

Valor pronóstico de los registros intracraneales en la lobectomía temporal anterior con hipocampectomía

Ana Luisa Velasco Monroy*, Gustavo Aguado Carrillo, Lizbeth Sandoval Olivares y Daruny Vázquez Barrón

Clínica de Epilepsia, Servicio de Neurología y Neurocirugía, Hospital General de México

Resumen

En este trabajo se expone la experiencia obtenida en la Clínica de Epilepsia del Hospital General de México en el uso de electrodos intracraneales para determinar el tejido a reseccionar en la lobectomía temporal anterior con amigdalohipocampectomía en pacientes portadores de epilepsia del lóbulo temporal mesial con crisis refractarias a fármacos anti-epilépticos. Hago un análisis de los datos obtenidos mediante el registro electroencefalográfico invasivo para conocer su impacto en el resultado posquirúrgico inmediato y a largo plazo (hasta 17 años) de la lobectomía temporal en cuanto a la reducción de crisis y las complicaciones quirúrgicas. Se incluyeron 57 pacientes implantados entre los años 1993-2008. De ellos, 48 pacientes (84%) quedaron libres de crisis sin necesidad de medicación antiepiléptica en el primer año posterior a la lobectomía. Cinco pacientes (12%) tuvieron recurrencia después de 5 años de haber sido operados. No hubo complicaciones serias por el uso de electrodos intracraneales per se y las secuelas neurológicas fueron mínimas después de la lobectomía en un paciente. Se concluye que el uso de electrodos intracraneales es efectivo y seguro, contribuyendo a un buen pronóstico posquirúrgico a largo plazo en aquellos pacientes que, de otra forma, hubieran sido excluidos de la posibilidad quirúrgica.

PALABRAS CLAVE: Epilepsia refractaria. Electrodos intracraneales. Lobectomía temporal

Abstract

The experience obtained in the Epilepsy Clinic of the General Hospital of México in regard to the use of intracranial electrodes to determine the epileptic tissue that must be resected in an anterior temporal lobectomy with amygdalohippocampectomy in patients with intractable mesial temporal lobe seizures is described. The data obtained while recording the electroencephalographic activity with these electrodes to learn about its impact in the postsurgical result (seizure reduction and complications) both in the first year and long-term (up to 17 years) follow-up was analyzed. Fifty seven patients implanted between years 1993-2008 were included. Forty eight patients (84%) were seizure and medication free in the first year of postsurgical follow-up. Five patients relapsed after five years of being seizure free. There were no serious complications caused by the use of intracranial electrodes per se and neurological deficits were barely noticeable in one patient due to the lobectomy. Conclusion: the use of intracranial electrodes is a safe and effective diagnostic method that contributes to the good postsurgical long-term outcome in those patients previously excluded for a possible surgery.

KEY WORDS: Refractory epilepsy. Temporal lobe. Prolongued intracranial recordings.

Introducción

La epilepsia es un padecimiento que afecta aproximadamente al 2% de la población mundial¹. El tipo de

epilepsia más frecuente es la del lóbulo temporal mesial. A pesar del desarrollo de nuevos medicamentos antiepilépticos, las crisis del lóbulo temporal mesial temporal son rebeldes al tratamiento médico en un 30% de los casos. Estos pacientes son candidatos a cirugía. En los principales centros de cirugía de epilepsia del mundo, la epilepsia del lóbulo temporal mesial constituye

Correspondencia:

*Ana Luisa Velasco

Cerrada Bosques de Moctezuma, 55

Col. La Herradura, C.P. 52784, Huixquilucan, Edo. de México

E-mail: analuisav@yahoo.com

Fecha de recepción en versión modificada: 16-11-2012

Fecha de aceptación: 30-11-2012

el principal tipo de cirugía de epilepsia²⁻⁶. En la Clínica de Epilepsia del Hospital General de México, el 70% de los casos que se refieren para cirugía de epilepsia está constituido por pacientes con crisis parciales complejas que se originan en el hipocampo. En la actualidad, la lobectomía temporal anterior es considerada segura y efectiva para reducir o eliminar las crisis parciales complejas y su generalización secundaria. Estudios sistematizados han mostrado que la cirugía es más efectiva que el tratamiento médico convencional en un buen número de casos⁷. El porcentaje de pacientes que quedan libres de crisis varía en las diferentes series entre el 60-80%⁸⁻¹¹. Aunado a esto y al alta frecuencia de pacientes con epilepsia temporal mesial intratable médicamente ha hecho que la lobectomía temporal sea ampliamente practicada.

El advenimiento del monitoreo con electroencefalograma (EEG) digital así como el avance en los estudios de neuroimagen con mejores equipos, nuevas técnicas como espectroscopia y la imagen por resonancia magnética funcional¹²⁻¹⁴, han hecho que cada vez se precise mejor el posible origen de las crisis epilépticas, y de esta forma los registros invasivos con electrodos intracraneales son utilizados con mucha menor frecuencia y su utilidad frente a costo y riesgo quirúrgico es cuestionada.

En este trabajo se hace un análisis de la evolución a largo plazo de los pacientes operados de lobectomía temporal anterior en la Clínica de Epilepsia del Hospital General de México O.D. para conocer si existe algún beneficio de utilizar los electrodos hipocampales.

Material y métodos

Se seleccionaron pacientes sometidos a lobectomía temporal anterior por presentar crisis parciales complejas del lóbulo temporal con o sin generalización secundaria refractarias a tratamiento médico a los que se implantaron electrodos intracraneales en una primera cirugía, como un paso diagnóstico previo a la lobectomía. Para el estudio inicial se siguió el protocolo establecido para la fase I⁶, que consistió en varios estudios no invasivos: clínico (semiología de las crisis), EEG seriados; estudios neuropsicológicos enfocados a evaluar función del lóbulo temporal (memoria reciente en sus diferentes modalidades), así como determinar la dominancia hemisférica para el lenguaje e imagen por resonancia magnética enfocada a lóbulo temporal (T1, T2, FLAIR, cortes perpendiculares a la línea clival, volumetría del hipocampo y en algunos casos espectroscopia). Cuando estos estudios no fueron

suficientes para determinar el origen de las crisis en cuanto a su lateralidad (derecho o izquierdo) o existía la posibilidad de afectar a funciones elocuentes se efectuaron los estudios correspondientes a la fase de estudios invasivos. En esta fase, denominada fase II, se colocan electrodos intracraneales para localizar el foco epiléptico y delimitar áreas de funciones elocuentes.

Utilizamos dos tipos de electrodos: hipocámpicos, de ocho contactos cada uno, y malla de electrodos, de 20 contactos. Se escogió el tipo de electrodo intracraneal de acuerdo con las siguientes variables:

- Evidencia de crisis iniciadas en el hipocampo, pero con duda de la lateralidad: en estos casos se implantaron electrodos hipocámpicos bilaterales.
- Seguridad de lateralidad del foco mesial temporal pero riesgo de afectar a áreas elocuentes: en estos casos se implantó malla de electrodos basal temporal en el lado afectado.

Se excluyeron los pacientes a los que se implantaron electrodos pero que no fueron sometidos a lobectomía temporal. Así mismo, no se incluyeron pacientes cuyo seguimiento posquirúrgico fuera menor a 2 años.

Los electrodos hipocámpicos se colocaron utilizando cirugía estereotáxica a través de trépanos occipitales utilizando la técnica descrita por Spencer¹⁵. Con esta técnica los electrodos abarcaron la amígdala y la longitud completa del hipocampo, hasta llegar al hipocampo posterior (Fig. 1 A). Las mallas o rejillas con 20 contactos de electrodos se colocaron a través de craneotomía temporal en el área basal temporal, abarcando desde el hipocampo, parahipocampo, giro fusiforme y giro temporal inferior (Fig. 1 B).

Una vez implantados los electrodos, el paciente salió del quirófano, se recuperó de la cirugía y se practicó una resonancia magnética para confirmar la posición de los diferentes contactos. El paciente fue trasladado al área de videotelemedicina y se inició el registro vídeo EEG. Se suspendieron los medicamentos antiepilépticos durante el monitoreo y, una vez concluido, se reiniciaron.

Los registros interictales e ictales con electrodos intracraneales fueron evaluados revisando los siguientes puntos:

- Actividad interictal: morfología y localización.
- Actividad ictal: sitio de inicio, morfología de inicio electroencefalográfico y propagación.

Una vez registradas varias crisis epilépticas espontáneas, se determinó el sitio del foco epiléptico, en tanto que las descargas paroxísticas interictales determinaron la extensión del área epileptógena. La cirugía fue dirigida a la resección del foco epiléptico principalmente.

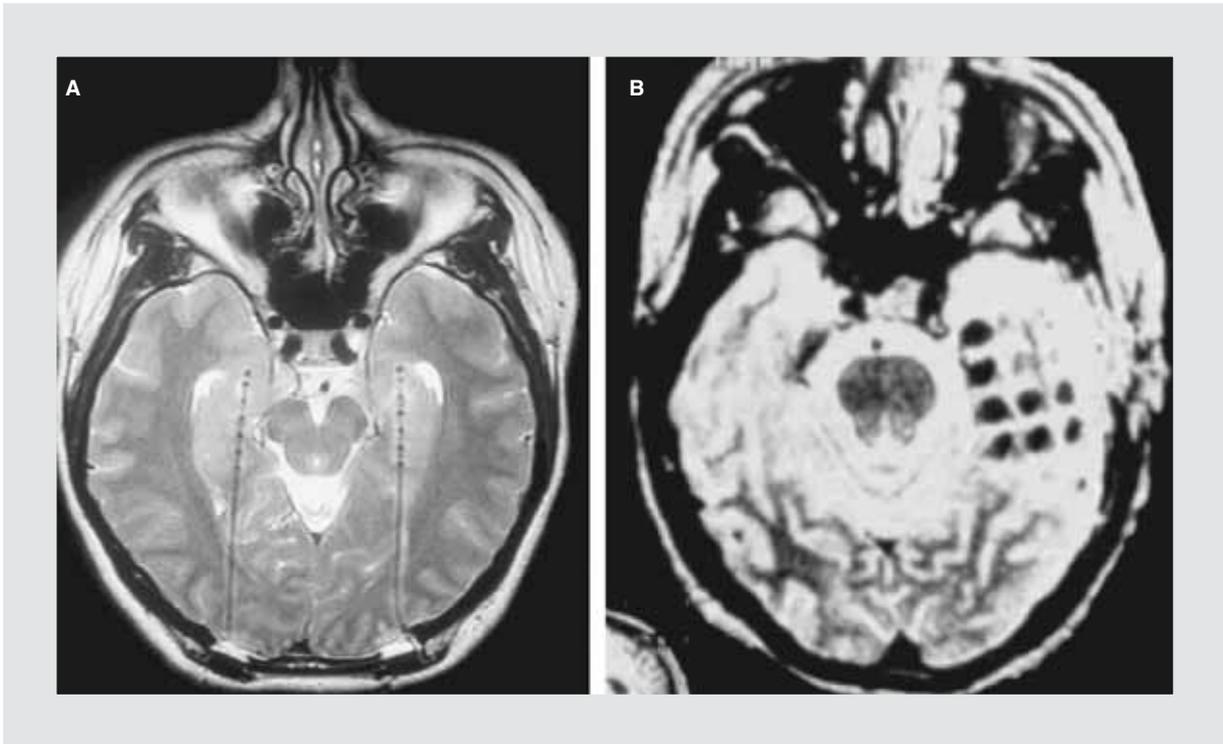


Figura 1. Fotografías de cortes axiales de estudios de resonancia magnética de cráneo simple efectuadas con el propósito de localizar la posición de los electrodos intracraneales para registrar actividad epiléptica y así demostrar la localización de focos epileptógenos. **A:** muestra electrodos hipocámpicos bilaterales de ocho contactos cada uno, que abarcan desde la amígdala hasta la porción posterior del hipocampo. **B:** muestra la colocación de una malla de electrodos de 20 contactos en la porción basal temporal del hemisferio izquierdo, abarca los giros parahipocámpico, fusiforme y temporal inferior.

Técnica de lobectomía anterior con hipocampectomía

La lobectomía anterior se extiende a 7 cm posterior a la punta del lóbulo temporal en el lado derecho y 5-6 cm en el izquierdo, tratando de limitar la hipocampectomía para evitar trastornos de memoria. Se hace una lobectomía que incluye las circunvoluciones I-II en adultos y en niños de I-V. Una vez resecada la neocorteza, se abre la pared del ventrículo lateral para visualizar el hipocampo. La incisión posterior se hace a 3-4 cm del polo del hipocampo en el lado derecho y a 2-3 cm en el lado izquierdo. La amígdala se identifica inmediatamente por arriba del pes o pie del hipocampo y es fácil de aspirar¹⁶⁻¹⁹.

El seguimiento posquirúrgico se efectuó 3, 6 y 12 meses de la cirugía, se recabaron los calendarios de crisis de los pacientes y se practicó EEG. Adicionalmente, a los 3 meses se efectuó estudio de resonancia magnética para evaluar la extensión de la cirugía. Después de 1 año, si el paciente estaba libre de crisis, se disminuyeron progresivamente los medicamentos antiepilepticos. Después del primer año posquirúrgico, los pacientes fueron vistos por lo menos una vez por año.

A aquellos pacientes que después de 3 años no asistieran a consulta se les contactó vía telefónica para actualizar sus datos. El seguimiento fue de 2 años, como mínimo, hasta 17 años posteriores a la lobectomía.

El resultado de la cirugía de cada paciente se clasificó de acuerdo con la escala de resultado quirúrgico de Engel²⁰. Todos los datos obtenidos se transcribieron a una tabla de trabajo Excel y se analizaron haciendo las correlaciones correspondientes.

Resultados

Pacientes y tipos de electrodos

En el periodo comprendido de 1993-2008, se operaron 187 pacientes de lobectomía temporal anterior, de estos se incluyeron en el presente estudio 57 pacientes que cumplieron los criterios descritos. Se excluyeron 11 pacientes que, a pesar de colocarse electrodos intracraneales, no fueron operados de lobectomía temporal anterior, ya sea por encontrar una zona epileptógena amplia o un foco posterior superpuesto a áreas elocuentes de memoria o lenguaje o aquellos con focos

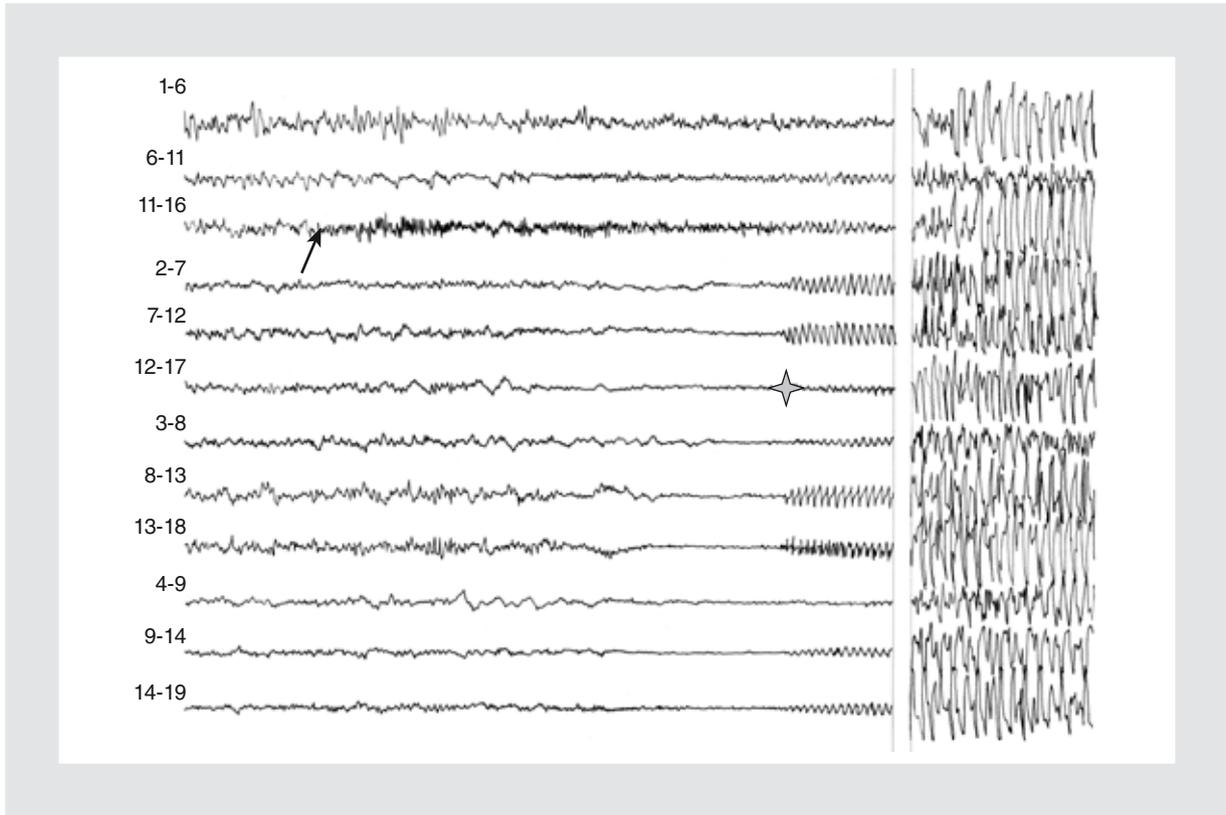


Figura 2. Inicio desincronizado y focal: muestra el registro electroencefalográfico de una crisis grabada a través de los contactos de una malla de electrodos colocada en la región basal temporal izquierda (Fig. 1 B). La flecha muestra el inicio de la crisis caracterizada por la presencia de actividad rápida de bajo voltaje en los canales 11-16. Esta actividad precede en 6 s al inicio clínico de la crisis parcial compleja marcado con la estrella. El trazo se ha cortado donde se marcan las líneas verticales por motivos de ilustración a 10 s durante los cuales la actividad epiléptica se propaga a toda el área registrada por la malla de electrodos.

epilépticos bilaterales. Las edades de los casos incluidos fluctuaron entre 11-51 años (promedio 27 años de edad), 32 hombres y 25 mujeres.

A 17 pacientes se les implantaron electrodos hipocámpicos bilaterales. A los 40 pacientes restantes se les colocaron mallas basales temporales.

Localización y extensión del inicio electroencefalográfico de la actividad ictal

- Electrodos hipocámpicos bilaterales: en nueve pacientes el foco epiléptico se localizó en hipocampo izquierdo y ocho en hipocampo derecho.
- Mallas basales temporales: ocho pacientes en lóbulo temporal izquierdo y 32 en lóbulo temporal derecho.

El foco epiléptico de la mayoría de los pacientes se localizó en la región hipocámpica o parahipocámpica anteriores y/o media, ya sea derecha o izquierda.

En cuanto a la extensión del inicio ictal se observaron dos tipos de inicios:

- Focal: en los cuales el inicio se observa en uno o dos contactos del electrodo de registro (Fig. 2 A).
- Regional: el inicio se registra en tres o más contactos simultáneamente (Fig. 2 B).

Análisis visual del inicio electroencefalográfico de la actividad ictal

Se observaron dos patrones de inicio de crisis registradas en las regiones mesiales (hipocampo o parahipocampo) temporales:

- Patrón rápido de bajo voltaje, en el cual el EEG era inicialmente desincronizado, consistente en descargas de alta frecuencia (> 10 Hz) y baja amplitud (Fig. 2).
- Patrón hipsincrónico: consiste en una actividad hipsincrónica, con descargas consistentes en puntas de baja frecuencia (< 2 Hz) y gran voltaje con una duración mayor de 5 s (Fig. 3).

Ambos patrones descritos evolucionaron a una actividad paroxística rítmica, de gran amplitud y con

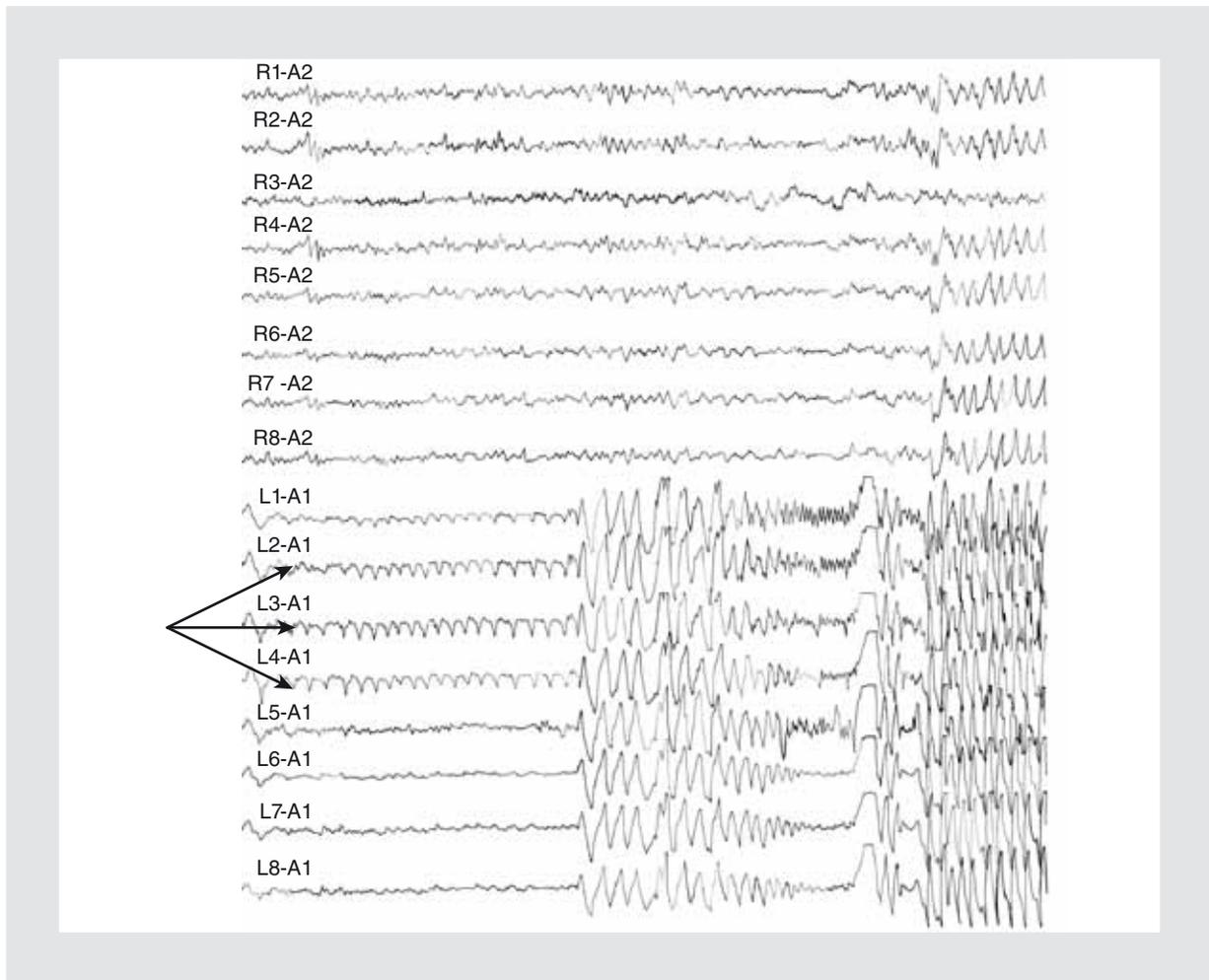


Figura 3. Inicio hipsincrónico y regional. Inicio registro ictal obtenido de los electrodos hipocampales derecho (R1-R8) e izquierdo (L1-L8) en el que se observa que en los contactos L1, L2, L3 y L4 aparece una actividad hipsincrónica (flechas indican el momento de inicio) que súbitamente se propaga a lo largo de todos los contactos de dicho electrodo. Este tipo de inicio se considera regional, ya que abarca desde la parte anterior hasta la parte media del hipocampo izquierdo.

generalización secundaria. Aquellos pacientes en los cuales el inicio electroencefalográfico ictal precedió varios segundos a la presentación de síntomas clínicos tienen un mejor pronóstico posquirúrgico en reducción de las crisis²¹.

En los pacientes cuya actividad interictal era más de un 90% unilateral o con claro foco epiléptico constante, que no presentaron crisis dentro de la primera semana de registro, se decidió efectuar lobectomía temporal anterior²² (Fig. 4).

Resultados de la lobectomía temporal anterior (crisis residuales y recidivas)

De los 57 pacientes que fueron implantados con electrodos intracraneales, 41 (72%) quedaron libres de crisis sin tomar medicamentos (grado IA de la

clasificación de Engel). Dieciséis pacientes presentaron recidiva de las crisis. En nueve casos se trató de foco epileptógeno localizado en el lóbulo temporal izquierdo dominante para el lenguaje. En seis casos el inicio ictal fue de tipo regional. Hubo un paciente que reinició crisis 3 años después de la lobectomía, pero el patrón cambió a crisis frontales y se registró un foco frontal derecho que no se había manifestado.

Aquellos pacientes que volvieron a presentar crisis dentro de los primeros 6 meses posteriores a la lobectomía (ocho pacientes) tuvieron, cuando menos, un 70% de la reducción de crisis (grado III de la clasificación de Engel). Los ocho pacientes que tuvieron crisis entre 1-8 años después de la lobectomía quedaron en grado IIA de Engel, es decir, con crisis controladas con monoterapia antiepiléptica.

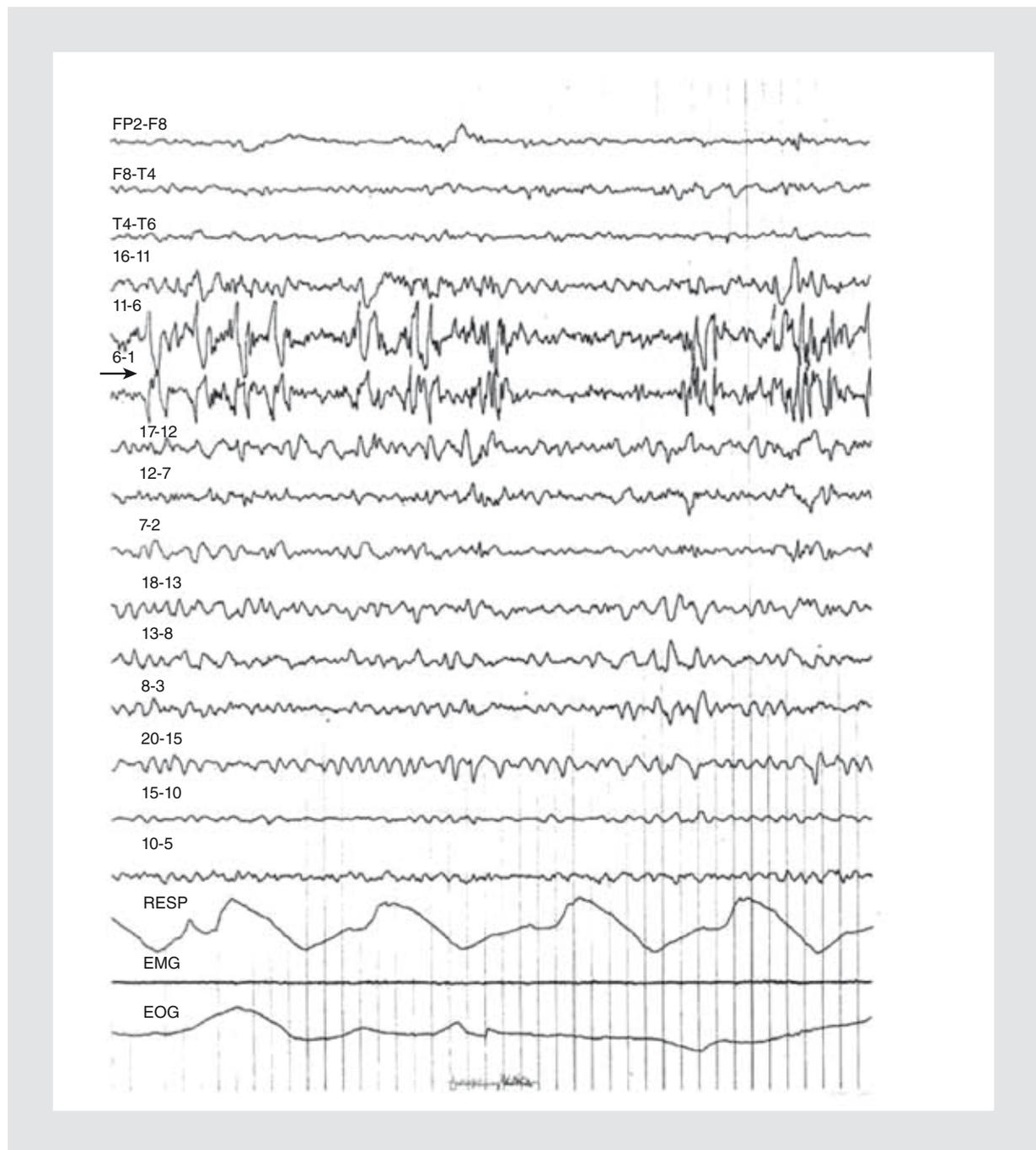


Figura 4. Registro electroencefalográfico de la actividad interictal tomado a través de una malla de electrodos basotemporal derecha. Observe que la actividad, caracterizada por puntas con periodos de supresión, se observa únicamente en los canales correspondientes a los contactos 11-6 y 6-1, con oposición de fase en el contacto 6. Esta actividad se observó de forma persistente y localizada en este mismo sitio durante 5 días de registro continuo.

Complicaciones y secuelas quirúrgicas de los procedimientos quirúrgicos

- De la implantación de electrodos intracraneales: en aquellos pacientes con electrodos hipocámpicos, siete casos presentaron visión borrosa transitoria

(durante menos de 48 h) que se resolvió en su totalidad. En tres pacientes con malla de electrodos basal temporal se presentó fístula de líquido cefalorraquídeo por el orificio de salida de la malla de electrodos, misma que se corrigió con medidas posturales y cierre con un punto de sutura

en el sitio de la fístula. No hubo infecciones ni evidencia de hemorragia en los estudios de imagen postoperatorios. Ninguno tuvo secuelas o complicaciones permanentes.

- De la lobectomía temporal: en un paciente hubo infección quirúrgica que fue manejada con antibióticos sistémicos, y en un paciente hubo isquemia con infarto en el área de irrigación de la cerebral anterior, que dejó hemiparesia contralateral, que mejoró significativamente con cámara hiperbárica y rehabilitación, dejando al paciente totalmente funcional (morbilidad 3%). No hubo otras secuelas neurológicas ni neuropsicológicas secundarias a haber quitado tejido del lóbulo temporal.

Discusión

Existen estudios sistematizados que sugieren que, cuando las crisis del lóbulo temporal mesial no se controlan con los primeros dos medicamentos antiepilépticos de elección, la posibilidad de lograr control con otros medicamentos e incluso con politerapia es muy baja (hasta el 2%)²³. En un estudio controlado y aleatorizado, Wiebe, et al.²⁴ han demostrado la efectividad de la lobectomía temporal anterior para el control de las crisis refractarias a tratamiento médico. La Academia Americana de Neurología recomienda este procedimiento en los casos debidamente seleccionados²⁵. En algunos centros de epilepsia, la lobectomía temporal anterior con hipocampectomía está incluida dentro de sus algoritmos de tratamiento una vez que ha fallado el segundo medicamento antiepiléptico²⁶⁻²⁸.

El principal objetivo de la cirugía de epilepsia es lograr un control completo de las crisis epilépticas sin dejar secuelas funcionales postoperatorias. Para lograr esto se necesita la localización exacta de la región epileptógena y sus relaciones con las áreas cerebrales funcionales adyacentes. Las técnicas de neuroimagen proporcionan cada vez más información para poder definir la presencia de lesiones como la esclerosis mesial hipocámpica, aún en forma incipiente, con ayuda de espectroscopia, además de la posibilidad de mapear las funciones cerebrales con resonancia magnética funcional, evitando en muchos casos los estudios fase II de evaluación para cirugía de epilepsia, es decir, la implantación de electrodos intracraneales para mapeo cerebral; esto es, indudablemente, una ventaja. Si los estudios fase I (no invasiva) arrojan datos concordantes de los resultados de imagen por resonancia magnética aunada a la semiología de las crisis y los EEG, se puede efectuar lobectomía temporal

anterior con relativa confianza de que el paciente tendrá una mejoría significativa, e incluso desaparición de las crisis y relativa seguridad de que no habrá secuelas neurológicas.

En la Clínica de Epilepsia del Hospital General de México, en 35% de los casos los estudios no invasivos no permitieron establecer el foco epiléptico y la zona epileptógena y su relación con áreas elocuentes. Esto es comparable con lo que sucede en otros grandes centros de cirugía de epilepsia en el mundo²⁶. Por ejemplo, en algunos casos no se puede lateralizar el foco epiléptico; en otros no podemos delimitar la esclerosis mesial hipocámpica para efectuar una resección puntual y salvaguardar funciones elocuentes, ya que el área epileptógena y las áreas elocuentes parecen superponerse.

Así mismo, es claro que los registros con electrodos intracraneales tienen sus limitaciones, ya que no es posible registrar la actividad eléctrica de la totalidad del cerebro. La circunstancia de dirigir los registros a un sitio preciso y específico, con alta probabilidad de que ahí se encuentre el foco epiléptico es imprescindible. También es evidente que los requerimientos tecnológicos como el contar con equipo para cirugía estereotáxica, resonancia magnética, electrodos intracraneales e infraestructura para monitoreo de varias horas de duración implican un elevado costo y, por supuesto, limitan el número de centros que pueden efectuar estos procedimientos. Existen algunos estudios recientes que comparan los registros electroencefalográficos con electrodos intracraneales²⁹⁻³¹ con el objetivo de correlacionar los datos electrofisiológicos con la neuropatología del hipocampo. Son pocos los grupos³² que han reevaluado la importancia actual de los registros con electrodos intracraneales en la localización de focos epilépticos y su importancia en el pronóstico posquirúrgico del paciente.

Este trabajo se efectuó incluyendo pacientes que son rechazados de lobectomía temporal con base en los estudios no invasivos de fase I. Ellos se eligieron para colocar electrodos intracraneales para localizar el foco epiléptico y/o delimitarlo para respetar las áreas elocuentes al resecar el tejido epiléptico. El resultado de la cirugía en estos pacientes es muy alentador, ya que un 85% quedan libres de crisis posquirúrgicas. Si comparamos estos resultados con los resultados de una lobectomía temporal anterior sin registros intracraneales (60-80%), observamos que estos son mejores en pacientes particularmente difíciles que hubieran sido rechazados como candidatos en otros centros de cirugía de epilepsia. Las recidivas

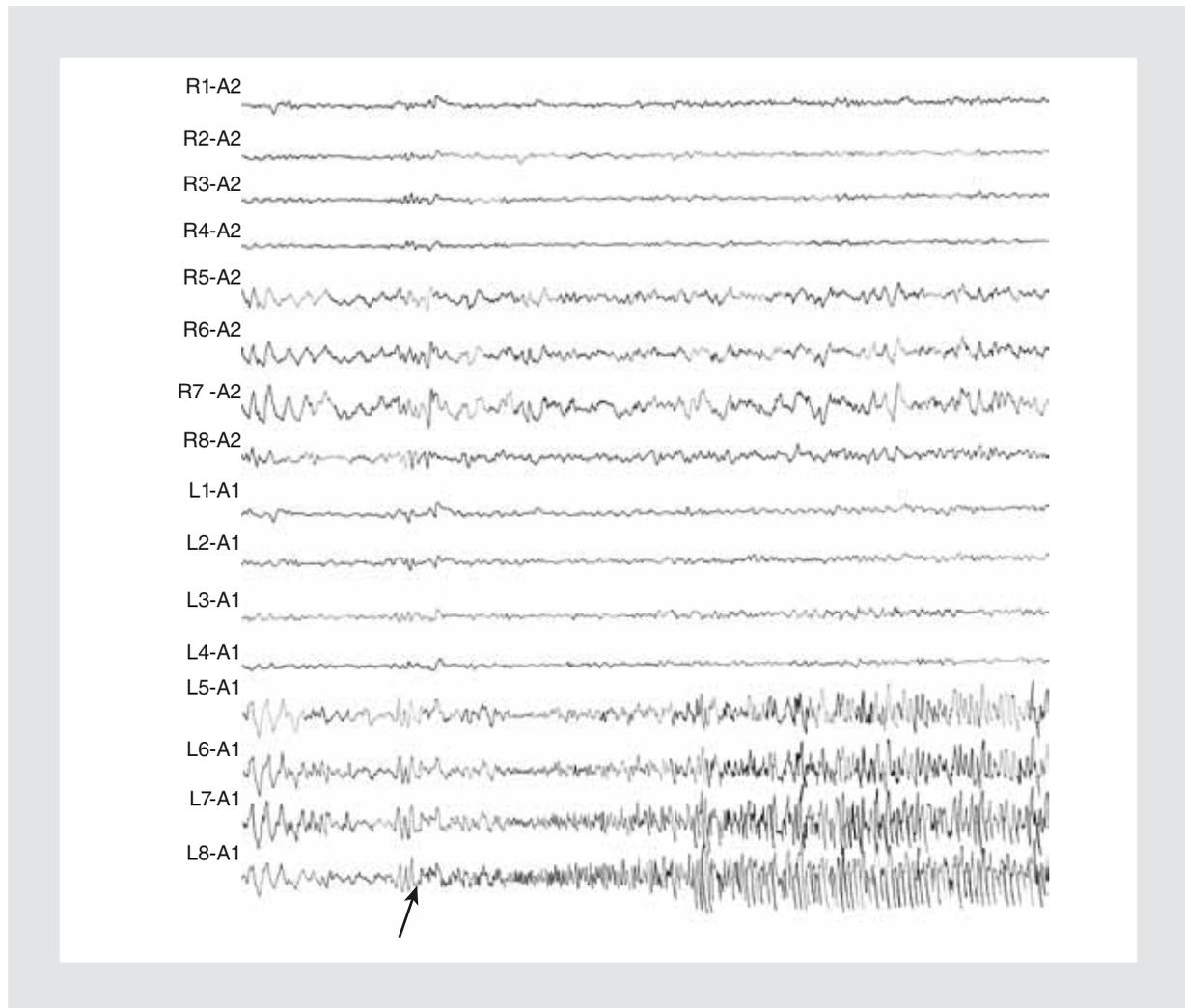


Figura 5. Registro electroencefalográfico del inicio ictal de una crisis parcial compleja del paciente KG 84. El registro se efectuó con electrodos hipocámpicos bilaterales de ocho contactos cada uno (R: derecho; L: izquierdo). Cada contacto fue referido a la oreja ipsolateral (A2 y A1), respectivamente. Nótese que el inicio se observa en el contacto L8 (flecha), que corresponde a la porción más posterior del hipocampo con una actividad rápida de bajo voltaje que precede 2 s a la propagación a los electrodos ipsolaterales L5, L6 y L7. Por motivos de ilustración, se ha cortado la crisis a los 15 s de iniciada.

son muy pocas a largo plazo (2-17 años) (24%), y justifican el utilizar registros continuos con electrodos de profundidad. Estos pacientes hubieran sido rechazados como candidatos quirúrgicos en otros centros de cirugía de epilepsia.

En aquellos pacientes en que el inicio ictal fue focal (registrado en un solo contacto), precediendo por varios segundos al inicio de los síntomas clínicos de crisis, tienen un pronóstico excelente con una alta probabilidad de quedar sin crisis y sin necesidad de tomar medicamentos, ya que se trata del foco epiléptico. Por el contrario, aquellos pacientes con inicios ictales regionales (registrados en varios contactos que abarcan varias regiones simultáneamente) sugiere que nuestros electrodos quedaron cerca de la zona epileptógena³³.

Aun así, nos permiten definir la lateralidad, con lo cual se puede evaluar la posibilidad de efectuar una lobectomía con resección más amplia de tejido en casos que no involucren áreas elocuentes.

El diseño de la técnica de la lobectomía temporal anterior está basado en la suposición, ampliamente aceptada, de que el foco epiléptico se encuentra en la porción anterior del hipocampo³⁴⁻³⁶. Sin embargo, consideramos que esta suposición no ha sido estudiada en forma sistemática. Así, los resultados de este estudio muestran que, aunque la mayoría de los focos se encontraron en la porción anterior del hipocampo, hubo un 11% localizados en el hipocampo posterior (Fig. 5). Este dato tiene implicación crucial, sobre todo si se trata de un foco localizado en el hemisferio

dominante, ya que, en afán de proteger las funciones hipocámpicas, se efectúan resecciones muy anteriores. Con ello no se elimina el riesgo de perder la función en la totalidad de los pacientes, pero hay una alta probabilidad de tener crisis residuales. El conocer la existencia de un foco en la porción posterior permitiría informar mejor al paciente de los riesgos de una lobectomía y contemplar otras alternativas quirúrgicas como la neuromodulación del foco epiléptico hipocámpico para el control de las crisis^{37,38}, la cual evita la necesidad de reseca tejido preservando la funcionalidad del área y reduciendo simultáneamente el número de crisis.

Conclusión

El avance en las técnicas no invasivas de localización de focos epilépticos permite hacer cirugía con estudios diagnósticos poco invasivos. Esto ha traído como consecuencia utilizar cada vez menos la implantación de electrodos intracraneales, ya que se ha criticado el uso de métodos invasivos por el riesgo que trae consigo una cirugía adicional a la lobectomía. Sin embargo, el registro de la actividad epiléptica con electrodos intracraneales permite operar a aquellos pacientes que, de otra forma, son excluidos de la alternativa quirúrgica. Los registros con electrodos intracraneales mejoran el pronóstico quirúrgico del paciente, tanto en la disminución o desaparición de las crisis así como en la conservación de funciones. Si bien implica un mayor gasto en tiempo y recursos, los resultados lo ameritan.

Bibliografía

1. ILAE/IBE/WHO Global Campaign Against Epilepsy. Out of the Shadows. Geneva: World Health Organization. http://www.who.int/mental_health/management/globalepilepsycampaign/en/.
2. Rasmussen TB. Surgical treatment of complex partial seizures: results, lessons, and problems. *Epilepsia*. 1983;24 Suppl 1:65-76.
3. Davies KG, Weeks RD. Temporal lobectomy for intractable epilepsy: experience with 58 cases over 21 years. *Br J Neurosurg*. 1993;7:23-33.
4. Walczak TS, Radtke RA, McNamara JO, et al. Anterior temporal lobectomy for complex partial seizures: evaluation, results, and long-term follow-up in 100 cases. *Neurology*. 2000;40:413-8.
5. Bell ML, Rao S, So EL, et al. Epilepsy surgery outcomes in temporal lobe epilepsy with a normal MRI. *Epilepsia*. 2009;50:2053-60.
6. Velasco AL, Boleaga B, Brito F, et al. Absolute and relative predictor values of some non-invasive and invasive studies for the outcome of anterior temporal lobectomy. *Arch Med Res*. 2000;31:62-74.
7. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M; Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001;345:311-8.
8. Wyler AR, Hermann BP, Somes G. Extent of medial temporal resection on outcome from anterior temporal lobectomy: a randomized prospective study. *Neurosurgery*. 1995;37:982-91.
9. Engel J Jr. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J Jr, ed. *Surgical treatment of the epilepsies*. 1st ed. New York: Raven Press Ltd; 1987. p. 553-69.
10. Yoon HH, Kwon HL, Mattson RH, Spencer DD, Spencer SS. Long-term seizure outcome in patients initially seizure-free after resective epilepsy surgery. *Neurology*. 2003;61:445-50.
11. Foldvary N, Nashold B, Mascha E, et al. Seizure outcome after temporal lobectomy for temporal lobe epilepsy: a Kaplan-Meier survival analysis. *Neurology*. 2000;54:630-4.
12. Cascino GD, Jack CR Jr, Parisi JE, et al. Magnetic resonance imaging-based volume studies in temporal lobe epilepsy: pathological correlations. *Ann Neurol*. 1991;30:31-6.
13. Williamson PD, French JA, Thadani VM, et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology. *Ann Neurol*. 1993;34:781-7.
14. Binder JR, Sabsevitz DS, Swanson SJ, Hammeke TA, Raghavan M, Mueller WM. Use of preoperative functional MRI to predict verbal memory decline after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2008;49:1377-94.
15. Spencer SS, Spencer DD, Williamson PD, Mattson RH. The localizing value of depth electroencephalography in 32 patients with refractory epilepsy. *Ann Neurol*. 1982;12:248-56.
16. Awad IA, Katz A, Hahn JF, Kong AK, Ahl J, Lüders H. Extent of resection in temporal lobectomy for epilepsy. I. Interobserver analysis and correlation with seizure outcome. *Epilepsia*. 1989;30:756-62.
17. Urasaki E, Yokota A, Akamatsu N, Tsuji S. Surgical treatment of medically intractable temporal lobe epilepsy – Fundamental technique and tips for implantation of intracranial electrodes and tailored temporal lobectomy. *J UOEH*. 2004;26:303-14.
18. Adada B. Selective amygdalohippocampectomy via the transylvian approach. *Neurosurg Focus*. 2008;25:E5.
19. Wheatley BM. Selective amygdalohippocampectomy: the trans-middle temporal gyrus approach. *Neurosurg Focus*. 2008;25:E4.
20. Engel J Jr. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J Jr, ed. 1st ed. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press Ltd; 1987. p. 553-69.
21. Velasco AL, Wilson CL, Babb TL, Engel J Jr. Functional and anatomic correlates of two frequently observed temporal lobe seizure-onset patterns. *Neural Plast*. 2000;7:49-63.
22. Chung MY, Walczak TS, Lewis DV, Dawson DV, Radtke R. Temporal lobectomy and independent bitemporal interictal activity: what degree of lateralization is sufficient? *Epilepsia*. 1991;32:195-201.
23. 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*. 2009;51:1077-2010.
24. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M; Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001;345:311-8.
25. Engel J Jr, Wiebe S, French J, et al.; Quality Standards Committee of the American Academy of Neurology, American Epilepsy Society, American Association of Neurological Surgeons. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology*. 2003;60:538-47.
26. Kwan P, Sperling MR. Refractory seizures: try additional antiepileptic drugs (after two have failed) or go directly to early surgery evaluation? *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 8:57-62.
27. Spencer S, Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol*. 2008;7:525-37.
28. Jobst BC. Treatment algorithms in refractory partial epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 8:51-6.
29. Vossler DG, Kraemer KL, Haltiner AM, et al. Intracranial EEG in temporal lobe epilepsy: location of seizure onset relates to degree of hippocampal pathology. *Epilepsia*. 2005;45:497-503.
30. Najm JM, Naugle R, Busch RM, Bingaman W, Lüders H. Definition of the epileptogenic zone in a patient with non-lesional temporal lobe epilepsy arising from the dominant hemisphere. *Epileptic Disord*. 2006;8(Suppl):27-35.
31. Afra P, Jouny CC, Bergery GK. Duration of complex partial seizures: an intracranial EEG study. *Epilepsia*. 2008;49:677-84.
32. Carrete E, Vonck K, De Herdt V, Van Dycke, et al. Predictive factors for outcome of invasive video-EEG monitoring and subsequent resective surgery in patients with refractory epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112:118-26.
33. Engel J Jr. Epileptogenesis. In: *Seizures and epilepsy*. Philadelphia: F.A. Davis Co; 1989. p. 221-39.
34. Gale K. Subcortical structures and pathways involved in convulsive seizure generation. *J Clin Neurophysiol*. 1992;9:264-77.
35. Halonen T, Tortorella A, Zrebeet H, Gale K. Posterior piriform and perirhinal cortex relay seizures evoked from the area tempesta: role of excitatory and inhibitory amino acid receptors. *Brain Res*. 1994; 652:145-8.
36. Bartolomei F, Chauvel P, Wendling F. Epileptogenicity of brain structures in human temporal lobe epilepsy: a quantified study from intracerebral EEG. *Brain*. 2008;131:1818-30.
37. Velasco AL, Velasco F, Velasco M, Trejo D, Castro G, Carrillo-Ruiz JD. Electrical stimulation of the hippocampal epileptic foci for seizure control: a double-blind, long-term follow-up study. *Epilepsia*. 2007;48:1895-903.
38. Boon P, Vonck K, et al. Deep brain stimulation in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48:1543-50.