica-mente desarrollaron crisis parciales complejas.

Los patrones en el EEG intercrítico fueron la presencia de ondas agudas temporales en 15 casos, ondas agudas frontales en 5 casos, polipunta y punta-onda frontal bilateral en 2 casos, ondas agudas bitemporales en 2 casos, polipunta-onda bitemporal en 1 caso y ondas lentas en 1 caso. En 3 pacientes el EEG fue normal. En 16 enfermos (55.1%) los hallazgos del EEG intercrítico fueron coincidentes en lateralidad con las IRM.

El registro de Video-EEG de las crisis fue obtenido en 5 enfermos. En ellos se observó que la descarga ictal se originaba en el área patológica estructural reconocida por las IRM.

La EH fue identificada en las IRM sobre la base de la disminución del tamaño del hipocampo en todas las secuencias. La alteración de la estructura interna del hipocampo fue objetivada en secuencias anatómicas,

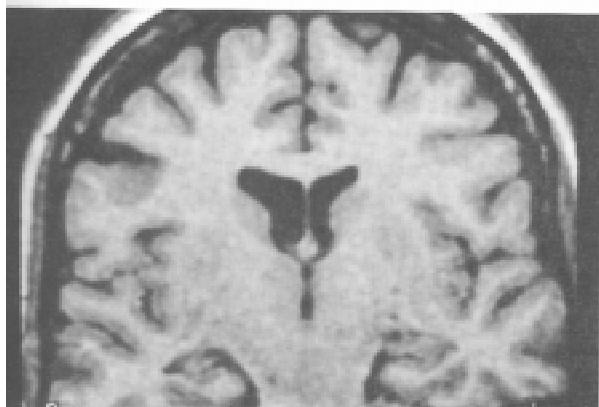


Fig. 1.- Secuencia Gradiente de Eco 3D coronal, donde se observa disminución de tamaño del hipocampo derecho con respecto al izquierdo.

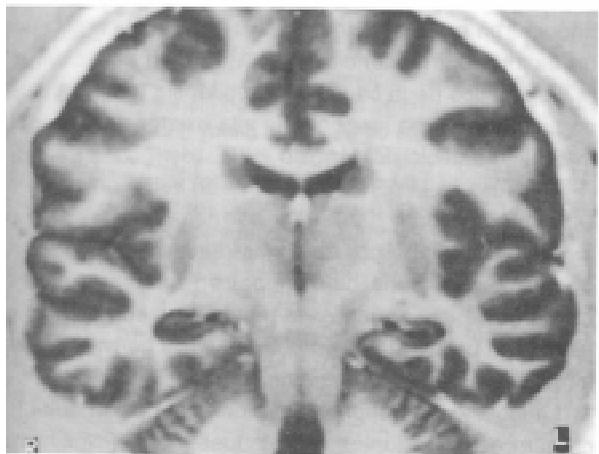


Fig. 2.- Secuencia IR coronal, mostrando al hipocampo izquierdo con señal hipointensa.

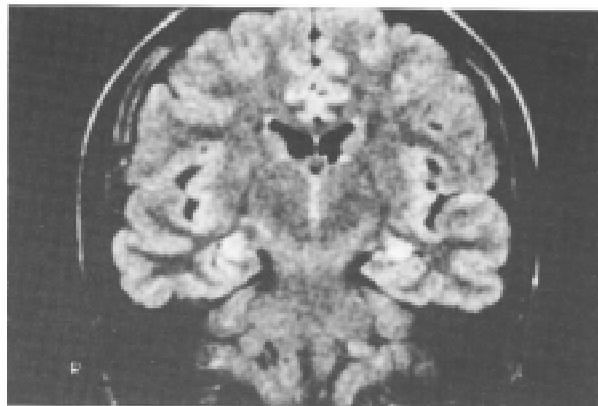


Fig. 3.- Secuencia FLAIR coronal, donde se observan ambos hipocampos con señal hiperintensa.

como IR y Gradiente de eco 3D (Fig. 1). En las secuencias T1 e IR el hipocampo afectado mostraba señal hipointensa (Fig. 2). En las secuencias T2 y FLAIR, el hipocampo dañado se observaba con señal hiperintensa (Fig. 3). En 14 pacientes estos hallazgos fueron localizados en el hipocampo derecho, en 13 del lado izquierdo y en 2 los hallazgos fueron bilaterales.

En 27 pacientes (93.1%) la epilepsia fue refractaria al tratamiento farmacológico convencional con drogas antiepilépticas de primera línea tales como la carbamazepina, fenobarbital, ácido valproico y/o hidantoínas. A todos ellos se les propuso una intervención quirúrgica como tratamiento por su epilepsia, informándoseles acerca de los riesgos y beneficios posibles que pudieran obtenerse mediante el procedimiento. Sólo tres pacientes aceptaron ser operados. En dos de estos últimos las crisis desaparecieron, en tanto que el otro fue seguido durante seis meses, tiempo durante el cual mostró reducción del número de crisis, sin que regresara a la consulta luego de ese lapso.

En estos pacientes el resultado de la anatomía patológica mostró depleción neuronal en el hipocampo que fuera resecado.

Los 24 enfermos restantes, que no aceptaron la decisión quirúrgica, fueron incluidos en estudios de prueba por un lapso de 9 meses a 1 año con drogas antiepilépticas de última generación tales como topiramato, gabapentin, lamotrigina y/o vigabatrina. Sólo 2 de estos enfermos mostraron una significativa reducción de la frecuencia de crisis, en tanto que el resto se encuentra en plan de reevaluación del tratamiento quirúrgico.

Discusión

Desde un punto de vista práctico, las crisis de epilepsia pueden ser clasificadas en dos grandes grupos, las ge-

neralizadas y las parciales. Dentro de este último el sitio de origen más frecuente de los ataques es en el lóbulo temporal. En este caso las crisis pueden iniciarse en las estructuras neocorticales o temporales laterales o en las del sistema límbico o mesiales⁴.

Diferentes tipos de lesiones han sido descritas, como causantes de las crisis, en la anatomía patológica de los pacientes que fueron tratados quirúrgicamente por su epilepsia. Tal el caso de tumores, malformaciones vasculares, anomalías de la corteza cerebral y EH. Esta última es, probablemente, la anomalía histológica más frecuente en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal refractarios al tratamiento médico^{2, 4, 5, 16, 19}. Su detección a través de las IRM, asociada a una constelación de signos y síntomas permite definir una entidad sindrómica particular dentro de la epilepsia: la esclerosis mesial temporal^{4, 6}.

En nuestra serie el 34.5% de los pacientes tenía el antecedente de convulsiones febriles complicadas en los primeros años de su vida. No es claro cuál es el rol que juegan las convulsiones febriles en este proceso, pero diferentes estudios han mostrado una fuerte asociación entre esta entidad y la EH, sin poder establecer si ello es causa o consecuencia²⁰⁻²².

En la mayoría de nuestros pacientes, por las características semiológicas de las crisis, fue posible establecer el área de inicio en el lóbulo temporal, más precisamente en las estructuras mesiales. Esto fue factible debido a que la sintomatología de inicio, en forma de malestar epigástrico, modificaciones del ritmo cardíaco, como sensación de palpitaciones y/o taquicardia, sensaciones inexplicables o de extrañeza y/o sensaciones de miedo, seguidos posteriormente por alteración de la conciencia y desarrollo de actividad automática simple y/o compleja, sugieren esa topografía. En 22 de nuestros enfermos que pudieron relatar el inicio de las crisis, nosotros confirmamos estas características de la semiología ictal en el interrogatorio. Si bien en los otros 7 no había elementos que señalaran el comienzo de las crisis, ya que iniciaban las mismas con alteración de la conciencia inicial, el desarrollo de crisis parciales complejas con automatismos simples y/o complejos, los hallazgos en el EEG interictal de alteraciones focales temporales y su correlación con el hallazgo de alteraciones hipocampales en las IRM, permitió incluir a estos pacientes dentro de este grupo de análisis^{4, 5, 16}.

En lo que hace a los hallazgos de la electrofisiología en esta serie, en el EEG de superficie interictal 17 enfermos mostraron paroxismos de ondas agudas temporales, en 15 casos eran unilaterales y en 2 bilaterales, con descargas independientes en uno y otro lóbulo. Otro enfermo mostró la presencia de descargas de polipuntas ondas bitemporales asincrónicas y otro mostró ondas lentas en el lóbulo temporal. En 7 casos observamos la presencia de descargas en los lóbulos frontales, aunque

estos últimos hallazgos pueden considerarse no localizadores^{16, 23}.

En cinco casos se realizó un Video-EEG. Estos pacientes mostraron descargas ictales originadas en el área anatómica anormal reconocida por las IRM, que también fueron coincidentes con los EEG intercríticos. La coincidencia de los hallazgos semiológicos ictales con los cambios en el EEG, junto con la lateralización en las IRM, permitió definir la estrategia quirúrgica obviando la colocación de electrodos profundos en los tres pacientes que aceptaron la operación²⁴. Estos pacientes formaron parte del grupo al que se les propuso cirugía. Los que se negaron a ello fueron incluidos en estudios de prueba con drogas antiepilépticas de última generación aunque sólo 2 de estos enfermos mostraron una significativa reducción de la frecuencia de crisis.

En lo que respecta a las IRM, la atrofia hipocampal, que es expresión de pérdida neuronal, fue reconocida utilizando secuencias anatómicas como la de Gradiente de eco 3 D, con cortes muy delgados de 1.5 mm. La otra secuencia anatómica por excelencia, el IR, permitió demostrar también la disminución de tamaño y la alteración de la estructura interna del hipocampo; esto último es expresión de la pérdida neuronal selectiva que ocurre en las áreas CA1, CA3 y CA4, con relativo respeto de la CA2^{4, 15, 16, 25, 26}.

En todos los casos se observó alteración de la señal, hipointensa en T1 e IR e hiperintensa en T2 y FLAIR, hechos que son expresión de gliosis². La secuencia FLAIR resulta ser más fiel que el T2 en la detección de la señal hiperintensa proveniente del hipocampo, dado que anula la señal del líquido cefalorraquídeo²⁷.

Si bien es cierto que la pérdida neuronal y su reemplazo por proliferación glial (EH) es, en apariencia, la variación patológica más frecuente como causa de epilepsia temporal, recientemente han sido descritas otras alteraciones anatómicas tales como dilatación de espacios perivasculares, cuerpos amiláceos, presencia de neuronas en el interior de la sustancia blanca, gliosis inespecífica y proliferación de oligodendrocitos, que se encuentran en el polo temporal²⁸. Este hecho introduce un factor, de importancia todavía no bien conocida, en el diagnóstico de la causa de la epilepsia temporal que, en estos casos, no respondería a la existencia de EH en el sentido estricto del término.

La causa de la pérdida neuronal en la EH no es clara. Diferentes autores han sugerido mecanismos tóxicos, hipóxicos o metabólicos que, individualmente o combinados, producen daño hipocampal en épocas presumiblemente de mayor demanda metabólica, como es la infancia. Se postula también que las crisis convulsivas en forma repetida podrían agravar dicha lesión^{15, 16, 25, 29-31}.

La lobectomía temporal anterior es la opción quirúrgica para estos pacientes con respuesta beneficiosa que, dependiendo las series, va del 60 al 90% de los enfermos

que quedan libres de crisis^{4, 6, 32}. El diagnóstico de atrofia focal, basado en métodos cuali-cuantitativos de estudios volumétricos permite esperar una mejor respuesta a la cirugía en relación con aquellos otros pacientes que exhiben atrofia difusa de los hipocampos¹⁹. En nuestra serie no es posible sacar conclusiones al respecto, dado el escaso número de pacientes tratados con cirugía.

Nosotros creemos que el conjunto de características clínicas, los hallazgos de la electrofisiología y de los estudios por imágenes, son fuertemente indicativos de la presencia de un síndrome epiléptico particular, el de la EH. El reconocimiento de este síndrome es importante debido a que la cirugía parecería ofrecer una solución adecuada, cuando los pacientes no responden al tratamiento médico^{4, 6, 32}.

Bibliografía

- Berkovic S, Andermann F, Olivier A, et al. Hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy demonstrated by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1991; 29: 175-82.
- Kuzniecky R, de la Sayette Vincent, Ethier R, et al. Magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy: pathological correlations. *Ann Neurol* 1987; 22: 341-7.
- Jackson G, Berkovic S, Duncan J, Connelly A. Optimising the diagnosis of hippocampal sclerosis using magnetic resonance imaging. *AJNR* 1993; 14: 753-62.
- Kuzniecky R, Jackson G. Temporal lobe epilepsy. In: Kuzniecky R, Jackson G (eds). *Magnetic resonance in epilepsy*. New York: Raven Press; 1995; 107-82.
- Wieser H, Engel J Jr, Williamson P, Babb T, Gloor P. Surgically remediable temporal lobe syndromes. In: Engel J Jr (ed). *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press, 2nd Ed; 1993, 49-63.
- Engel J. Recent advances in surgical treatment of temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1992; 86 (S140): 71-80.
- Gilliam F, Wyllie E. Diagnostic testing in seizure disorders. *Neurologic Clinics* 1996; 14: 61-84.
- Holmes M, Wilensky A, Ojemann G, Ojemann L. Hippocampal or neocortical lesion on magnetic resonance imaging do not necessarily indicate site of ictal onsets in partial epilepsy. *Ann Neurol* 1999; 45: 461-5.
- Jackson G, Berkovic S, Tress B, Kalnins R, Fabinyi G, Bladin P. Hippocampal sclerosis can be reliably detected by magnetic resonance imaging. *Neurology* 1990; 40: 1869-75.
- Jack C, Twomey C, Zinsmeister A, Sharbrough F, Petersen R, Cascino G. Anterior temporal lobes and hippocampal formations: normative volumetric measurements from MR images in young adults. *Radiology* 1989; 172: 549-54.
- Jack C, Theodore W, Cook M, McCarthy G. MRI-Based hippocampal volumetrics: data acquisition, normal ranges, and optimal protocol. *Magn Reson Imag* 1995; 13: 1057-64.
- Spencer S, Theodore W, Berkovic S. Clinical applications: MRI, SPECT and PET. *Magn Reson Imag* 1995; 13: 1119-24.
- Connelly A, Jackson G, Duncan J, Gadian D. Magnetic resonance spectroscopy in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1994; 44: 1411-7.
- Connelly A, Van Paesschen W, Porter D, Johnson C, Duncan J, Gadian D. Proton magnetic resonance spectroscopy in MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1998; 51: 61-6.
- Swanson T. The pathophysiology of human mesial temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 1995; 12: 2-22.
- Gates J, Cruz-Rodríguez R. Mesial temporal sclerosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Epilepsia* 1990 (S3); 31: S55-S66.
- Chadwick D. Epilepsy research in the 1990s. *Curr Opin Neurol* 1996; 9: 73-4.
- Fejerman N, Medina C. Trastornos paroxísticos y síndomas episódicos. En *Neurología pediátrica*. Fejerman N, Fernández Alvarez E. Ed. El Ateneo 1988; Capítulo 5: 16-7.
- Kuzniecky R, Burgard S, Bilir E, et al. Qualitative MRI segmentation in mesial temporal sclerosis: clinical correlations. *Epilepsia* 1996; 37 (5): 433-9.
- Cendes F, Andermann F, Gloor P, et al. Atrophy of mesial structures in patients with temporal lobe epilepsy: cause or consequence of repeated seizures? *Ann Neurol* 1993; 34: 795-801.
- Cendes F, Andermann F, Dubeau F, et al. Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial structures, and temporal lobe epilepsy: an MRI volumetric study. *Neurology* 1993; 43: 1083-7.
- Fernández G, Effenberg O, Vinz B, et al. Hippocampal malformation as a cause of familial febrile convulsions and subsequent hippocampal sclerosis. *Neurology* 1998; 50: 909-17.
- Williamson P, French J, Thadani V, et al. Characteristic of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology. *Ann Neurol* 1993; 34: 781-7.
- Marks W, Laxer K. Semiology of temporal lobe seizures: value in lateralizing the seizure focus. *Epilepsia* 1998; 39: 721-6.
- Margerison J, Corsellis J. Epilepsy and the temporal lobes. *Brain* 1966; 89: 499-530.
- Babb T, Brown W, Pretorius J, Lieb J. Temporal lobe volumetric cell densities in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1984; 25: 729-40.
- Wieshmann U, Free S, Everitt A, et al. Magnetic resonance imaging in epilepsy with a fast FLAIR sequence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 357-61.
- Mitchell L, Jackson G, Kalnins R, et al. Anterior temporal abnormality in temporal lobe epilepsy. A quantitative MRI and histopathologic study. *Neurology* 1999; 52: 327-36.
- Owens J, Robbins C, Schwartzkroin P. Acute and chronic effects of hypoxia on the developing hippocampus. *Ann Neurol* 1997; 41: 187-99.
- Kälviäinen R, Salmenperä T, Partanen K, Vainio P, Riekkinen P, Pitkänen A. Recurrent seizures may cause hippocampal damage in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1998; 50: 1377-82.
- Tasch E, Cendes F, Min Li L, Dubeau F, Andermann F, Arnold D. Neuroimaging evidence of progressive neuronal loss and dysfunction in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1999; 45: 568-76.
- Engel J. Surgery for seizures. *N Engl J Med* 1996; 334: 647-52.