



PATRICIA HORN BARBOSA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ALTERAÇÕES ELETROENCEFALOGRÁFICAS
INTERICTAIS, RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E RESULTADO CIRÚRGICO DE
PACIENTES COM EPILEPSIA DE LOBO TEMPORAL**

CAMPINAS

2015

i



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

PATRÍCIA HORN BARBOSA

ASSOCIAÇÃO ENTRE ALTERAÇÕES ELETROENCEFALOGRÁFICAS
INTERICTAIS, RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E RESULTADO CIRÚRGICO DE
PACIENTES COM EPILEPSIA DE LOBO TEMPORAL

Tese de Doutorado apresentada à
Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas como
parte dos requisitos exigidos para obtenção
do título de Doutora em Fisiopatologia
Médica, área de concentração em
Neurociências. Sob orientação do Prof. Dr.
Fernando Cendes

ORIENTADOR: PROF. DR. FERNANDO CENDES

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DE
DOUTORADO DEFENDIDA PELA ALUNA PATRÍCIA HORN BARBOSA, E
ORIENTADA PELO PROF. DR. FERNANDO CENDES.

CAMPINAS
2015

Campinas
2015

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

B234a Barbosa, Patricia Horn, 1980-
Associação entre alterações eletroencefalográficas interictais, ressonância magnética e resultado cirúrgico de pacientes com epilepsia de lobo temporal / Patricia Horn Barbosa. – Campinas, SP : [s.n.], 2015.

Orientador: Fernando Cendes.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Epilepsia do lobo temporal. 2. Epilepsia - Cirurgia. 3. Eletroencefalografia. I. Cendes, Fernando, 1962-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Association of interictal epileptiform discharges, magnetic resonance and surgical outcome of patients with temporal lobe epilepsy

Palavras-chave em Inglês:

Temporal lobe epilepsy

Epilepsy, Surgery

Interictal epileptiform discharges

Área de concentração: Neurociências

Titulação: Doutora em Fisiopatologia Médica

Banca examinadora:

Fernando Cendes (Orientador)

Carlos Eduardo Soares Silvano

Veriano Alexandre Junior

Tania Aparecida Marchiori de Oliveira Cardoso

Maria Augusta Santos Montenegro

Data de defesa: 20-02-2015

Programa de Pós-Graduação: Fisiopatologia Médica

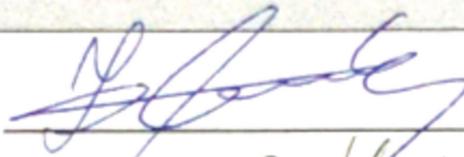
BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

PATRÍCIA HORN BARBOSA

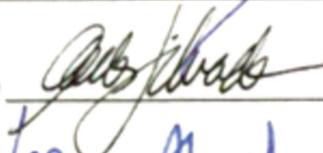
Orientador (a) PROF(A). DR(A). FERNANDO CENDES

MEMBROS:

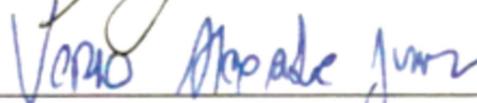
1. PROF(A). DR(A). FERNANDO CENDES



2. PROF(A). DR(A). CARLOS EDUARDO SOARES SILVADO



3. PROF(A). DR(A). VERIANO ALEXANDRE JUNIOR



4. PROF(A).DR(A). TANIA APARECIDA MARCHIORI DE OLIVEIRA CARDOSO



5. PROF(A).DR(A). MARIA AUGUSTA SANTOS MONTENEGRO



Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: 20 de fevereiro de 2015

Resumo

Epilepsia de lobo temporal resulta com freqüência em refratariedade ao tratamento medicamentoso. Alguns fatores prognósticos da epilepsia focal e seu tratamento já foram descritos, mas outros ainda estão por ser melhor conhecidos. Nosso objetivo foi investigar associação entre alterações no EEG pré e pós-operatório e na ressonância de crânio pré-operatória com o resultado cirúrgico de pacientes com epilepsia de lobo temporal. Pacientes com epilepsia focal refratária submetidos a cirurgia após investigação não invasiva foram reavaliados. Calculamos o período livre de crises até a recorrência. Realizamos análise visual da RM crânio pré-operatória buscando sinais de atrofia hipocampal e alterações sutis no hipocampo contralateral. Revisamos exames de EEG pré e pós-operatórios buscando inicialmente a presença ou ausência de descargas epileptiformes. Posteriormente, quantificamos atividade epileptiforme interictal e buscamos associação com recorrência de crises. Utilizamos os testes estatísticos qui-quadrado e Fisher, quando adequados, e construímos curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier, considerando recorrência de crises como desfecho, com comparação pelo método de Mantel. Na primeira parte do estudo foram incluídos 86 pacientes com atrofia hipocampal. EEG pré-operatório unilateral não se associou a resultado cirúrgico favorável; EEG pós-operatório com presença de atividade epileptiforme interictal não se associou a resultado cirúrgico desfavorável; RM cranio com hipocampo contralateral alterado se associou tanto a resultado cirúrgico desfavorável, quanto com bilateralidade nos EEGs pré-operatórios. Na segunda parte do estudo, com 129 pacientes incluídos, não encontramos associação significativa entre presença de atividade epileptiforme interictal no EEG pós-operatório e

resultado cirúrgico. As curvas de sobrevivência dos grupos com descargas epileptiformes presentes versus ausentes não foram estatisticamente diferentes ($p=0,09$), porém observamos uma tendência, o que motivou a terceira parte. Desta forma, demonstramos, através da quantificação da atividade epileptiforme, associação entre descargas pouco frequentes no EEG pós-operatório com resultado cirúrgico favorável. Finalmente, na tentativa de estabelecer o EEG pós-operatório como preditor de recorrência de crises, não encontramos, com a amostra disponível, associação entre EEG pós-operatório com atividade epileptiforme pouco frequente e resultado cirúrgico favorável. Estes resultados demonstram que é importante valorizar alterações sutis no volume, conformação, eixo e sinal do hipocampo menos afetado na indicação de cirurgia de pacientes com epilepsia de lobo temporal e atrofia hipocampal. O resultado cirúrgico dos pacientes com hipocampo contralateral normal é mais favorável. Alteração eletrográfica bitemporal no EEG pré-operatório, em geral, está associada a alteração estrutural sutil no hipocampo contralateral, que muitas vezes não é valorizada. Tal achado corrobora evidências previamente descritas de que pacientes com EEG pré-operatório bitemporal tem prognóstico cirúrgico menos favorável. Os dados relacionados à análise quantitativa de descargas epileptiformes no EEG pós-operatório mostraram associação entre atividade epileptiforme e resultado cirúrgico. Tal achado sugere que o EEG pode ser uma ferramenta útil no seguimento clínico pós-operatório. Em conclusão, nossos resultados indicaram dois fatores importantes no prognóstico de controle de crises após cirurgia em ELT: presença de alteração hipocampal contralateral mesmo que sutil, e espículas em uma frequência maior que 4 por um período de 15 minutos.

Abstract

Temporal lobe epilepsy is frequently linked to medical refractoriness. Many clinical prognostic data on focal epilepsy have repeatedly been described, while surgical outcome factors are yet to be fully known. We presently look into an association between interictal epileptiform discharges in pre and postoperative EEG, as well as preoperative brain magnetic resonance imaging, and surgical outcome of temporal lobe epilepsy. Patients with medically refractory focal epilepsy submitted to surgery following non invasive investigation were reassessed. We calculated time until seizure recurrence. We visually analysed preoperative MRI searching for signs of hippocampal atrophy, as well as subtle contralateral hippocampal changes. We reviewed pre and postoperative EEGs concerning presence or absence of interictal epileptiform discharges. Later on, we quantified interictal discharges and tested association with seizure freedom. We used chi square or Fisher's exact test, when most adequate. We also built Kaplan-Meier's survival curves setting seizure recurrence as endpoint, and compared curves by Mantel method. We initially included 86 patients with hippocampal atrophy. Preoperative unilateral EEG was not associated with favorable surgical outcome; presence of IED in postoperative EEG was not associated with unfavorable outcome; contralateral hippocampal changes on preoperative MRI was strongly associated with unfavorable surgical outcome, as well as with bilateral preoperative EEGs. We then studied postoperative EEGs of 129 individuals. There was not a significant association between postoperative EEG and surgical outcome. Survival curves of group of patients with interictal discharges present and absent were not statistically different ($p=0.09$), but we observed a tendency in that direction.

Therefore, we were able to demonstrate through manual quantification of epileptiform discharges that postoperative EEG direct association with surgical outcome. Our ultimate goal was to establish postoperative EEG as predictor of seizure recurrence. Unfortunately we were not able to demonstrate it with data available on our sample. These results highlight importance of assessing subtle changes in volume, form, axis and signal intensity on contralateral hippocampus prior to indication of surgery in patients with temporal lobe epilepsy with hippocampal atrophy. Surgical outcome is more favorable when contralateral hippocampus is normal. Bilateral discharges over temporal electrodes in pre-operative EEG are associated with subtle structural changes on contralateral hippocampus, which may be underestimated. Such findings is in agreement with previously described evidence of bitemporal preoperative EEG associated with less favorable surgical outcome. Quantification data on postoperative EEG sets forth direct association with epileptiform discharges and surgical outcome. Such finding suggests EEG may be a useful tool in postoperative followup. In conclusion, our results indicate two important prognostic factors for seizure control in surgically treated temporal lobe epilepsy patients: presence of contralateral signs of hippocampal sclerosis, even if subtle, and interictal epileptiform discharges occurring in a frequency higher than 4 at 15 minutes period.

Sumário

	Página
RESUMO	vii
ABSTRACT	ix
Dedicatória	xiii
Agradecimentos	xv
Lista de Ilustrações	xvii
Lista de Tabelas	xix
Lista de Abreviaturas e siglas	xxi
1- INTRODUÇÃO	1
a) Justificativa	4
b) Hipóteses	5
c) Objetivos	6
2- METODOLOGIA	7
a) Aspectos éticos	8
b) Seleção dos pacientes	8
c) Neuroimagem	9
d) Dados eletroencefalográficos	12
e) Dados clínicos	18
f) Análise estatística	20
g) Análise Secundária I – Atrofia Hipocampal: RM Pré, EEG Pré e EEG Pós versus Classificação de Engel	21
h) Análise Secundária II – Epilepsia de Lobo Temporal: EEG Pós versus Recorrência de Crises	22
i) Análise Secundária III – Epilepsia de Lobo Temporal: EEG Pós como Preditor de Recorrência de Crises	23
j) Análise secundária IV – Atrofia Hipocampal: RM pré e EEG Pós versus Recorrência de Crises	24
3- RESULTADOS	26

a) Resultados da Análise secundária I - Atrofia Hipocampal: RM Pré, EEG Pré e EEG Pós versus Classificação de Engel	27
b) Resultados da Análise secundária II – Epilepsia de Lobo Temporal: EEG Pós versus Recorrência de crises	32
c) Resultados da Análise Secundária III – Epilepsia de Lobo Temporal: EEG Pós como Preditor de Recorrência de Crises	45
d) Resultados da Análise Secundária IV – Atrofia Hipocampal: RM Pré versus EEG Pós	50
4- DISCUSSÃO	55
5- CONCLUSÃO	62
6- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64

Dedicatória

Ao meu pai Ronaldo pela inspiração para uma vida de propósito;

À minha mãe Leila, pelo exemplo de coragem e determinação;

Ao meu marido Emerson, pelo carinho e parceria inigualáveis;

Aos meus filhos Letícia e Vitor, pelo sorriso franco e puro, fonte de alegria perene;

*Aos pacientes que contribuíram com as histórias de suas vidas na elaboração
deste trabalho;*

A vocês dedico esta obra.

Agradecimentos

Aos professores do departamento de Neurologia, por dirigir os meus primeiros passos na especialidade;

Às funcionárias do ambulatório de Neurologia, pelo abraço caloroso de bom dia;

Às funcionárias do Laboratório de Eletroencefalografia, pela paciência;

Aos colegas residentes e ex-residentes de Neurologia na UNICAMP, por compartilhar seu aprendizado nos corredores do ambulatório, pronto socorro e enfermaria;

Aos colegas do Laboratório de Neuroimagem, pela contribuição científica e cooperação em diversas ocasiões;

À Márcia Morita, pela colaboração e amizade fraterna;

Ao meu orientador Fernando Cendes pelos ensinamentos em Neurologia, Neurofisiologia Clínica e Neuroimagem, e que foi sempre abundante em incentivar com otimismo e serenidade;

À FAPESP, pelo apoio financeiro, projeto 2009/54551-2.

Lista de Ilustrações:

	Página
Figura 1: Montagem bipolar longitudinal	14
Figura 2: Montagem bipolar temporal	15
Figura 3: Montagem referencial com a média	16
Gráfico 1: EEG pré-operatório e Engel	28
Gráfico 2: EEG pós-operatório e Engel	29
Gráfico 3: Hipocampo contralateral alterado e Engel	30
Gráfico 4: Hipocampo contralateral alterado e EEG Pré	31
Gráfico 5: EEG Pós e Recorrência de Crises	36
Gráfico 6: Curva de Sobrevivência – Atividade Epileptiforme presente no EEG Pós-operatório	37
Gráfico 7: Curva de Sobrevivência – Atividade Epileptiforme no EEG Pós-operatório em Frequência > 10 Descargas em 15 minutos.....	42
Gráfico 8: Curva de Sobrevivência – Atividade Epileptiforme no EEG Pós-operatório em Frequência > 7 Descargas em 15 minutos.....	43
Gráfico 9: Curva de Sobrevivência – Atividade Epileptiforme no EEG Pós-operatório em Frequência > 4 descargas em 15 minutos	44
Gráfico 10: Curva de Sobrevivência – Atividade Epileptiforme no EEG Pós-operatório como Preditor de Recorrência de Crises.....	46

Gráfico 11 – Curva de Sobrevivência – Atividade Epileptiforme Frequência > 10 descargas em 15 minutos como Preditor de Recorrência de Crises	47
Gráfico 12 – Curva de Sobrevivência – Atividade Epileptiforme Frequência > 7 descargas em 15 minutos como Preditor de Recorrência de Crises	48
Gráfico 13 – Curva de Sobrevivência – Atividade Epileptiforme Frequência > 4 descargas em 15 minutos como Preditor de Recorrência de Crises	49
Gráfico 14 – Sinais Sutis no Hipocampo Contralateral EEG Pós Alterado	51
Gráfico 15 – Sinais Sutis no Hipocampo Contralateral EEG Pós com AE frequência maior ou igual a 10 descargas em 15 minutos	52
Gráfico 16 – Sinais Sutis no Hipocampo Contralateral EEG Pós com AE frequência maior ou igual a 7 descargas em 15 minutos	53
Gráfico 17 – Sinais Sutis no Hipocampo Contralateral EEG Pós com AE frequência maior ou igual a 4 descargas em 15 minutos	54

Lista de Tabelas:

Página

Tabela 1: Dados demográficos dos pacientes com epilepsia de lobo temporal.... 33

Tabela 2: Quantificação da Atividade epileptiforme 39

Lista de Abreviaturas e Siglas:

AE – atividade epileptiforme

AH – atrofia hipocampal

DAE – droga antiepiléptica

DE – descargas epileptiformes

EEG – eletroencefalograma

ELT – epilepsia de lobo temporal

IED – Interictal epileptiform discharges

ILAE – Liga Internacional Contra Epilepsia

FLAIR – Fluid attenuated inversion recovery

RM – Ressonância Magnética

T – Tesla. É a unidade de densidade de fluxo magnético (ou indução magnética) no SI. A unidade recebeu o nome de Nikola Tesla, cientista sérvio que contribuiu com inúmeros estudos no campo do eletromagnetismo. $1\text{ T} = 10.000\text{ G}$ (Gauss, unidade antiga de medida de campo magnético).

T1 – Tempo de relaxamento longitudinal, parâmetro utilizado na realização em exames de imagens por RM. Corresponde ao tempo necessário para que a magnetização longitudinal retorne a 63% de seu valor inicial.

T2 – Tempo de relaxamento transversal, parâmetro utilizado na realização em exames de imagens por RM. Corresponde ao tempo necessário para que a magnetização transversal diminua de 63%.

TE – Tempo de eco: duração entre o pulso e a recepção do sinal de ressonância magnética.

TR – Tempo de repetição: duração do intervalo entre os trens de impulso em alta frequência.

Introdução

Introdução

Epilepsia é uma das doenças neurológicas mais incidentes na população em todas as faixas etárias (27).

Epilepsia refratária

Epilepsia refratária é definida pela ILAE como “o fracasso em alcançar remissão de crises com dois ou mais medicamentos bem escolhidos e tolerados, usados de forma adequada em monoterapia ou em associação” (19).

Estudos demonstraram que um terço ou menos dos pacientes com epilepsia recém-diagnosticada ficam livres de crise após início do tratamento com a primeira DAE (20).

Quanto aos padrões de evolução das epilepsias no longo prazo, estudo prospectivo de Brodie *et al.* encontrou que cerca de um terço dos pacientes mantem crises frequentes mesmo após tratamento com segundo medicamento em monoterapia ou em associação. Nesse mesmo estudo, variáveis clínicas como sexo, idade e síndrome epiléptica não foram preditores do padrão de evolução, mas a persistência de crises após uso da terceira DAE foi fortemente associada a focalidade (3).

Epilepsia de lobo temporal mesial é muitas vezes refratária a medicação e os indivíduos portadores devem ser avaliados precocemente quanto a indicação de tratamento cirúrgico (21).

Atrofia hipocampal é com frequência observada de forma bilateral assimétrica na ELT mesial. Em grandes séries de estudos *post mortem*, alterações histopatológicas nos hipocampos de caráter bilateral e assimétrico chegam a 56% dos casos (35).

ELT-AH e refratariedade

Cardoso et al. conduziram estudo que avaliou relação da neuroimagem com resposta ao tratamento medicamentoso. Através de volumetria e relaxometria de hipocampos de 84 pacientes consecutivos com epilepsia focal, livres de crises por dois anos ou mais, em retirada de DAE, foram capazes de demonstrar maior risco de recorrência de crises em 5 anos nos indivíduos com AH e alteração de sinal do hipocampo em T2 (5).

Papel do EEG nas epilepsias

Descargas epileptiformes são biomarcadores da base fisiopatológica da condição epiléptica. Muitos consideram que ocorrência de atividade epileptiforme interictal no EEG de rotina é preditor de refratariedade (25).

Características eletrográficas dentro de um contexto clínico específico (idade de início, tipos de crises, outras características clínicas), permitem o diagnóstico mais específico do tipo de epilepsia, o que tem aplicação na decisão de como tratar (2).

Em crianças com epilepsias generalizadas primárias, presença de anormalidades epileptiformes nos EEGs de rotina se correlacionou com menores taxas de remissão. Na população adulta, entretanto, o EEG não foi bom preditor de crises tônico-clônicas. (24).

Pacientes com epilepsia de lobo temporal com atividade epileptiforme rara tem forma menos grave de epilepsia que aqueles com atividade muito frequente (18, 32).

Gotman demonstrou que ocorrência de descargas epileptiformes interictais aumenta após crises (12).

Justificativa

O papel do EEG na investigação pré-operatória em epilepsia é incontestável. Entretanto, apesar de muitos centros incluírem o EEG na rotina de pacientes em seguimento pós-operatório, seu papel nessa situação ainda é assunto discutível e que carece de evidências científicas. A relação entre alterações hipocampais contralaterais, presença de anormalidades eletroencefalográficas e resultado cirúrgico ainda está por ser bem estabelecida.

É de fundamental importância a definição de marcadores que possam auxiliar no prognóstico de pacientes que são submetidos a cirurgia de epilepsia e que possam ser utilizados dentro da prática clínica.

Isso pode ser de grande valor, por exemplo, no planejamento de manutenção ou retirada de DAE em determinados grupos de pacientes.

Desta forma, buscamos encontrar fatores prognósticos cirúrgicos na ressonância magnética pré-operatória e eletroencefalogramas pre e pós-operatórios no seguimento de pacientes com epilepsia focal de lobo temporal submetidos a tratamento cirúrgico.

Hipóteses

1. Existe relação entre AH e atividade epileptiforme interictal.
2. Descargas epileptiformes interictais estão associadas ao resultado cirúrgico.

Objetivo Geral:

Estudar alterações no EEG interictal e alterações na ressonância pré-operatória de pacientes com epilepsia de lobo temporal e sua relação com prognóstico cirúrgico desses indivíduos.

Objetivos Específicos:

Buscar associação entre presença bitemporal de atividade epileptiforme interictal no EEG pré-operatório e prognóstico pós-operatório menos favorável;

Investigar associação entre descargas epileptiformes interictais no EEG pós-operatório com o resultado cirúrgico de pacientes com epilepsia de lobo temporal;

Estudar a importância do EEG pós-operatório no seguimento de pacientes com epilepsia de lobo temporal, quanto ao risco de recorrência de crises;

Procurar associação entre alterações sutis no hipocampo contralateral na RM pré-operatória e resultado cirúrgico menos favorável.

Metodologia

Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (Parecer do CEP número 1153/2009; CAAE 0888.0.146.000-09) com dispensa de novo formulário de consentimento, uma vez que os pacientes haviam assinado termo de consentimento livre esclarecido já aprovado pelo CEP antes da realização da RM de crânio (parecer do CEP número 334/2005 CAAE 0136.0.146.000-05 e parecer do CEP número 352/2009 CAAE 01267.0.146.000-09).

Seleção dos pacientes

Selecionamos a partir do banco de dados da instituição pacientes com epilepsia de lobo temporal operados entre novembro de 1997 e julho de 2011 na UNICAMP. Estudamos de forma transversal retrospectiva características clínicas, eletroencefalográficas e de neuroimagem dos indivíduos de forma a identificar elementos que se associam a resultado cirúrgico mais favorável. Todos os pacientes forneceram consentimento livre e esclarecido antes da realização de ressonância magnética de crânio pré-operatória.

Incluimos no estudo pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial com atrofia hipocampal e pacientes com epilepsia de lobo temporal associada a lesão ressecável. Os indivíduos apresentavam arquivos digitais de RM crânio pré-operatória e EEG pré e pós-operatório disponíveis para revisão.

Excluimos pacientes com epilepsias generalizadas, epilepsias focais sem localização definida, e aqueles que não foram submetidos a cirurgia.

Neuroimagem

Aquisição de imagens

As imagens de Ressonância magnética de crânio foram obtidas em sistemas de 2T e 3T.

No aparelho de 2T (Elsint Prestige®), as aquisições foram feitas com os seguintes parâmetros:

1) Imagens sagitais ponderadas em T1 “spin echo”; espessura de 6mm; ângulo de excitação – “flip angle” – de 180°; tempo de repetição (TR)= 400; tempo de eco (TE)= 12; matriz de 320x320; “field of view” (FOV)= 25x25cm.

2) Imagens no plano coronal oblíquo, obtidas em um plano perpendicular ao eixo longo da formação hipocampal, definido a partir da imagem sagital:

a. imagens ponderadas em T2 e densidade de prótons “fast spin echo”; espessura de 3 a 4mm; ângulo de excitação de 160°; TR= 4600; TE= 108/18; matriz de 256x256; FOV= 22x22cm;

b. imagens “inversion recovery” ponderadas em T1 (espessura de 3 mm; ângulo de excitação de 180°; TR= 2700; TE= 14; tempo de inversão (TI)= 860; matriz de 155x256; FOV= 18x18cm.

3) Imagens no plano axial paralelas ao eixo longo do hipocampo:

a. imagens ponderadas em T1 e gradiente eco; espessura de 3mm; ângulo de excitação de 70°; TR= 200; TE= 5,27; matriz de 230x230; e

FOV=22x22cm;

b. imagens “fluid attenuation inversion recovery” (FLAIR); espessura de 5mm; ângulo de excitação 110°; TR=10099; TE= 90; TI=2.550.000; matriz de 250x250; FOV= 24x24cm.

4) Imagens volumétricas ponderadas em T1 e gradiente eco, obtidas no plano sagital, com voxéis isotrópicos de 1mm de espessura; ângulo de excitação de 35°; TR= 22; TE= 9; matriz de 256x220; FOV=25x22cm.

No aparelho de 3T (Philips Achieva®), as imagens de RM foram obtidas nos planos coronal, sagital e axial, além das aquisições em 3D que permitem a reconstrução das imagens em qualquer plano. As imagens coronais para análise visual foram obtidas perpendiculares ao eixo longo do hipocampo, definido a partir das imagens sagitais com espessura de 3mm, para análise otimizada dessa estrutura, e incluíram imagens “inversion recovery” ponderadas em T1, imagens ponderadas em T2 multieco e imagens ponderadas em FLAIR. Essas aquisições foram feitas com os seguintes parâmetros:

1) Imagens no plano coronal oblíquo, obtidas em um plano perpendicular ao eixo longo do hipocampo, definido a partir da imagem sagital:

a. imagens ponderadas em T2 multi eco; espessura de 3mm; TR= 3300; TE= 30/60/90/120/150; matriz de 200x176; FOV= 18x18cm;

b. imagens “inversion recovery” ponderadas em T1; espessura de 3mm; TR=3550; TE=15; TI=400; fator TSE=7; matriz 240x229; FOV= 18x18cm.

2) Imagens ponderadas em FLAIR com supressão de gordura no plano axial, paralelas ao eixo longo do hipocampo; espessura de 4mm; TR= 12000; TE= 140; matriz de 224x160; FOV= 22x18,6cm.

3) Imagens volumétricas ponderadas em T2 obtidas no plano sagital, com voxels isotrópicos de 1,5mm de espessura; ângulo de excitação de 90°; TR= 1800; TE= 342; matriz de 140x139; FOV=21x21cm.

4) Imagens volumétricas ponderadas em T1 e gradiente eco obtidas no plano sagital, com voxels isotrópicos de 1mm de espessura; ângulo de excitação de 8°; TR=7,1; TE=3,2; matriz de 240x240; FOV=24x24cm.

Análise visual das imagens

Avaliamos imagens de RM crânio arquivadas em formato digital, buscando visualmente sinais de esclerose hipocampal ipsi e contralateral à cirurgia. Consideramos visualmente os seguintes critérios de sinais de esclerose hipocampal (26):

- Redução do volume hipocampal – leve, moderado, grave;
- Alteração na estrutura interna do hipocampo;
- Alteração do sinal (hipersinal em T2 e FLAIR).

A partir desses critérios, cada paciente foi classificado em um dos seguintes grupos: atrofia hipocampal unilateral com hipocampo contralateral normal; atrofia hipocampal unilateral com sinais sutis de atrofia hipocampal contralateral; atrofia hipocampal bilateral assimétrica.

Atrofia e esclerose hipocampal são termos utilizados frequentemente como sinônimos. Entretanto, enquanto o termo atrofia hipocampal se refere à perda de volume, esclerose engloba a redução do volume, perda da citoarquitetura interna dos hipocampos, mudança no eixo e alteração de sinal (hipersinal nas sequências de TR longo).

As alterações sutis foram consideradas quando existia alteração de eixo ou formato do hipocampo, sem sinais evidentes de atrofia e hipersinal e portanto insuficientes para caracterizar como evidencia de esclerose hipocampal. (26)

Dados eletroencefalográficos

Aquisição dos EEG

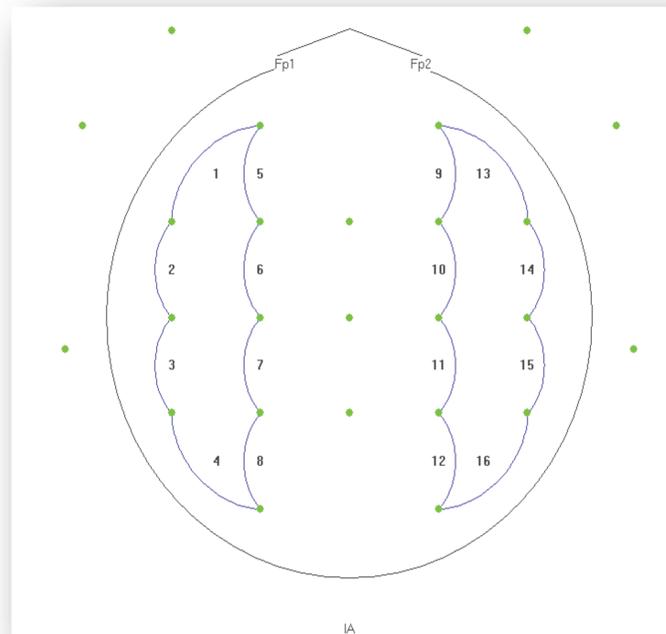
A aquisição dos EEGs ocorreu com aparelho digital Nihon-Kohden. Para tanto, 21 eletrodos de escalpo foram colocados de acordo com as normas do Sistema Internacional 10-20 (Fp1, F3, F7, C3, T1, T3, T5, P3, O1, Fp2, F4, F8, C4, T2, T4, T6, P4, O2, Fz, Cz, Pz), além de um eletrodo de eletrocardiograma (16). Os exames foram realizados sob vigília e a maioria também em sono espontâneo, com duração de 25 a 35 minutos. Foram utilizados os métodos de ativação de rotina do Serviço de Eletroencefalografia da UNICAMP, hiperventilação, com duração de um minuto, e estimulação fótica intermitente, nas frequências de 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31 e 33 Hz.

Revisão dos EEG

Revisamos os exames no formato digital em três montagens, a saber, uma bipolar longitudinal de 16 canais (dupla banana), uma bipolar longitudinal e transversal (temporal) de 15 canais e uma referencial com a média de 18 canais (Figuras 1 a 3). Ajustamos constante de tempo (filtro de baixa frequência) de 0,3 e filtro de alta frequência de 70Hz. Quando necessário durante a revisão de cada exame, acionamos o filtro de 60Hz.

Figura 1 – Montagem bipolar longitudinal

A



B

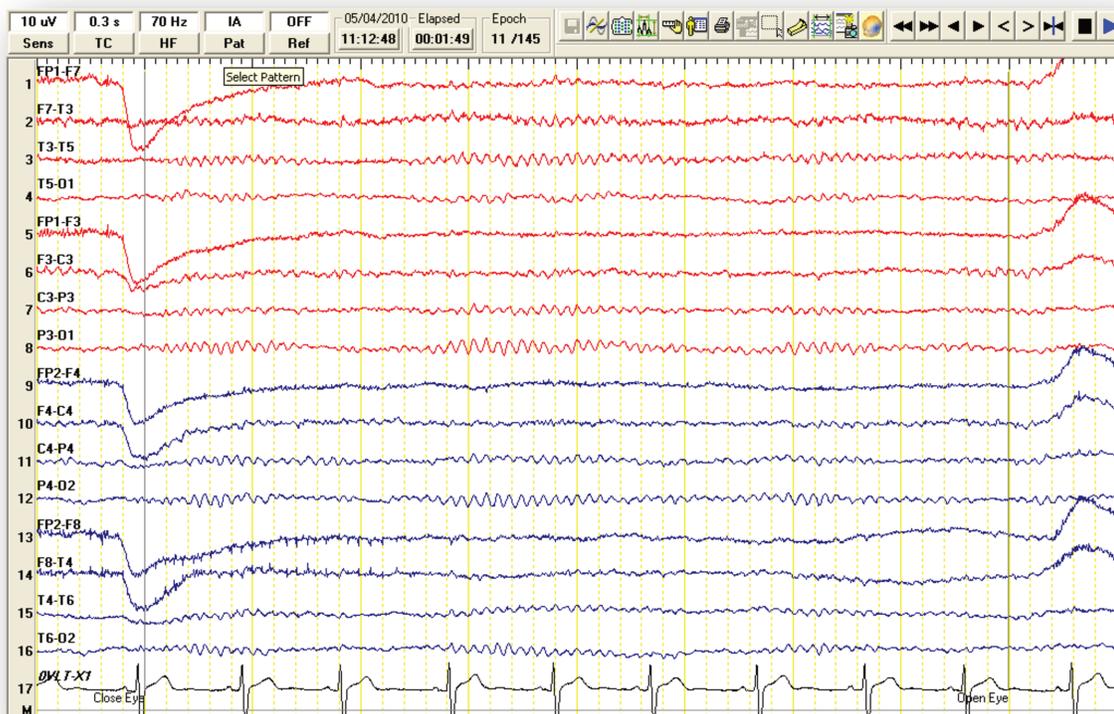
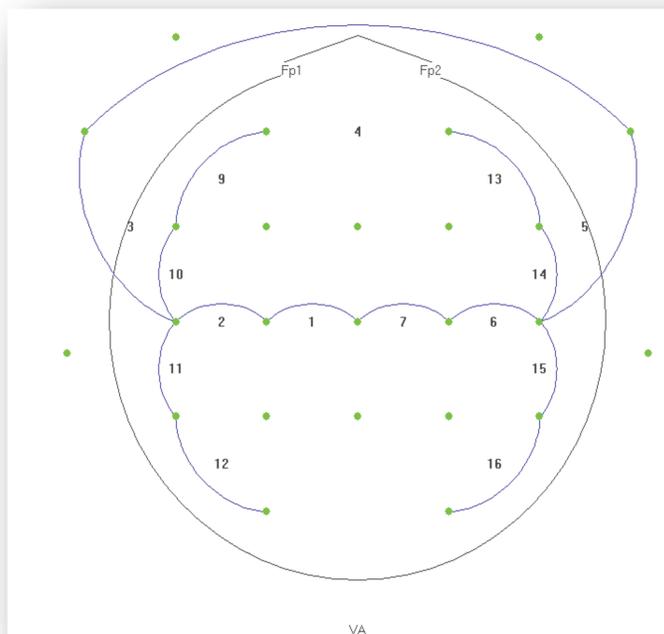


Figura 1. A: Montagem bipolar longitudinal (dupla banana). B: Exemplo de traçado de EEG na montagem bipolar longitudinal, com 16 canais de EEG e um canal de ECG.

Figura 2 – Montagem bipolar temporal

A



B

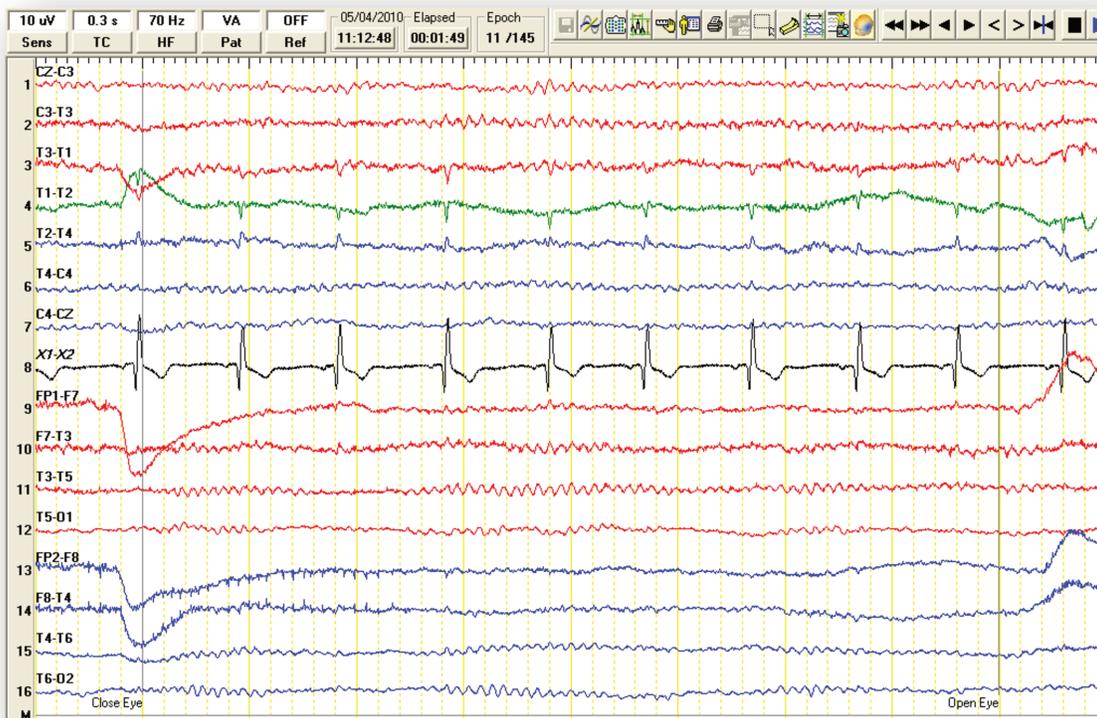
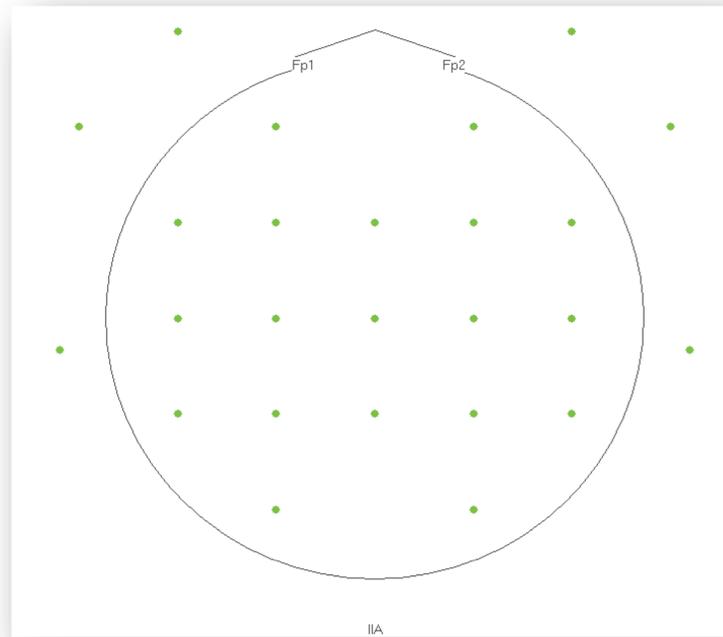


Figura 2. A: Montagem bipolar temporal. B: Exemplo de traçado de EEG na montagem bipolar temporal, com 15 canais de EEG e um canal de ECG.

Figura 3 – Montagem referencial

A



B

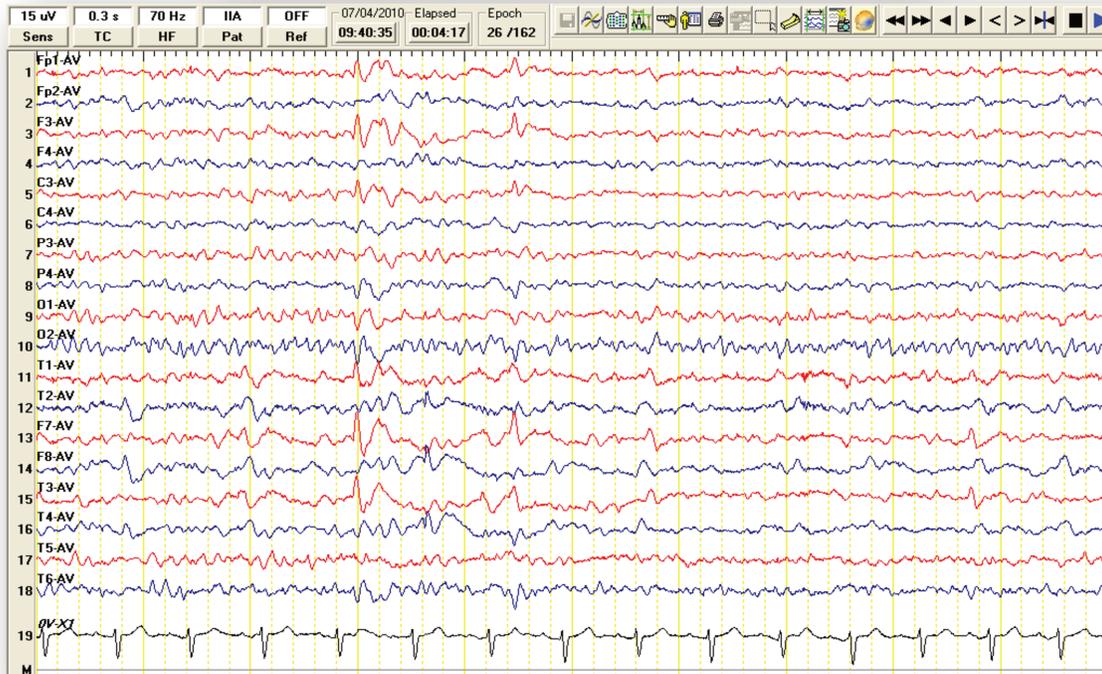


Figura 3. A: Montagem referencial com a média. B: Exemplo de traçado de 18 canais na montagem referencial com a média obtido durante investigação preoperatória de SCD, feminina, 22 anos, epilepsia de lobo temporal com atrofia hipocampal. Observam-se ondas agudas seguidas de ondas lentas, na região frontotemporal esquerda, máximas em F7.

Os arquivos disponíveis de EEG pré-operatório de rotina foram revisados buscando-se identificar a ocorrência de descargas epileptiformes interictais. Classificamos cada indivíduo quanto à ocorrência de atividade epileptiforme exclusivamente unilateral ou se bilateral.

Identificamos arquivos disponíveis de EEG pós-operatório de rotina. Todos os exames foram revisados, inclusive os traçados normais, para que se considerassem de fato ausentes os grafoelementos epileptiformes interictais.

Inicialmente, os EEGs pós-operatórios foram classificados como apresentando atividade epileptiforme ou não. Se em qualquer um dos EEGs de um dado indivíduo havia atividade epileptiforme, o paciente era classificado no grupo “presença de atividade epileptiforme”. Atividade epileptiforme foi considerada quando existia espículas ou espícula-onda lenta bem como ondas agudas que claramente se diferenciavam da atividade de base, conforme descrito por Gloor (11).

Quantificação da atividade epileptiforme interictal

Posteriormente, os indivíduos foram reclassificados a partir da frequência da atividade epileptiforme. Nos EEGs com presença de atividade epileptiforme interictal, esta foi quantificada manualmente. Selecionamos trechos de 15 minutos de cada exame (contínuos ou não) em vigília ou sonolência, razoavelmente livres de artefatos, para quantificação da atividade epileptiforme (grafoelementos

epileptiformes por 15 minutos). Ondas lentas não foram consideradas nesta análise. Foram excluídos da análise trechos com atividade ictal e período pós-ictal, além de trechos em sono NREM fases III e IV e sono REM.

Dados clínicos

Revisamos os prontuários médicos em busca de dados clínicos pré e pós-operatórios, informações a respeito da data da recorrência e padrão de ocorrência de crises durante seguimento pós-operatório de rotina no ambulatório de epilepsia.

Identificamos o período desde a cirurgia até a recorrência de crises ou até a última consulta (pacientes livres de crises) em meses. Como as crises que ocorrem no primeiro mês pós-operatório são com frequência sintomáticas, em geral relacionadas com o contexto cirúrgico e suas complicações imediatas, consideramos recorrência a ocorrência de crises a partir de 30 dias após a cirurgia.

A definição da etiologia se baseou no diagnóstico cirúrgico e/ou diagnóstico anátomo-patológico.

Classificação pós-operatória de Engel

Utilizamos a classificação de Engel para estratificar os indivíduos (7).

Classificação pós-operatória de Engel:

I. Livre de crises incapacitantes:

IA. Completamente livre de crises desde a cirurgia;

IB. Presença de crise parcial simples desde a cirurgia;

IC. Algumas crises incapacitantes após a cirurgia, mas totalmente livre de crises nos últimos dois anos;

ID. Crise convulsiva generalizada decorrente de abstinência de droga antiepiléptica.

II. Crises incapacitantes raras (“quase totalmente livre de crises”):

IIA. Inicialmente livre de crises, mas atualmente com crises raras;

IIB. Crises incapacitantes raras desde a cirurgia;

IIC. Crises incapacitantes desde a cirurgia, mas que se tornaram raras durante o período mínimo de dois anos;

IID. Somente crises noturnas.

III. Melhora (crises, funções cognitivas, qualidade de vida):

IIIA. Redução das crises;

IIIB. Períodos prolongados sem crises ate maiores do que a metade do tempo de seguimento, mas não inferiores a dois anos;

IV. Sem melhora:

IVA. Redução significativa das crises;

IVB. Nenhuma mudança;

IVC. Piora das crises.

Na primeira análise secundária, incluímos no grupo com evolução mais favorável os pacientes com Engel I, e no outro grupo, Engel II a IV. Nas demais análises secundárias, estratificamos os grupos a partir da recorrência de crises para viabilizar a elaboração das curvas de sobrevivência. Portanto, incluímos no grupo de evolução mais favorável os indivíduos classificados como Engel IA (livres de crise), e no outro grupo os demais indivíduos, que apresentaram em qualquer momento recorrência de crises.

Análise Estatística

Buscamos identificar associação entre as variáveis categóricas presença de atividade epileptiforme interictal e recorrência de crises, e entre atividade epileptiforme muito frequente e recorrência de crises através do teste de Fisher.

Construímos curvas de sobrevivência de cada grupo pelo método de Kaplan-Meier, considerando recorrência de crises como desfecho. Comparamos

as curvas dos grupos com presença e com ausência de atividade epileptiforme pelo método de Mantel. Após a quantificação, comparamos as curvas dos grupos pouco frequente e muito frequente pelo método de Tarone-Ware.

A escassez de trabalhos com essa metodologia dificulta a estimativa de poder estatístico e cálculo do tamanho da amostra. Qualquer tentativa seria artificial e arbitrária.

Análise Secundária I – Atrofia Hipocampal: RM Pré, EEG Pré e EEG Pós versus Classificação de Engel

Incluimos nesta subanálise pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial com atrofia hipocampal submetidos a cirurgia e seguidos no ambulatório de epilepsia do Hospital de Clínicas – UNICAMP. O tratamento foi indicado após avaliação abrangente que inclui exame clínico, EEG não invasivo, ressonância magnética de crânio e testes neuropsicológicos. Os EEGs pós-operatórios analisados foram realizados no mínimo seis meses após a cirurgia.

Após revisão dos arquivos de EEG pré e pós-operatórios, e de RM pré-operatória, analisamos as seguintes associações: ocorrência exclusivamente unilateral ou bilateral de atividade epileptiforme interictal nos EEG pré-operatórios com resultado cirúrgico (Classificação de Engel I, versus II a IV); presença de atividade epileptiforme interictal nos EEGs pós-operatórios e resultado cirúrgico (Classificação de Engel I, versus II a IV); e presença de alterações no hipocampo contralateral à análise visual com resultado cirúrgico (Classificação de Engel I,

versus II a IV). Utilizamos os testes de qui-quadrado ou Fisher, quando apropriado.

Análise Secundária II – Epilepsia de Lobo Temporal: EEG Pós versus Recorrência de Crises

Hipotetizamos que a presença de atividade epileptiforme no EEG pós-operatório estaria associada a resultado cirúrgico menos favorável. Desta forma, testamos associação entre presença de descargas epileptiformes interictais no EEG pós-operatório com a recorrência de crises durante seguimento clínico após o procedimento.

Ampliamos a amostra nesta análise secundária incluindo pacientes com epilepsia de lobo temporal associada atrofia hipocampal ou outros tipos de lesão. Os pacientes operados cujos arquivos de EEG pós-operatório não foram encontrados não foram incluídos nesta análise.

Identificamos os arquivos de EEGs pós-operatórios disponíveis. Revisamos os exames para identificar a presença de atividade epileptiforme interictal. Em seguida quantificamos essa atividade, conforme metodologia descrita acima.

Testamos associação entre presença de atividade epileptiforme com recorrência de crises através do teste de Fisher. Elaboramos curvas de sobrevivência pelo método de Kaplan-Meier para os grupos presença e ausência de atividade epileptiforme utilizando recorrência de crises como desfecho e fizemos comparação pelo método de Mantel.

Em seguida exploramos associação entre atividade epileptiforme interictal muito freqüente e resultado cirúrgico menos favorável (recorrência de crises). Estraticamos os grupos a partir da frequência média individual de descargas epileptiformes, a partir dos valores definidos (descrito na seção Quantificação da Atividade Epileptiforme Interictal): 10, 7 e 4 descargas em 15 minutos. Construimos curvas de sobrevivência pelo método de Kaplan-Meier utilizando o tempo ate recorrência de crises apos a cirurgia como desfecho. As curvas foram então comparadas pelo método de Mantel.

Análise Secundária III – Epilepsia de Lobo Temporal: EEG Pós como Preditor de Recorrência de Crises

Após demonstrar que o EEG pós-operatório com presença de atividade epileptiforme interictal maior ou igual a 4 descargas/15 minutos está associado a resultado cirúrgico menos favorável, buscamos demonstrar o papel dessa variável como preditor do resultado cirúrgico.

Para estudar o EEG pós-operatório como preditor, incluímos pacientes com epilepsia de lobo temporal com pelo menos um EEG pós-operatório realizado antes da recorrência de crises. Excluímos os indivíduos que não haviam realizado EEG pós-operatório antes da recorrência de crises.

Análise secundária IV – Atrofia Hipocampal: RM pré e EEG Pós versus

Recorrência de Crises

Voltamos a estudar amostra mais homogênea, exclusivamente com indivíduos com epilepsia de lobo temporal mesial com atrofia hipocampal. Utilizamos os dados obtidos através da análise visual das RM pré-operatórias e os resultados dos EEG pós-operatórios. Buscamos associação entre resultado cirúrgico e presença de descargas epileptiformes interictais no EEG pós-operatório através da comparação de curvas de sobrevivência.

Desta forma, selecionamos dentre os pacientes estudados nas análises secundárias II e III aqueles que apresentavam arquivos de RM pré-operatória e EEG pós-operatórios disponíveis. Excluimos da amostra de 129 indivíduos: 25 pacientes com outras etiologias (tumor, displasia cortical focal, outras malformações do desenvolvimento cortical, neurocisticercose, cavernoma), quatro pacientes com atrofia hipocampal cujos arquivos de RM pré-operatória não foram localizados, um com patologia restrita à amígdala (hipocampos normais) e um com atrofia hipocampal bilateral e simétrica.

Na análise visual dos exames de RM crânio pré-operatórios, denominamos (1) atrofia hipocampal unilateral com hipocampo contralateral normal, quando as características supracitadas do hipocampo contralateral à cirurgia estavam normais; (2) atrofia hipocampal unilateral com alterações sutis do hipocampo contralateral quando havia alteração leve do volume, conformação, ou sinal, porém sem caracterizar esclerose do hipocampo contralateral.

Analizamos a presença de associação entre alteração no hipocampo contralateral na ressonância pré-operatória e presença de atividade epileptiforme no EEG pós-operatório através no teste de Fisher.

Resultados

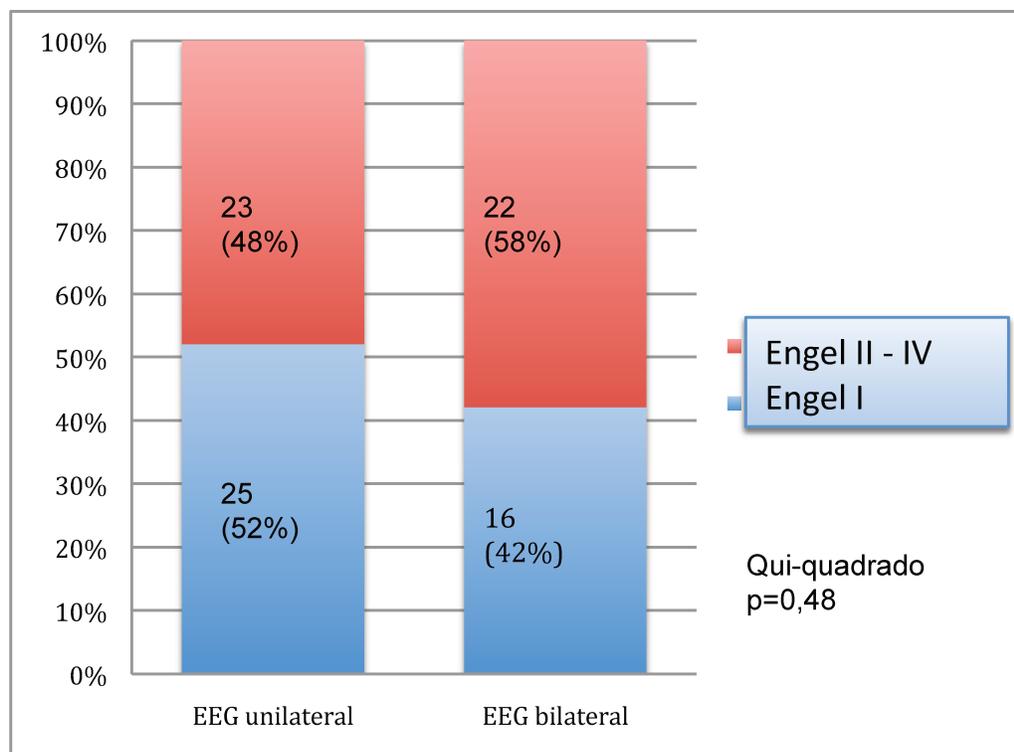
Resultados da Análise secundária I - Atrofia Hipocampal: RM Pré, EEG Pré e EEG Pós versus Classificação de Engel

Incluímos 86 indivíduos, com tempo de seguimento pós-operatório médio de 53 meses (de 6 a 144 meses, mediana 46 meses). Sessenta e nove pacientes foram submetidos a amigdaló-hipocampectomia, 17 cortico-amigdaló-hipocampectomia. Um indivíduo foi reoperado.

Estavam disponíveis para revisão 298 arquivos de EEGs pré-operatórios, com média de 4 por paciente (variação de 1 a 15 exames cada). Baseado na lateralização da atividade epileptiforme interictal dos EEGs de rotina, 48 pacientes (56%) foram considerados unilaterais (24 direita, 24 esquerda) e 38 (44%), bilaterais. Desses, 33 realizaram monitorização não-invasiva com vídeo-EEG, que demonstrou atividade epileptiforme ictal ipsilateral ao hipocampo afetado na RM.

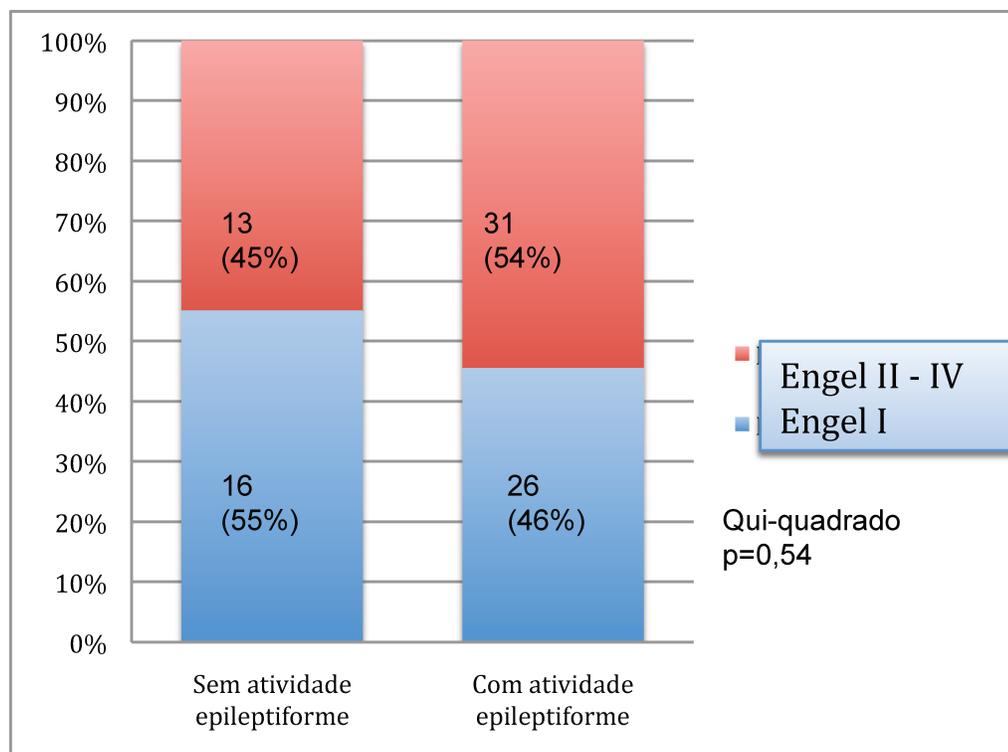
Do grupo de indivíduos com EEG pré-operatório unilateral, 52% (25 de 48) se encontrava livre de crises no último follow-up. Do grupo com EEG pré-operatório bilateral, 42% (16 de 38) estava livre de crises na última avaliação clínica. Não encontramos diferença significativa entre os grupos com atividade epileptiforme interictal unilateral e bilateral nos EEGs pré-operatórios quanto ao resultado cirúrgico (gráfico 1).

Gráfico 1 – EEG Pré-operatório e Engel



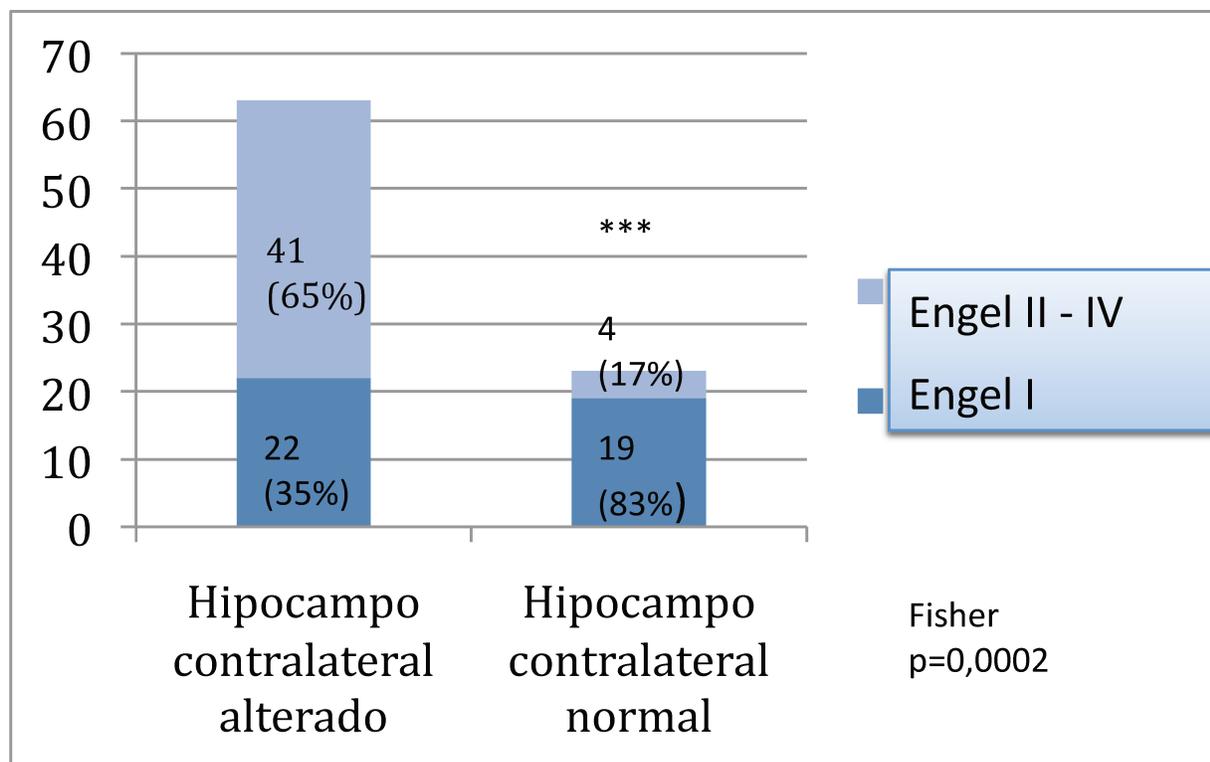
Total de 322 EEGs pós-operatórios foram revisados (1 a 11 exames por paciente; média de 4 e mediana de 3). Buscamos identificar presença de atividade epileptiforme interictal no registro de EEG pós-operatório de cada paciente. Em 57 pacientes (66%) houve ocorrência de grafoelemento epileptiforme em qualquer um dos exames pós-operatórios, enquanto em 29 (34%) a atividade epileptiforme estava ausente. Dentre os pacientes com presença de atividade epileptiforme interictal no EEG pós-operatório, 46% (26 de 57 indivíduos) estava livre de crises, enquanto 55% (16 de 29 indivíduos) estava livre de crises na última avaliação clínica. Não detectamos diferença entre os grupos (gráfico 2).

Gráfico 2 – EEG Pós-operatório e Engel



Analizamos RM pré-operatória (81 exames na técnica 2T e 5 no aparelho de 3T) de todos os indivíduos incluídos. Em 63 pacientes (73%), encontramos alterações sutis no hipocampo contralateral à cirurgia. Nos demais 23 indivíduos (27%), o hipocampo contralateral era normal à análise visual. No grupo com alterações sutis do hipocampo contralateral, 35% (22 de 63 indivíduos) estava livre de crises, enquanto no grupo com hipocampo contralateral normal, 83% (19 de 23 indivíduos). Ausência de alterações no hipocampo contralateral à análise visual da RM pré-operatória, mostrou forte associação com resultado cirúrgico favorável ($p=0,0002$, gráfico 3).

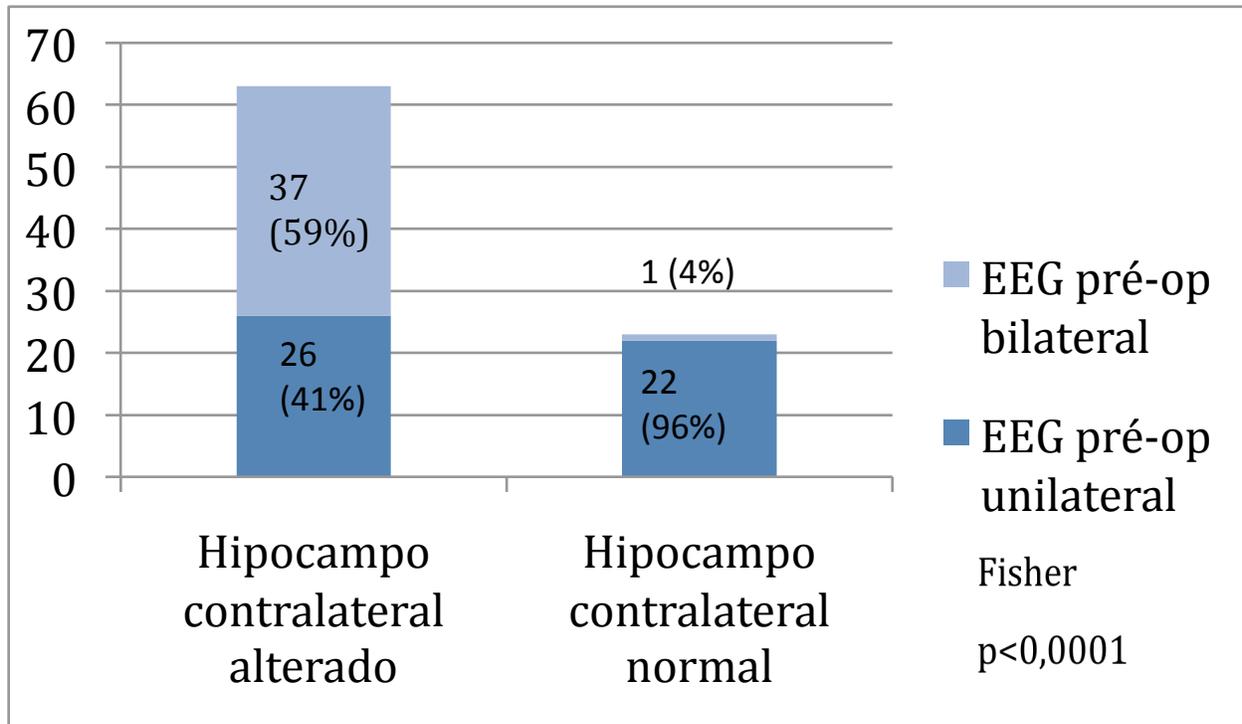
Gráfico 3 – Hipocampo Contralateral Alterado e Engel



A partir desse achado, optamos por uma análise complementar, buscando associação entre alterações sutis do hipocampo contralateral com EEG pré-operatório bilateral. No grupo com alterações sutis no hipocampo contralateral, 59% (26 de 63 indivíduos) apresentava atividade epileptiforme bilateralmente nos EEGs pré-operatórios, enquanto no grupo com hipocampo contralateral normal, apenas 4% (1 de 23 indivíduos) apresentava EEGs pré-operatórios com atividade epileptiforme interictal bilateral. Desta forma, encontramos forte associação entre atividade epileptiforme

bilateral nos EEGs pré-operatórios e presença de sinais sutis de esclerose hipocampal contralateral ($p < 0,0001$, gráfico 4).

Gráfico 4 – Hipocampo Contralateral Alterado e EEG Pré



Resultados da Análise secundária II – Epilepsia de Lobo Temporal: EEG Pós

versus Recorrência de crises:

Incluimos 114 pacientes com no mínimo três EEG pós-operatórios e 15 com dois exames, total de 129 pacientes e 372 EEGs (tabela 1).

O diagnóstico etiológico foi definido na cirurgia. Em 104 indivíduos, a etiologia foi esclerose/ atrofia hipocampal (80,6%), tumor em 11 (8,5%), displasia cortical focal em cinco (3,9%), cavernoma em quatro (3,1%), outras malformações do desenvolvimento cortical em três (2,3%), insulto vascular perinatal em um (0,78%) e neurocisticercose em um indivíduo(0,78%).

A comparação dos grupos com presença e ausência de atividade epileptiforme interictal pelo teste de Fisher não demonstrou diferença (gráfico 5).

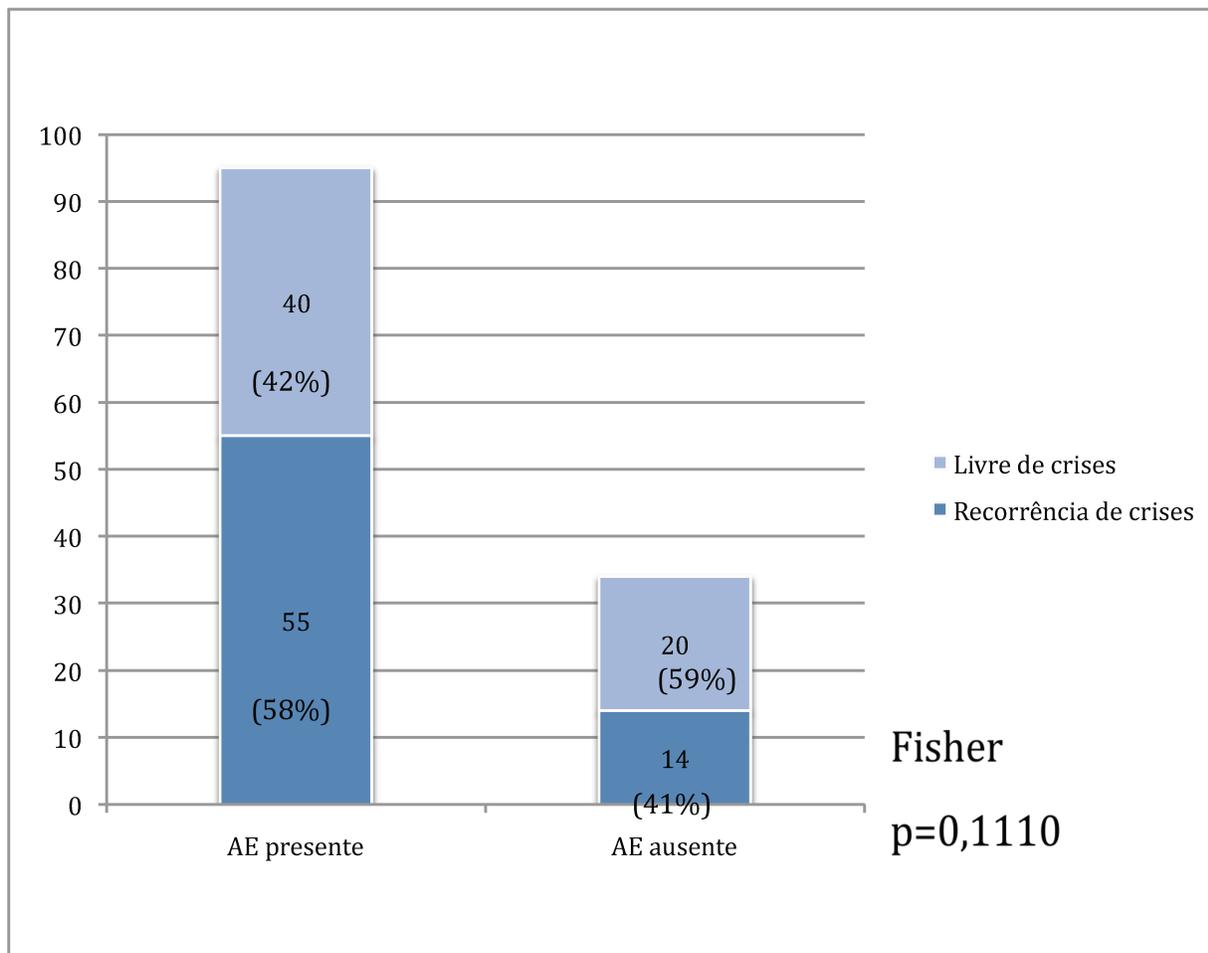
Tabela 1: Dados demográficos dos pacientes com epilepsia de lobo temporal.

Indivíduo	Idade à Cirurgia (anos)	Sexo	Lado da Cirurgia	Etiologia	Engel	Seguimento Pós-operatório
1	35	F	E	AH	IVA	14 anos 4 meses
2	32	F	E	AH	IA	13 anos
3	34	F	E	AH	IVB	7 anos 3 meses
4	34	M	D	AH	IIA	12 anos
5	31	M	D	AH	IIA	10 anos 4 meses
6	38	F	D	AH	IVA	10 anos 8 meses
7	41	F	D	AH	IA	10 anos 3 meses
8	20	M	E	AH	ID	10 anos
9	32	F	E	AH	IA	9 anos 11 meses
10	30	M	E	AH	IIA	9 anos 6 meses
11	38	F	D	AH	IIIA	9 anos
12	21	F	D	MFDC	IA	7 anos 11 meses
13	43	M	D	AH	IIB	8 anos 1 mes
14	33	F	E	AH	IB	7 anos
15	17	F	E	AH	IA	6 anos 5 meses
16	34	F	E	AH	IA	7 anos 3 meses
17	32	F	D	Tumor	IB	6 anos
18	45	F	E	AH	IC	7 anos 5 meses
19	23	F	D	MFDC	IIIA	7 anos 6 meses
20	26	F	D	AH	IA	7 anos
21	49	F	D	AH	IA	7 anos 5 meses
22	26	M	D	AH	IA	7 anos
23	33	F	E	AH	ID	7 anos 8 meses
24	46	M	E	AH	IC	6 anos 9 meses
25	23	M	D	AH	IA	7 anos
26	24	F	D	DCF	IIIA	6 anos 10 meses
27	24	M	E	AH	ID	7 anos 2 meses
28	33	F	D	DCF	IC	6 anos 10 meses
29	45	F	E	AH	ID	6 anos 6 meses
30	49	F	D	AH	IA	6 anos 8 meses
31	39	F	D	AH	IA	3 anos 10 meses
32	38	F	E	AH	IC	6 anos 5 meses
33	16	M	E	AH	IIA	6 anos 10 meses
34	18	F	E	AH	IA	6 anos 7 meses
35	31	M	E	AH	IA	5 anos
36	22	M	D	Tumor	IA	5 anos 9 meses
37	29	F	E	Tumor	IA	6 anos 3 meses
38	48	F	E	AH	IIB	6 anos, 3 meses
39	38	M	E	AH	IB	6 anos 1 mes
40	33	F	D	AH	IC	6 anos
41	45	F	E	AH	IA	6 anos 2 meses
42	17	F	D	AH	IA	4 anos 9 meses
43	40	M	D	Neurocisticercose	ID	5 anos
44	43	F	D	Cavernoma	IIIA	6 anos
45	34	M	D	Tumor	IA	1 ano 7 meses
46	18	F	E	AH	IVA	5 anos
47	15	M	D	Tumor	IA	5 anos 4 meses

48	35	M	E	AH	IC	5 anos 7 meses
49	15	F	D	AH	IA	5 anos 2 meses
50	36	M	E	AH	IB	5 anos 5 meses
51	20	M	D	AH	IC	4 anos 11 meses
52	25	M	E	Cavernoma	IA	7 anos 3 meses
53	45	M	D	AH	IC	4 anos 4 meses
54	39	F	D	AH	IA	5 anos 1 mes
55	37	F	E	AH	IA	2 anos
56	37	M	D	AH	IC	4 anos 9 meses
57	14	M	D	AH	IA	4 anos 8 meses
58	48	M	D	AH	IA	4 anos
59	32	M	E	AH	IA	4 anos 9 meses
60	19	F	E	Tumor	IIB	4 anos 4 meses
61	43	F	E	AH	IC	4 anos 9 meses
62	44	F	D	AH	IWA	4 anos
63	33	F	D	AH	IIIA	3 anos 7 meses
64	35	M	D	AH	ID	3 anos 10 meses
65	37	M	E	Tumor	IA	1 ano 5 meses
66	59	M	E	AH	IA	3 anos 8 meses
67	39	F	D	AH	IA	3 anos 6 meses
68	40	F	E	AH	IIIA	3 anos 5 meses
69	50	M	D	AH	IIIA	3 anos 4 meses
70	22	M	D	AH	IIIA	3 anos 8 meses
71	54	M	D	AH	IIA	3 anos 6 meses
72	50	F	D	DCF	IA	3 anos 4 meses
73	27	M	E	Tumor	IIIB	5 anos
74	28	F	D	AH	IIIA	3 anos 3 meses
75	14	M	D	DCF	IIIA	4 anos 1 mes
76	15	M	D	AH	IA	2 anos 10 meses
77	15	M	D	AH	IA	2 anos 7 meses
78	26	M	E	DCF	IA	3 anos
79	17	F	E	AH	IA	3 anos 1 mes
80	38	F	E	AH	IA	2 anos 4 meses
81	48	F	E	AH	IA	2 anos 4 meses
82	38	F	D	AH	IC	2 anos
83	48	M	E	AH	IIA	2 anos
84	42	F	E	AH	IWA	1 ano 7 meses
85	54	M	D	Cavernoma	IA	2 anos 4 meses
86	38	F	D	AH	ID	2 anos 8 meses
87	41	M	E	AH	IIIB	2 anos 5 meses
88	49	F	D	AH	IA	2 ano 6 meses
89	35	M	D	AH	IA	2 anos
90	23	F	D	AH	IIIC	2 anos 4 meses
91	45	F	E	AH	IA	2 anos
92	39	F	E	AH	IIIA	1 ano 7 meses
93	32	F	E	AH	IA	1 ano 11 meses
94	24	F	E	AH	IA	1 ano 10 meses
95	42	M	E	AH	IC	1 ano 9 meses
96	29	F	E	AH	IB	1 ano 10 meses
97	23	F	D	AH	IA	1 ano 8 meses
98	27	F	E	Tumor	IWA	1 ano 10 meses

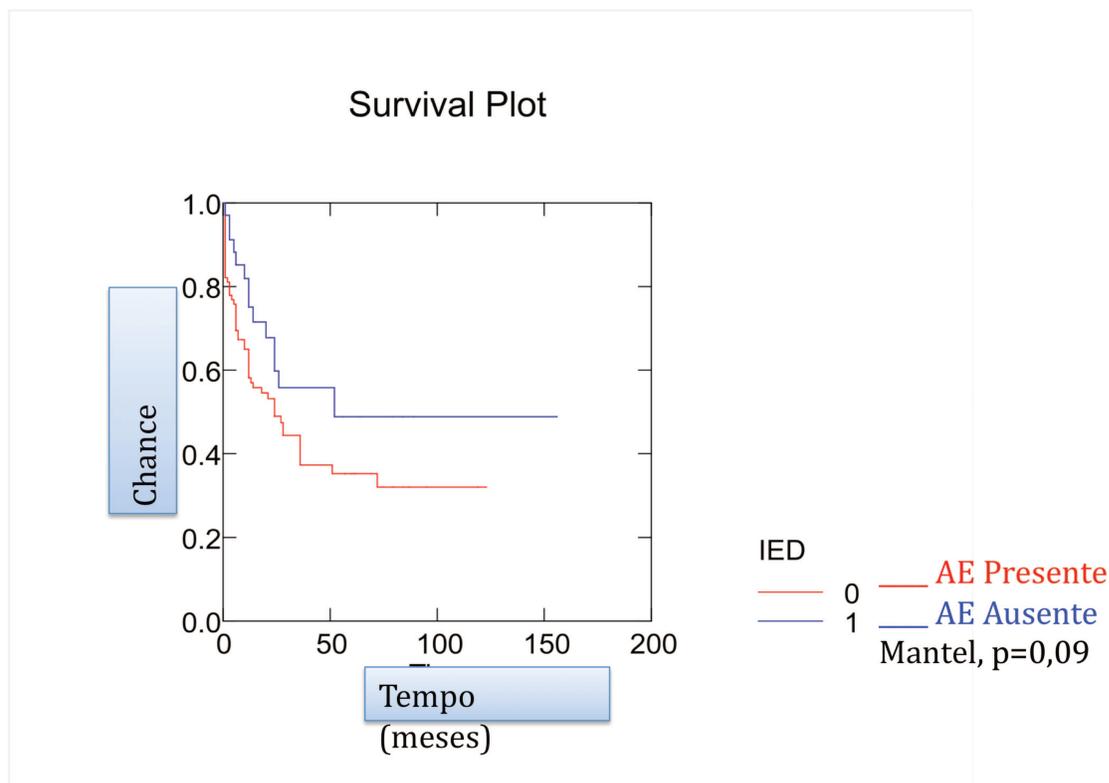
99	35	F	D	AH	IA	10 meses
100	42	F	D	AH	IA	1 ano 2 meses
101	41	M	E	Cavernoma	IB	1 ano 7 meses
102	50	M	D	AH	IA	1 ano
103	48	F	D	AH	IA	1 ano 5 meses
104	43	F	D	AH	IC	1 ano 7 meses
105	45	M	D	AH	IVA	1 ano 4 meses
106	55	M	D	AH	IIIA	1 ano
107	29	M	E	Vascular	IIIA	1 ano 5 meses
108	43	F	E	AH	IA	1 ano 4 meses
109	39	F	D	AH	IVB	1 ano 2 meses
110	32	F	D	AH	IVA	1 ano 4 meses
111	38	F	E	AH	IC	1 ano 3 meses
112	50	F	D	AH	IB	1 ano 1 mes
113	46	F	D	AH	IA	6 meses
114	54	F	E	AH	IA	1 ano
115	36	M	E	AH	IA	9 meses
116	41	M	D	AH	IVB	8 meses
117	32	F	E	AH	IA	1 ano 4 meses
118	34	M	D	AH	IA	9 meses
119	32	F	E	AH	IA	6 meses
120	38	F	E	AH	IA	7 meses
121	30	M	E	Tumor	IB	4 meses
122	57	M	E	AH	IA	7 meses
123	47	M	E	AH	IA	6 meses
124	45	F	D	AH	IA	5 meses
125	37	F	D	Tumor	IA	6 meses
126	50	M	D	AH	IA	1 ano 3 meses
127	14	M	E	AH	IA	5 meses
128	56	M	E	AH	IIC	2 meses
129	57	F	D	AH	IA	1 ano 10 meses

Gráfico 5 – EEG Pós e Recorrência de Crises



As curvas de sobrevivência considerando recorrência de crises como desfecho e agrupando os indivíduos a partir da presença ou ausência de atividade epileptiforme não foram significativamente diferentes ($p=0,09$). Entretanto, observamos uma tendência evolução menos favorável no grupo com presença de AE no EEG pós-operatório (gráfico 6).

Gráfico 6 – Curva de Sobrevivência – Atividade Epileptiforme Presente no EEG Pós-operatório



Após quantificação de cada exame em descargas / 15min, obtivemos a média e mediana de cada paciente (tabela 2). A partir dos valores individuais, obtivemos a média e mediana total. A partir das médias de cada paciente, encontramos o valor médio 7 e o valor mediano 1. E a partir das medianas, encontramos o valor médio de 10,491 e mediano de 1,333.

Trabalhamos com três valores de corte para estratificar os indivíduos no grupo com atividade epileptiforme pouco frequente ou muito frequente: 10 (média das medianas individuais), 7 (média das médias individuais) e 4 (valor exploratório).

Denominamos pouco frequente o grupo de indivíduos cuja frequência média de descargas epileptiformes interictais em 15 minutos fosse menor que 10, e muito frequente o grupo com frequência média individual maior ou igual a 10 descargas / 15 minutos.

As curvas de sobrevivência dos grupos pouco (< 10 descargas em 15 minutos) e muito freqüente (> ou = 10 descargas em 15 minutos) foram diferentes ($p=0,005$; gráfico 7).

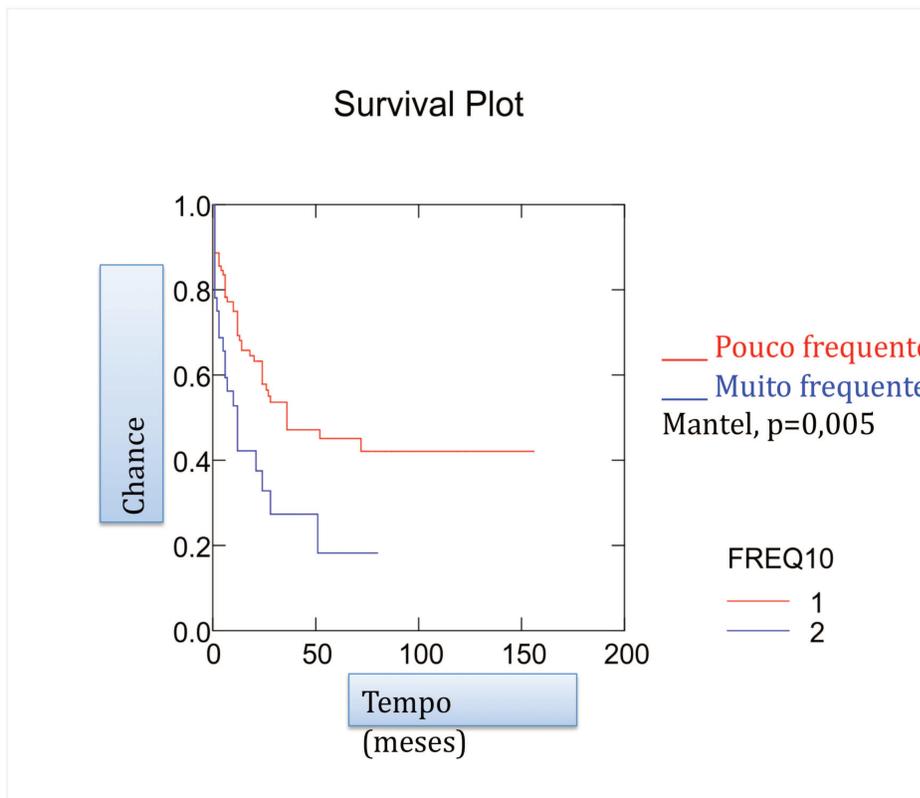
Tabela 2: Quantificação da Atividade epileptiforme

Indivíduo	EEG 1	EEG 2	EEG 3	EEG mediana	EEG media
1	4	12	1	4	5.667
2	123	2	0	2	41.667
3	10	0	1	1	3.667
4	1	0	0	0	0.333
5	0	1	0	0	0.333
6	3	2	6	3	3.667
7	18	20	1	18	13.000
8	0	0	0	0	0.000
9	2	1	0	1	1.000
10	9	3	1	3	4.333
11	4	1	0	1	1.667
12	119	26	4	26	49.667
13	0	3	2	2	1.667
14	0	0	0	0	0.000
15	6	4	5	5	5.000
16	0	4		2	2.000
17	24	20	0	20	14.667
18	0	0	0	0	0.000
19	58	172	80	80	103.333
20	0	0	2	0	0.667
21	0	0	0	0	0.000
22	26	15	23	23	21.333
23	1	0	0	0	0.333
24	6	0	2	2	2.667
25	0	0	0	0	0.000
26	188	123	7	123	106.000
27	1	14	8	8	7.667
28	2	7	13	7	7.333
29	0	0	0	0	0.000
30	12	18	5	12	11.667
31	4	2	2	2	2.667
32	0	0	0	0	0.000
33	2	13	36	13	17.000
34	27	12	1	12	13.333
35	5	0		3	2.500
36	5	4		5	4.500
37	41	14	23	23	26.000
38	0	0	0	0	0.000
39	2	12	40	12	18.000
40	3	12	15	12	10.000
41	10	25	7	10	14.000
42	7	0	0	0	2.333
43	0	0		0	0.000
44	0	1	1	1	0.667
45	21	83	67	67	57.000
46	28	35	17	28	26.667
47	24	17	19	19	20.000

48	4	50	102	50	52.000
49	0	1		1	0.500
50	0	1	0	0	0.333
51	0	0	0	0	0.000
52	0	0	0	0	0.000
53	3	0	0	0	1.000
54	7	0	1	1	2.667
55	0	1	0	0	0.333
56	0	0		0	0.000
57	1	1	2	1	1.333
58	18	0	2	2	6.667
59	4	2	0	2	2.000
60	0	7	0	0	2.333
61	0	0	0	0	0.000
62	0	0	0	0	0.000
63	2	0	1	1	1.000
64	0	0	0	0	0.000
65	2	1	0	1	1.000
66	0	1	0	0	0.333
67	22	26	0	22	16.000
68	0	0	0	0	0.000
69	0	0	0	0	0.000
70	0	0	0	0	0.000
71	0	0	42	0	14.000
72	0	0	1	0	0.333
73	0	0	0	0	0.000
74	0	0	15	0	5.000
75	13	43	3	13	19.667
76	8	11	19	11	12.667
77	2	4	7	4	4.333
78	1	0	0	0	0.333
79	0	0	0	0	0.000
80	0	0	0	0	0.000
81	4	4		4	4.000
82	2	0	0	0	0.667
83	0	0	4	0	1.333
84	65	1	1	1	22.333
85	3	2		3	2.500
86	2	34	366	34	134.000
87	5	2	2	2	3.000
88	0	0	0	0	0.000
89	1	0	0	0	0.333
90	0	0		0	0.000
91	0	3	44	3	15.667
92	28	151	96	96	91.667
93	0	0		0	0.000
94	0	0	0	0	0.000
95	0	0	0	0	0.000
96	0	0	0	0	0.000
97	1	0	0	0	0.333
98	0	0		0	0.000

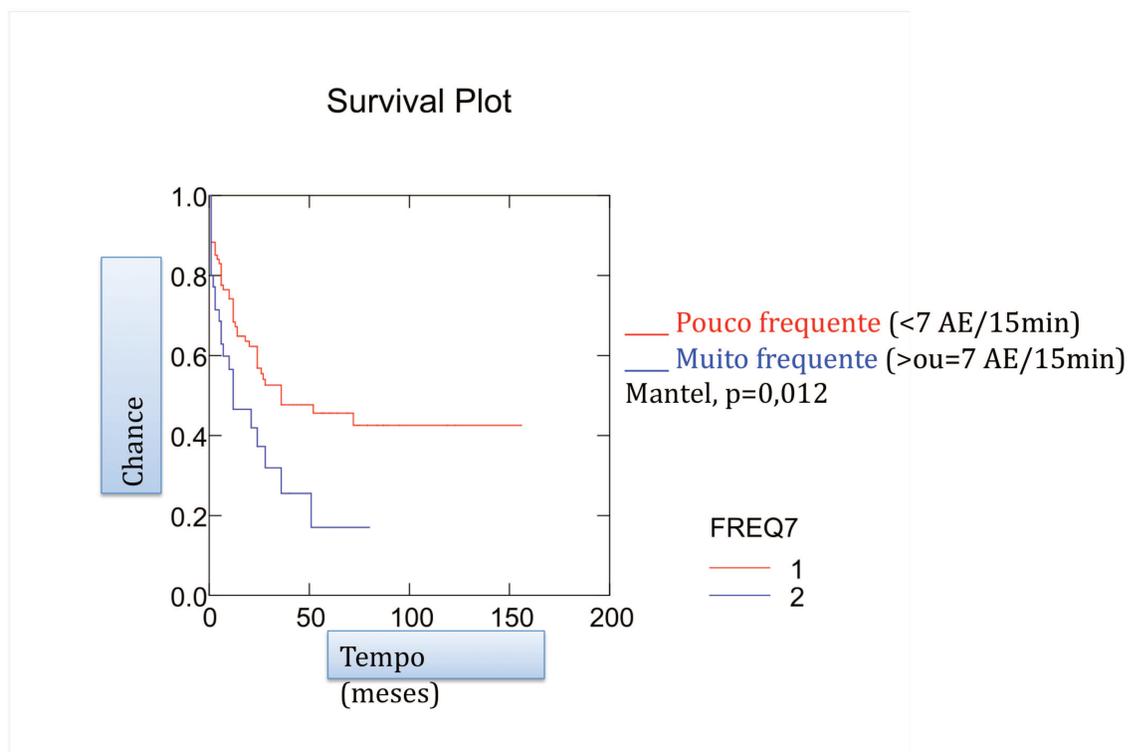
99	20	4	1	4	8.333
100	1	0	0	0	0.333
101	0	0	1	0	0.333
102	4	5	1	4	3.333
103	1	0		1	0.500
104	0	2	0	0	0.667
105	5	1	0	1	2.000
106	3	0	0	0	1.000
107	0	2	12	2	4.667
108	0	0	0	0	0.000
109	0	0	36	0	12.000
110	0	0	0	0	0.000
111	1	65		33	33.000
112	1	1	1	1	1.000
113	392	46	51	51	163.000
114	0	0	0	0	0.000
115	2	1	0	1	1.000
116	0	0	0	0	0.000
117	9	45	20	20	24.667
118	3	6	2	3	3.667
119	0	78	0	0	26.000
120	0	1	1	1	0.667
121	0	1		1	0.500
122	0	1	6	1	2.333
123	0	0	0	0	0.000
124	12	12	7	12	10.333
125	0	2	0	0	0.667
126	0	1	0	0	0.333
127	7	2	0	2	3.000
128	8	7	4	7	6.333
129	0	0	0	0	0.000

Gráfico 7 – Curva de Sobrevivência – Atividade Epileptiforme em Frequência > 10 Descargas em 15 minutos



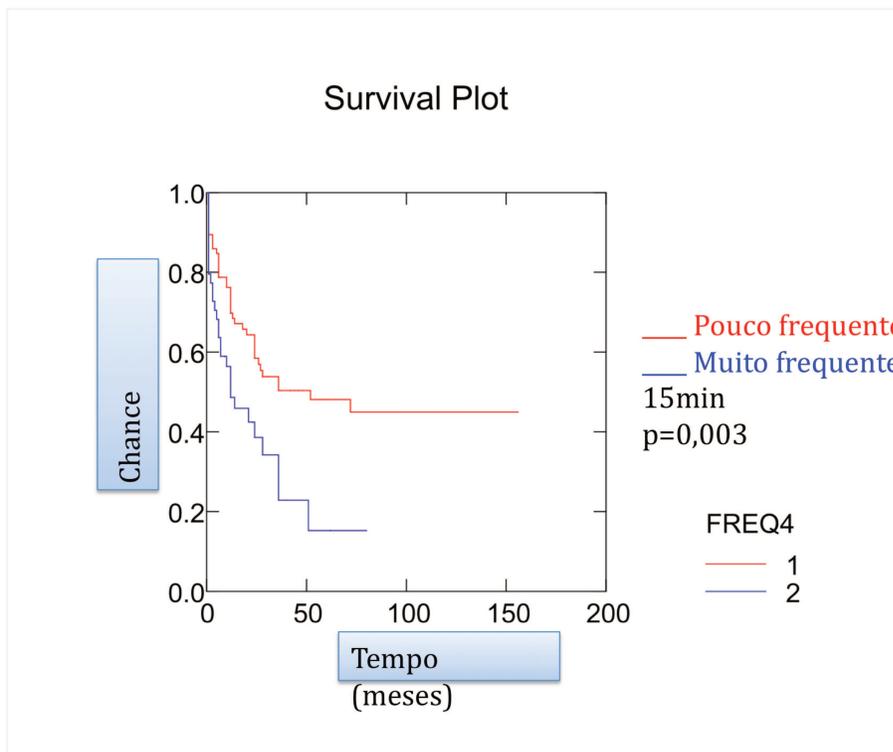
Em seguida, estratificamos os grupos com cutoff em 7 (média das médias). Denominamos pouco frequente o grupo de indivíduos com frequência de descargas média individual menor que 7 em 15 minutos e muito frequente o grupo com frequência média individual maior ou igual a 7 descargas em 15 minutos. As curvas de sobrevivências dos dois grupos foram diferentes ($p=0,012$; quadro 8).

Gráfico 8 – Curva de Sobrevivência – Atividade Epileptiforme em Frequência > 7 descargas em 15 minutos



Exploramos ainda um valor de cutoff mais baixo. Indivíduos com frequência média menor que 4 descargas em 15 minutos pertenceram ao grupo pouco frequente e indivíduos com frequência média maior ou igual a 4 descargas em 15 minutos pertenceram ao grupo muito frequente. Novamente, houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,003$; gráfico 9).

Gráfico 9 – Curva de Sobrevivência – Atividade Epileptiforme em Frequência > 4 descargas em 15 minutos



Resultados da Análise Secundária III – Epilepsia de Lobo Temporal: EEG

Pós como Preditor de Recorrência de Crises

Da amostra estudada na subanálise anterior, 62 indivíduos não apresentavam arquivos disponíveis de EEG pós-operatório registrado antes da recorrência de crises e foram excluídos. Incluímos 67 pacientes com epilepsia de lobo temporal com pelo menos um EEG pós-operatório realizado antes da recorrência de crises. Trinta indivíduos (45%) tinham três exames; 21 indivíduos (31%), dois EEGs; e 16 (24%), apenas um arquivo disponível para revisão.

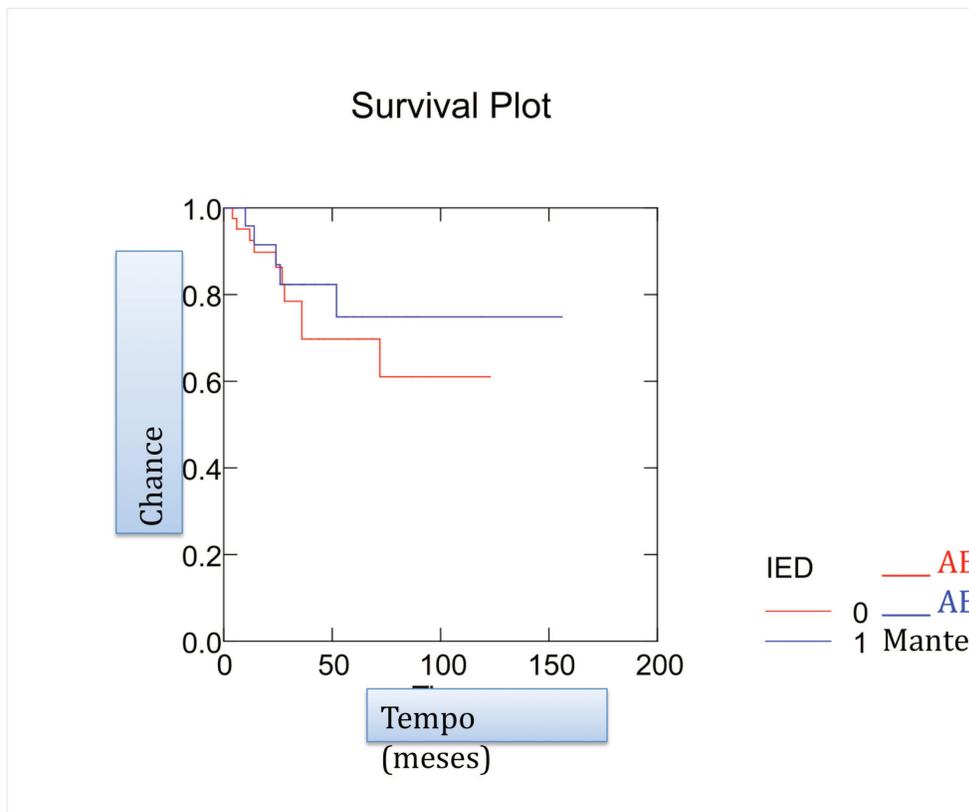
O diagnóstico etiológico definido após a cirurgia foi esclerose hipocampal em 56 indivíduos (83,5%), tumor em seis (9,0%), displasia cortical focal em dois (3,0%), outro tipo de malformação do desenvolvimento cortical em dois (3,0%) e cavernoma em um (1,5%) paciente.

Quarenta e um indivíduos (61%) tinham presença de atividade epileptiforme interictal em pelo menos um EEG pós-operatório, enquanto 26 (39%) tinham atividade epileptiforme ausente.

Do grupo com presença de atividade epileptiforme, 76% (31 de 41 pacientes) se encontrava livre de crises desde a cirurgia, enquanto 81% dos indivíduos com ausência de descargas epileptiformes (21 de 26 pacientes) se encontrava livre de crises no último follow-up. Não houve diferença significativa entre as curvas de sobrevivência dos grupos analisados. Entretanto já observamos uma tendência de

evolução menos favorável no longo prazo no grupo de indivíduos com presença de descargas epileptiformes interictais no EEG pós-operatório (gráfico 10).

Gráfico 10 – Curva de Sobrevivência – Atividade Epileptiforme como Preditor de Recorrência de Crises



Construímos curvas de sobrevivência comparativas entre os grupos considerando a frequência da atividade epileptiforme com os mesmos pontos de corte e não encontramos significância estatística entre os grupos (gráficos 11 a 13).

Gráfico 11 – Curva de Sobrevivência – Atividade Epileptiforme Frequência > 10 descargas em 15 minutos como Preditor de Recorrência de Crises

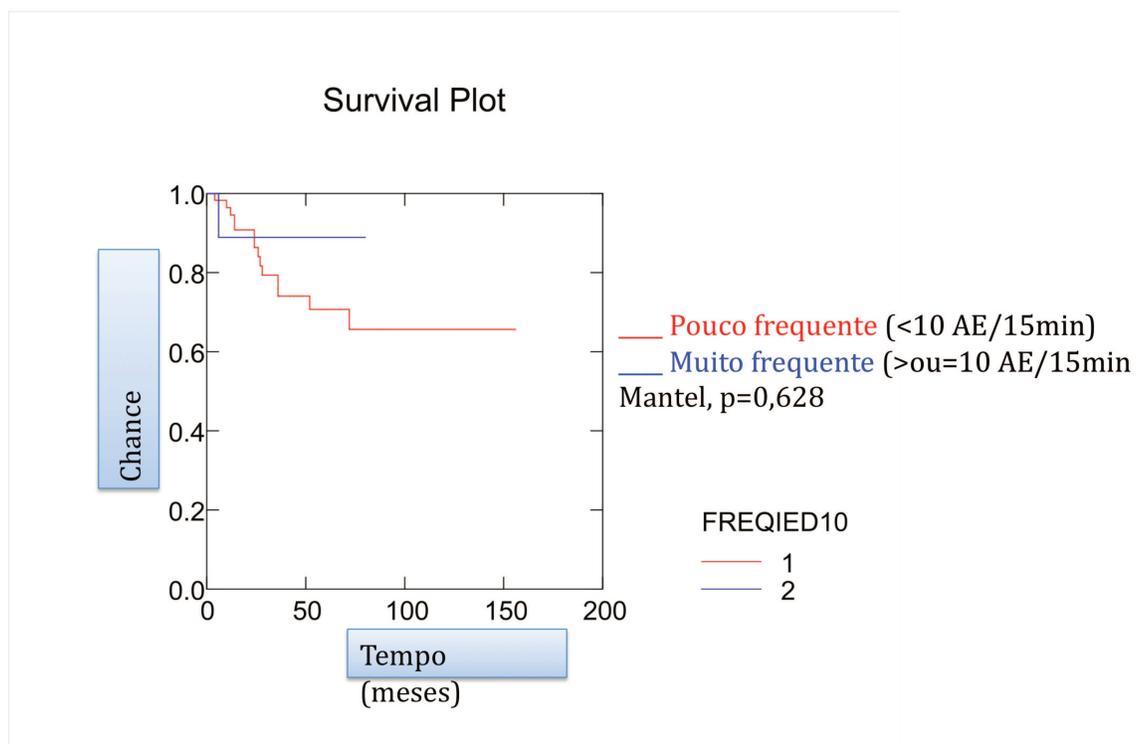


Gráfico 12 – Curva de Sobrevivência – Atividade Epileptiforme Frequência > 7 descargas em 15 minutos como Preditor de Recorrência de Crises

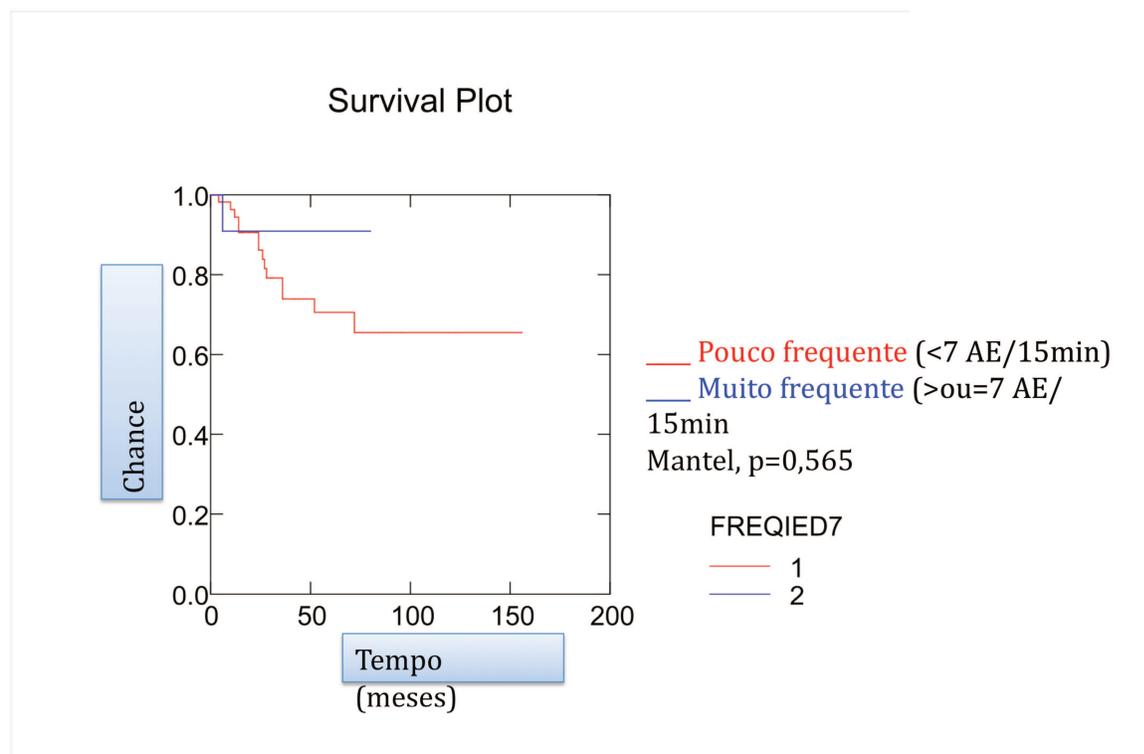
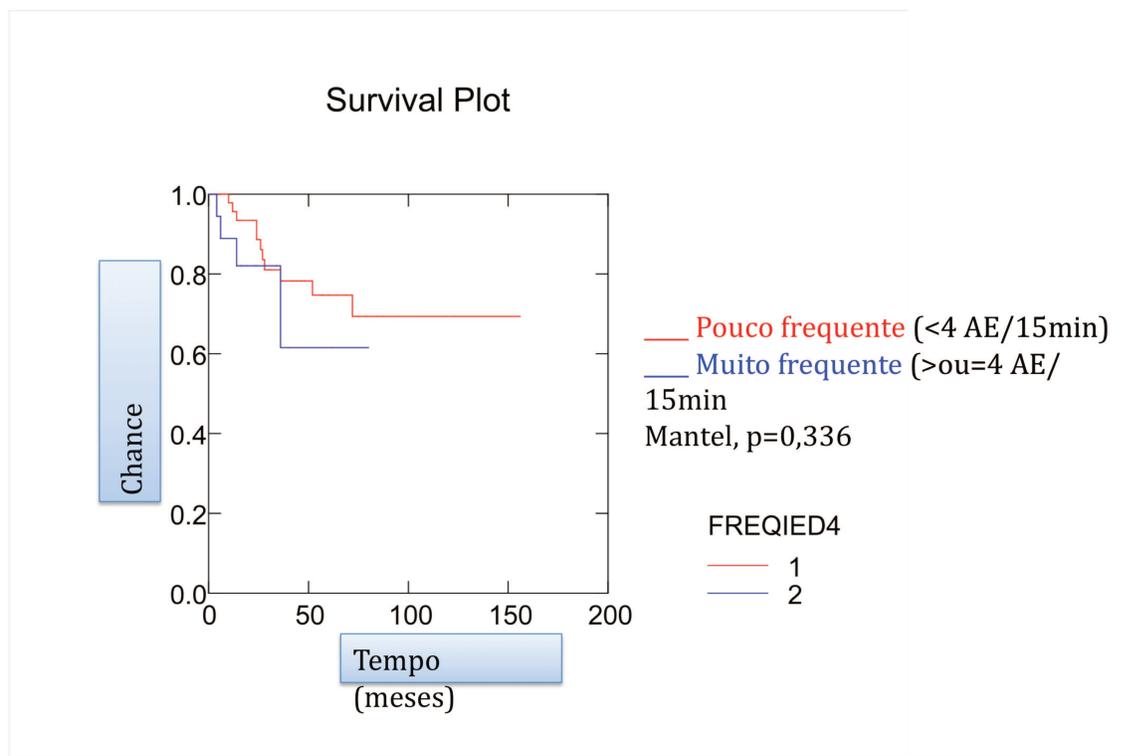


Gráfico 13 – Curva de Sobrevivência – Atividade Epileptiforme Frequência > 4 descargas em 15 minutos como Preditor de Recorrência de Crises



Resultados da Análise Secundária IV – Atrofia Hipocampal: RM Pré versus

EEG Pós

Os 98 pacientes estudados apresentavam à análise visual da RM pré-operatória hipocampos assimétricos; 33 apresentavam sinais de atrofia hipocampal unilateral e 65 apresentavam clara assimetria de hipocampos, com sinais no mínimo sutis de atrofia hipocampal contralateral.

Analizamos a presença de alterações no hipocampo contralateral na análise visual da ressonância pré-operatória com a recorrência de crises os EEGs pós-operatórios de cada indivíduo pelo método de Fisher. Não houve associação significativa entre sinais sutis no hipocampo contralateral e a presença de atividade epileptiforme no EEG pós-operatório (Gráficos 14 a 17).

Gráfico 14 – Sinais Sutis no Hipocampo Contralateral EEG Pós Alterado

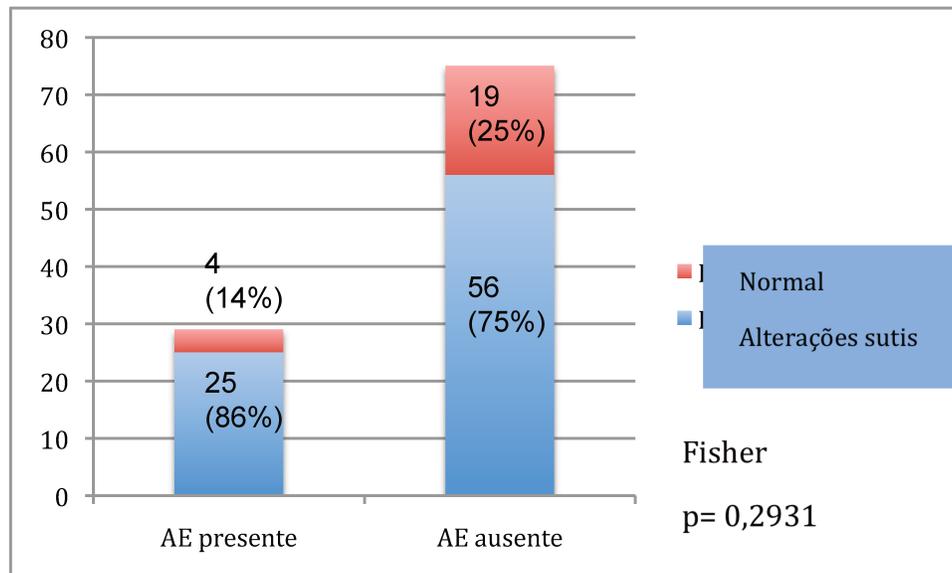


Gráfico 15 – Sinais Sutis no Hipocampo Contralateral EEG Pós com AE frequência maior ou igual a 10 descargas em 15 minutos

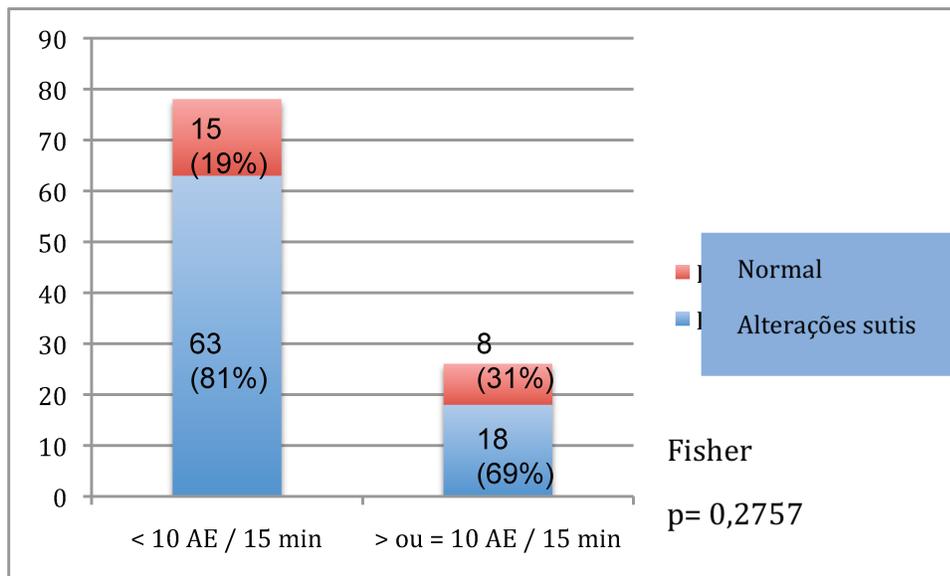


Gráfico 16 – Sinais Sutis no Hipocampo Contralateral EEG Pós com AE frequência maior ou igual a 7 descargas em 15 minutos

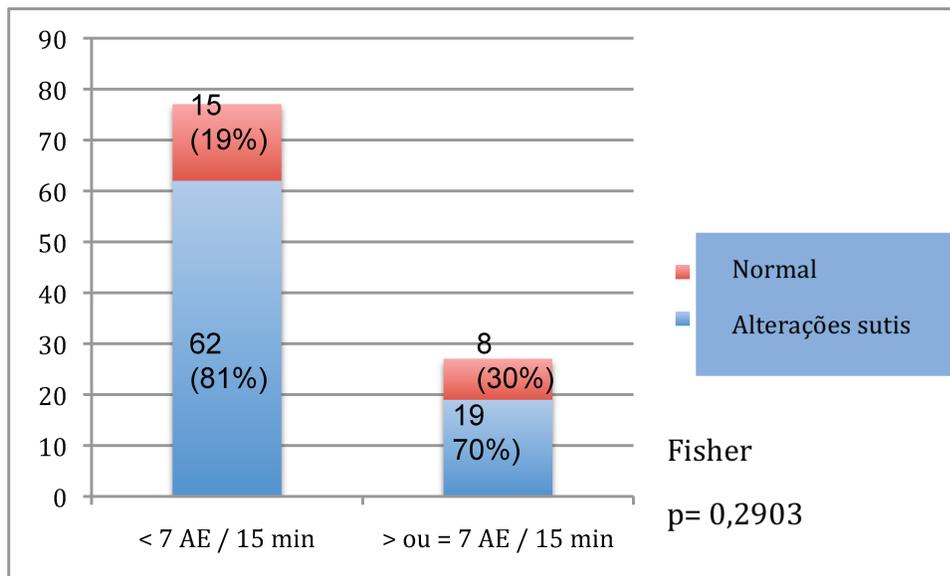
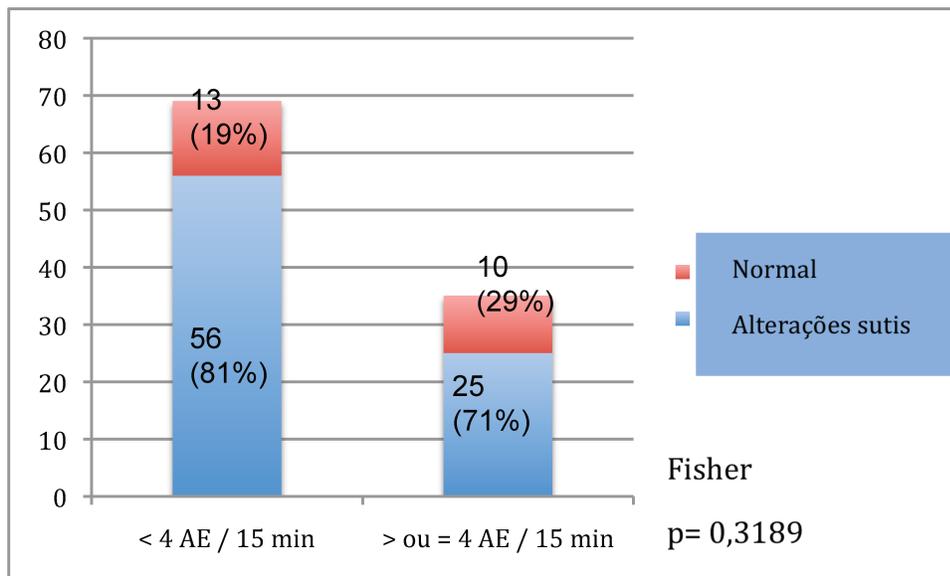


Gráfico 17 – Sinais Sutis no Hipocampo Contralateral EEG Pós com AE frequência maior ou igual a 4 descargas em 15 minutos



Discussão

Discussão:

Papel do EEG no pós-operatório de pacientes com ELT

O EEG é exame complementar essencial no diagnóstico de epilepsia, essencialmente para classificar as crises como de início generalizado primário ou focal; e ainda para localizar o foco epileptogênico. Ele é ainda muito usado nas epilepsias refratárias, tanto na investigação para indicação de cirurgia, quanto no seguimento pós-operatório. Entretanto, a literatura não é clara quanto ao seu significado no prognóstico cirúrgico (1, 17). Há necessidade de dados mais objetivos para o entendimento dessa questão.

A partir da nossa amostra de pacientes operados com seguimento adequado e pelo fato de que o EEG seriado é rotineiramente realizado no pós-operatório em nosso serviço, decidimos investigar o papel do EEG em relação ao prognóstico de recorrência de crises no pós-operatório de pacientes com ELT.

Inicialmente, optamos por trabalhar com amostra de indivíduos com epilepsia de lobo temporal com esclerose hipocampal. Em seguida ampliamos nossa amostra, incluindo outras etiologias, sendo que AH manteve-se a etiologia mais comum, responsável mais de 80% do total de indivíduos.

Encontramos que na ELT com AH não há associação entre bilateralidade no EEG pré-operatório, assim como a simples presença de atividade epileptiforme interictal e resultado cirúrgico menos favorável. A literatura corrobora nossos dados. Considera-se que o EEG na ELT com AH se caracteriza

por espículas restritas às regiões temporais e com freqüência bilaterais (10). Vimos neste grupo de indivíduos que a presença de alterações estruturais sutis no hipocampo contralateral influencia mais no resultado da cirurgia que o EEG pós-operatório analisado de forma categórica.

Quando ampliamos a amostra, incluindo ELT com AH assim como outras etiologias, com um grupo maior de indivíduos analisados, encontramos que a presença ou não de atividade epileptiforme interictal isoladamente não se associou a resultado menos favorável após cirurgia. A recorrência de crises ocorre nos dois grupos, seja nos indivíduos com espículas e ondas agudas no EEG pós-operatório, seja naqueles com exame sem atividade interictal. Entretanto, observamos uma tendência apontando para uma diferença entre os grupos, o que nos motivou a analisar os dados de outra maneira. Construímos curvas de sobrevivência, para ver se ao longo do tempo havia diferença na recorrência de crises a partir do resultado do EEG. As curvas, considerando presença ou não de atividade epileptiforme, foram visualmente diferentes, (como pode ser visto no gráfico 6), porem sem significado estatístico.

Motivados por esse achado, buscamos diferenças na freqüência da atividade epileptiforme pós-operatória. Encontramos a freqüência mediana de espículas por período de 15 minutos de cada indivíduo e calculamos a média das medianas (igual a 10 espículas por 15 minutos). Definindo inicialmente um grupo com freqüência menor ou igual a 10 grafoelementos epileptiformes em 15 minutos, e outro com freqüência maior que 10, encontramos diferença significativa entre estes dois grupos (Gráfico 7). Este achado foi muito interessante, porque

mostra que não é só a presença, mas a frequência da atividade epileptiforme nos EEGs interictais que pode indicar um prognóstico em relação a recorrência de crises. Por isso a literatura é tão confusa a esse respeito. Ao mesmo tempo em que se diz que a frequência absoluta de descargas epileptiformes interictais é capaz de prever o resultado cirúrgico em pacientes com epilepsia de lobo temporal com atrofia hipocampal unilateral (18), encontramos que a frequência da atividade epileptiforme interictal possa ser fraco preditor de resultado pós-operatório desfavorável, e que sua ausência tem valor muito maior em prever resultado livre de crises ou remissão completa (30).

Na tentativa de encontrar o ponto de corte que defina melhor a maior probabilidade de recorrência de crises, construímos baseado nas frequências médias de cada indivíduo curvas de sobrevivência comparando um grupo com frequência menor ou igual a 7 descargas em 15 minutos e outro com frequência maior que 7; que mostrou diferença significativa entre eles (Gráfico 8). Finalmente, diminuimos o ponto de corte para o número aleatório de 4, e novamente houve diferença significativa entre o grupo com frequência igual ou menor a 4 descargas por 15 minutos e o grupo com frequência maior que 4 (Gráfico 9).

Esse dado é muito relevante para a prática médica e precisa ser validado em outras amostragens. Caso se confirme, poderá ser utilizado como um marcador quantitativo para ajudar no aconselhamento prognóstico e decisões, como por exemplo, a retirada ou não de fármacos antiepilépticos no pós-operatório, uma vez que sabemos hoje que uma grande parte dos pacientes com

ELT, inicialmente controlados após a cirurgia, apresentam recorrência de crises em longo prazo (23).

Será que a atividade epileptiforme interictal ocorre devido às crises? Ou seja, conforme demonstrado por Gotman *et al.*, as espículas seriam um marcador de ocorrência de crises mais que um preditor de crises (12). Para tentar responder a essa questão, analisamos apenas EEG feitos antes da ocorrência da primeira crise documentada para tentar eliminar esse viés.

Claro que isso diminuiu o tamanho da amostra. Além disso, há um viés natural em que pacientes com crises são mais motivados a comparecerem para realização do EEG. Assim, nós perdemos os indivíduos que apresentaram recorrência precoce ou que não haviam realizado EEG antes da primeira crise. Em todo caso, não detectamos diferença entre as curvas de sobrevivência, tanto na análise categórica (presença / ausência de atividade epileptiforme), quanto na quantificação dessa atividade.

O EEG pós-operatório pode desempenhar um importante papel na decisão de se manter ou retirar fármacos antiepilépticos algum tempo após a cirurgia. A decisão deve levar em consideração dados sociais do indivíduo e o risco acidentado inerente a condição de epilepsia. O EEG poderia ser mais uma ferramenta para auxiliar nesta decisão (31).

Além disso, a limitação encontrada em nosso estudo poderá ser abolida futuramente com um estudo de desenho longitudinal, prospectivo, que

inclua um número maior de indivíduos com realização de EEGs pós-operatórios seriados precocemente.

RM: Alterações no hipocampo contralateral à ressecção

Demonstramos que pacientes com alterações sutis no hipocampo contralateral apresentam um pior controle de crises após a cirurgia ($p=0,002$). O principal enfoque na literatura é dado ao hipocampo atrófico, ipsilateral à ressecção. Poucos estudos avaliam o papel do hipocampo contralateral no resultado cirúrgico. Em estudo longitudinal controlado recente, foi observada através de volumetria manual uma redução significativa do hipocampo contralateral (9) em pacientes com epilepsia de lobo temporal submetidos a cirurgia. Tal redução não pode ser detectada em análise visual prévia no mesmo estudo.

A literatura que trata da relação entre frequência de crises e volume hipocampal aponta resultados contraditórios. Pacagnella encontrou correlação negativa entre frequência de crises e volumetria hipocampal (28). A correlação foi observada de forma mais intensa nos hipocampos contralaterais, refletindo que o processo fisiopatológico progride de forma difusa e inclusive mais intensamente no lado menos afetado. Mais estudos devem ser realizados para avaliar o papel do hipocampo contralateral no controle de crises pós-operatório de pacientes com ELT associada a esclerose hipocampal.

A principal limitação deste trabalho é a natureza retrospectiva. Além disso os pacientes não foram submetidos ao mesmo tipo de procedimento

cirúrgico, apesar de que existem evidências de que tanto a ressecção temporal anterior quanto a amigdalohipocampectomia seletiva apresentam resultados semelhantes. Além disso, o uso das medicações antiepiléticas é uma variável que pode influenciar no resultado cirúrgico e que não foi considerada devido à grande heterogeneidade.

Conclusão:

Conclusão:

Encontramos relação entre presença de alteração sutil no hipocampo contralateral e pior resultado cirúrgico. Além disso, os pacientes com alteração sutil no hipocampo contralateral apresentaram com maior frequência alterações epileptiformes bilaterais.

Não observamos relação entre presença de alterações epileptiformes interictais bilaterais no EEG pré-operatório e resultado cirúrgico, e tampouco entre a simples ocorrência de atividade epileptiforme interictal no EEG pós-operatório e recorrência de crises. Porém, atividade interictal frequente (mais de 4 espículas em 15 minutos) parece ser um indicador de recorrência de crises no pós-operatório. Caso este resultado seja validado em amostra independente, poderá ser de grande utilidade na prática clínica.

Referências Bibliográficas

Bibliografia:

1. Abou-Khalil B. Do We Need EEGs After Temporal Lobe Epilepsy Surgery, and How Many? *Epilepsy Currents* 2012; 12: 29-31
2. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010;51(4):676–685.
3. Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012;78:1548–1554
Neurology.
4. Blumcke I, Thom M, Aronica E et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: A Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia* 2013;54(7):1315-1329
5. Cardoso TAM, Coan AC, Kobayashi E, et al. Hippocampal abnormalities and seizure recurrence after antiepileptic drug withdrawal *Neurology* 2006;67:134-136.
6. Cascino GD, Trenerry MR, So EL, Sharbrough FW, Shin C, Lagerlund TD, Zupanc ML, Jack CR. Routine EEG and temporal lobe epilepsy – relation to long-term EEG monitoring, quantitative MRI, and operative outcome. *Epilepsia* 1996; 37:651-656.
7. Durnford AJ, Rodgers W, Kirkham FJ *et al.* Very good inter-rater reliability of Engel and ILAE epilepsy surgery outcome classifications in a series of 76 patients. *Seizure* 2011; **20** (10).
8. Engel J Jr, Van Ness PC, Rasmussen TB, Ojemann LM. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J Jr, editor. *Surgical Treatment of the Epilepsies*, 2nd ed. New York: Raven Press; 1993:609–662
9. Fernandes DA, Yasuda CL, Lopes TM, Enrico G, Alessio A, Tedeschi H, de Oliveira E, Cendes F. Long-term postoperative atrophy of contralateral hippocampus and cognitive function in unilateral refractory MTLE with unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsy Behav* 2014; 36: 108-114

10. Gambardella A, Gotman J, Cendes F, Andermann F. The relation of spike foci and of clinical seizure characteristics to different patterns of mesial temporal atrophy. *Ach Neurol* 1995; 52: 287-293.
11. Gloor P. The EEG and differential diagnosis of epilepsy. In: van Duijn H, Donker DNJ, van Huffelen AC. (Eds) *Current concepts in clinical neurophysiology*. Trio: The Hague, 1977; 9-21.
12. Gotman J, Koffler DJ. Interictal spiking increases after seizures but does not after decrease in medication. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1989;72:7–15.
13. Jackson GD, Kuzniecky RI, Cascino GD. Hippocampal sclerosis without detectable hippocampal atrophy. *Neurology* 1994;44:42-4
14. Janszky J, Janszky I, Schulz R, et al. Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: predictors for long-term surgical outcome. *Brain* 2005;128:395–404.
15. Janszky J, Hoppe M, Clemens Z, et al. Spike frequency is dependent on epilepsy duration and seizure frequency in temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord* 2005;7:355–359.
16. Jasper H. Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography: 1957. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 10 (2): 370-375.
17. Jeha LE, Najm IM, Bingaman WE, Khandwala F, Widdess-Walsh P, Morris HH, Dinner DS, Nair D, Foldvary-Schaeffer N, Prayson R, Comair Y, O'Brien R, Bulacio J, Gupta A, Luders HO. Predictors of outcome after temporal lobectomy for the treatment of intractable epilepsy. *Neurology* 2006; 66 (12): 1938-1940.
18. Krendl R, Lurger S, Baumgartner C. Absolute spike frequency predicts surgical outcome in TLE with unilateral hippocampal atrophy. *Neurology* 2008; 71: 413–418.
19. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069–1077.
20. Kwan P, Brodie MJ. Definition of refractory epilepsy: defining the indefinable? *Lancet Neurology* 2010; 9: 27-9.

21. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med* 2011 Sep 8;365(10):919-26.
22. Mathern GW, Babb T, Armstrong DL. Hippocampal sclerosis. In: Engel J, Jr., Pedley TA, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Vol 1. 1ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998: 133-156.
23. McIntosh AM, Kalnins RM, Mitchell LA, Fabinyi GC, Briellmann RS, Berkovic SF. Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain* 2004; 127: 2018–30.)
24. Miller H, Blume WT. Primary Generalized Seizure Disorder: Correlation of Epileptiform Discharges with Seizure Frequency. *Epilepsia* 1993;34(1):128-132.
25. Miller JW, Gotman J. The meaning of interictal spikes in temporal lobe epilepsy Should we count them? *Neurology* 2008;71:392–393.
26. Morita ME, Yasuda CL, Betting LE, Pacagnella D, Conz L, Barbosa PH, ... Cendes F. (2012). MRI and EEG as long-term seizure outcome predictors in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2012, 79(24): 2349–54.
27. Ngugi AK, Kariuki SM, Bttomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2011; 77:1005-1012.
28. Pacagnella D, Lopes TM, Morita ME, Yasuda CL, Cappabianco FA, Bergo F, Balthazar ML, Coan AC, Cendes F. Memory impairment is not necessarily related to seizure frequency in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2014; 55(8):1197-1204.
29. Pittau F, Bisulli F, Mai R, *et al.* Prognostic factors in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2009;50(suppl 1):41–44.
30. Rathore C, Radhakrishnan K. Prognostic significance of interictal epileptiform discharges after epilepsy surgery. *J Clin Neurophysiol* 2010;27:255–262.
31. Rathore C, Panda S, Sarma PS, Radhakrishnan K. How safe is it to withdraw antiepileptic drugs following successful surgery for mesial temporal lobe epilepsy? *Epilepsia* 52(3):627–635, 2011.

32. Rosati A, Aghakhani Y, Bernasconi A, Olivier A, Andermann F, Gotman J, Dubeau F. Intractable temporal lobe epilepsy with rare spikes is less severe than with frequent spikes. *Neurology* 2003;60:1290–1295.
33. Schmidt D, Baumgartner C, Loscher W. Seizure recurrence after planned discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients after epilepsy surgery: a review of current clinical experience. *Epilepsia* 2004; 45 (2): 179-186.
34. Selvitelli M, Walker L, Schomer D. The relationship of interictal epileptiform discharges to clinical epilepsy severity: a study of routine EEGs and review of literature. *J Clin Neurophysiol* 2011; 27 (2): 87-92.
35. Thom M, Mathern GW, Cross H, Bertram EH. Mesial Temporal Lobe Epilepsy: How do we improve surgical outcome? *Ann Neurol* 2010 October; 68(4):424-34
36. Wieser HG. ILAE Commission Report: mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2004; 45:695–714.
37. Yasuda C, Morita E, Alessio A, *et al.* Relationship between environmental factors and gray matter atrophy in refractory MTLE. *Neurology* 2010; 74 (13): 1062-1068.