

EPILEPSIA DE LOB TEMPORAL MESIAL CU SCLEROZĂ HIPOCAMPICĂ LA COPII THE MESIAL TEMPORAL LOBE EPILEPSY WITH HIPPOCAMPAL SCLEROSIS

Dr. *Adriana Albeanu*¹, prof. univ. dr. *Sanda Măgureanu*²

¹Clinica Hiperdia, Braşov

²Clinica de Neurologie pediatrică, Spitalul Clinic "Al. Obregia", Bucureşti

Abstract

The mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis is one of the most studied syndromes in children with epilepsy. A better understanding of its pathogenesis and a thorough description of its clinical picture is essential to cure such a frequent and devastating disease.

Key words: mesial temporal lobe epilepsy, hippocampal sclerosis, febrile convulsions, pre-surgical evaluation.

Relația dintre scleroza hipocampică și epilepsie a început să iasă la iveală în studiile de specialitate încă de la sfârșitul secolului al XIX-lea. Ulterior, dezvoltarea continuă a mijloacelor de investigație neuroradiologică și interesul crescând pentru chirurgia epilepsiei, au determinat o cât mai bună înțelegere a particularităților clinice, electrietro-encefalografice, imagistice și de anatomopatologie ale sclerozei hipocampice [22]. În 2004 s-a publicat în revista „Epilepsia” un raport extins al Ligii Internaționale de Luptă Împotriva Epilepsiei privind epilepsia de lob temporal mesial cu scleroză hipocampică. În cadrul acestui raport, experții au realizat o descriere detaliată a acestui sindrom care ajută la o diagnosticare cât mai precisă a pacienților cu epilepsie [41].

O caracterizare amănunțită a sclerozei hipocampice s-a realizat în cadrul studiilor care au avut la bază serii de pacienți adulți la care s-a aplicat tratament chirurgical. Inițial, în literatură au existat puține date privind epilepsia de lob temporal la copii [2, 10]. Ulterior studiile de chirurgie a epilepsiei la copii au raportat etiologii variate ale epilepsiei de lob temporal, în general predominând malformațiile corticale și tumorile [11, 12, 42]. Cu toate acestea, au fost și studii care au pus în evidență prezența sclerozei hipocampice la jumătate dintre copiii care se prezintă cu epilepsie de lob temporal [14, 19].

În ceea ce privește **etiologia**, studiile retrospective ale pacienților operați au scos în evidență o serie de „incidente precipitante inițiale” (IPI) care apar la unii copii cu epilepsie de lob temporal mesial înainte de vârsta de 5 ani. Acestea sunt reprezentate de convulsii

febrile (CF) prelungite, hipoxie, traumatisme craniene, infecții intracraniene [41]. Studiile au arătat că, și pacienții cu epilepsie de lob temporal mesial determinată de alte patologii, în afara sclerozei hipocampice, pot prezenta ocazional aceste IPI [21].

O perioadă caracteristică în **istoria naturală** a acestui sindrom epileptic este *perioada latentă*, care este definită ca și durata de timp dintre incidentul precipitant inițial și apariția crizelor temporale. În plus, la unii pacienți poate lipsi această perioadă latentă, iar alții nu experimentează IPI, deci este foarte important să se studieze în viitor diferența dintre acești pacienți, diferență care ar putea fi influențată de intervenția IPI în plin proces de maturare cerebrală la copii [41]. De asemenea, s-a arătat că, durata acestei perioade liberă de crize, „preepileptică”, reflectă cu acuratețe lungimea unui proces lent de dezvoltare a epileptogenezei la nivelul hipocampului [38].

O relație intens studiată este cea între convulsiile febrile și dezvoltarea ulterioară a sclerozei hipocampice și implicit a epilepsiei de lob temporal mesial. În studiile cu pacienți operați, s-a evidențiat o incidență crescută a convulsiilor febrile prelungite la cei ce vor dezvolta epilepsie de lob temporal mesial cu scleroză hipocampică. La copii, evidența clară a relației convulsii febrile complexe - scleroză hipocampică vine dintr-un studiu cu 27 de sugari care au fost urmăriți cu investigații prin rezonanță magnetică (IRM) după producerea CF complexe. Unii dintre acești sugari care au prezentat convulsii febrile focale și prelungite au avut evidența IRM a unui edem acut la

nivelul hipocampului și au dezvoltat ulterior scleroză hipocampică unilaterală [40]. La 2-5 zile după un status epileptic febril, se observă pe IRM o creștere a volumului hipocampului asociată cu hipersemnal T2 [36]. Urmărirea pacienților la 6-8 luni după evenimentul inițial a scos în evidență un efect invers, de reducere a volumului hipocampului și hiposemnal T2 [37]. De asemenea, unele studii au arătat că este posibilă existența unei subtile malformații hipocampice preexistente care poate facilita apariția CF și contribuie la dezvoltarea ulterioară a sclerozei hipocampice [9]. Contrar acestor idei, studiile formei familiale a epilepsiei de lob temporal mesial au arătat că unii pacienți pot prezenta scleroză hipocampică în lipsa unor CF în antecedente sau chiar în lipsa dezvoltării epilepsiei temporale [17, 16]. Astfel, un aspect important care se desprinde din studiile cazurilor familiale cu epilepsie de lob temporal mesial este terenul genetic pe care se greșează apariția convulsiilor febrile și ulterior scleroza hipocampică și implicit epilepsia de lob temporal mesial.

Studiile pe modele animale au fost cele care au încercat să elucideze mecanismul fiziopatologic ce stă la baza relației CF – scleroză hipocampică – epilepsie. Aceste studii au demonstrat că, expunerea precoce a neuronilor hipocampici la CF experimentale prelungite determină o disfuncționalitate importantă a acestora [15]. De asemenea, s-a evidențiat că, unele modele animale experimentează crize focale, limbice la doze mici de medicamente epileptogene și afectare hipocampică importantă la doze mari [30]. Pornind de la aceste premise, studiile umane au arătat că, multe convulsii febrile pot avea o origine focală și semiologia este adesea compatibilă cu originea mesială temporală, adică pot fi interpretate ca și crize hipocampice cu generalizare secundară [31].

În cadrul **istoriei naturale** a acestui sindrom epileptic, o altă perioadă evolutivă caracteristică este *perioada silențioasă*, care se întinde între prima criză temporală și momentul în care crizele devin rezistente la tratament. În cadrul acestei perioade, inițial crizele sunt bine controlate medicamentos, pentru ca apoi să devină refractare [41]. Existența perioadei silențioase sugerează și un anumit grad de progresie a bolii. În acest sens, studiile neuroimagistice și de neuropatologie au demon-

strat o corelație strânsă între gradul de distrugere celulară, atrofia hipocampică și durata epilepsiei [13]. Chiar și în cazul pacienților cu o evoluție mai puțin severă a epilepsiei, s-a evidențiat o descreștere progresivă a volumului hipocampului care s-a corelat semnificativ cu numărul crizelor generalizate experimentate de pacienți, ceea ce sugerează o afectare hipocampică indusă de crizele recurente [5]. Deși mecanismele care stau la baza naturii progresive a afecțiunii nu sunt încă pe deplin elucidate, recent au fost aduse evidențe substanțiale privind un cerc vicios care se creează între un proces inflamator necontrolat, afectarea barierei hemato-encefalice și generarea crizelor, care antrenează progresia epilepsiei temporale [43]. La pacienții care prezintă scleroză hipocampică, s-a pus în evidență un proces inflamator mediat imun, reprezentat de prezența unui infiltrat cu limfocite CD4 și CD8 în parenchimul hipocampului atrofic [29].

Chiar dacă studiile pe pacienți operați au arătat că majoritatea acestora se prezintă cu epilepsie refractară la tratament, există un număr mic de cazuri „benigne”, care prezintă o evoluție ușoară a epilepsiei, chiar remisie spontană a crizelor, cu sau fără tratament antiepileptic [20]. Aceste cazuri „benigne” prezintă debutul crizelor la adolescență sau ca adulți tineri și au o predispoziție familială. Mai mult, s-a arătat că și pacienții adulți cu epilepsie temporală care au debutul crizelor în copilărie pot avea o perioadă variabilă cu bun control medicamentos al crizelor, toate acestea demonstrând că prezența sclerozei hipocampice nu este neapărat sinonimă cu epilepsia refractară [3].

Din punct de vedere **neuropatologic**, scleroza hipocampică este definită de principalele sale caracteristici anatomice, și anume: glioză și pierderea neuronală. Aceasta este întâlnită în grade variabile în majoritatea regiunilor hipocampice, dar și la nivelul regiunii subiculare, a girusului parahipocampic și a cortexului temporal infero-medial. Cele mai afectate regiuni hipocampice sunt regiunile CA1 și CA3 și sunt cruțate regiunea CA2 și girul dentat. Alături de glioză și pierderea neuronală, există și dispersia celulelor granulare dentate și înmugurirea fibrelor mușchioase (formarea de noi contacte sinaptice aberante între fibrele mușchioase și dendritele proximale ale neuronilor granulari dențați). Reorganizarea

sinaptică este adesea prezentă și nu este limitată numai la fibrele mușchioase și stratul granular al girului dentat [25].

La afectarea hipocampică se poate adăuga și una extrahipocampică, în principal reprezentată de afectarea amigdalei, care prezintă pierdere neuronală și glioză în complexul nuclear laterobazal (scleroză amigdaliană). În substanța albă a lobului temporal se pot întâlni neuroni ectopici și infiltrate perivascularare oligodendrocit-like [41]. În analiza structurală a țesuturilor rezecate chirurgical se pot aplica numeroase tehnici pentru o analiză cât mai amănunțită a caracteristicilor patologice, și anume: colorația Timm pentru a evidenția modificările fibrelor mușchioase, imunohistochimie pentru a evidenția glioză și pierderea neuronală. Markerii pentru analiza funcțională și metabolică includ sistemele de neurotransmițători, factorii neurotrofici, calbina, diverși hormoni [41].

Examinarea histopatologică are un caracter limitat, pe de o parte de cantitatea de țesut viabil pentru analiză și pe de altă parte, de rezecția chirurgicală, care de multe ori este realizată numai la nivelul regiunii afectate, și anume regiunea mesială temporală. Astfel, este greu de precizat dacă afectarea este strict unilaterală, dacă se extinde la alte regiuni vecine hipocampului sau este chiar bilaterală [41]. Studiile de neuroimagerie vin să completeze aceste date. Primii care au atras atenția că, scleroza hipocampică nu este numai o leziune unilaterală au fost Margerison și Corsellis în 1966 [23]. De atunci și până în prezent au fost realizate o multitudine de studii atât neuroimagistice, cât și pe serii de pacienți chirurgicali, care s-au axat cu precădere pe prezența *patologiei duale* (scleroză hipocampică asociată cu o malformație corticală). La copii, majoritatea studiilor au scos în evidență o incidență crescută a patologiei duale [4, 11, 34], fără însă a se face o diferențiere clară între tipurile de malformații corticale asociate (heterotopie vs. displazie corticală). Recent s-a realizat o descriere amănunțită a pacienților care prezintă scleroză hipocampică asociată cu heterotopii, scoțându-se încă o dată în evidență ponderea mai mare a patologiei duale în detrimentul sclerozei hipocampice izolate la pacienții pediatrici [21].

În ceea ce privește existența sclerozei hipocampice bilaterale la copii, din literatură se desprind două aspecte importante. Primul este reprezentat de descrierea unui sindrom clinic cu scleroză hipocampică bilaterală cu apariție precoce la copilul de vârstă mică, care prezintă pe lângă epilepsie o afectare profundă a limbajului, precum și a comportamentului social [8]. Recent, a fost descris un alt caz cu scleroză hipocampică bilaterală apărută secundar unei encefalite limbice non-paraneoplazice, care a fost citată până acum ca unul din factorii inductori ai sclerozei hipocampice numai la adult [18].

Patogeneza sclerozei hipocampice continuă să rămână și ea un subiect de controversă în literatura de specialitate. Pierderea neuronală ce caracterizează scleroza hipocampică este cauză sau consecință a crizelor temporale repetate? De-a lungul a mai bine de 60 de ani de cercetări, au existat argumente pro și contra. Astfel, Sommer și Bratz și-au prezentat argumentele clinico-patologice în favoarea ipotezei că scleroza hipocampică este o arie de afectare cronică a hipocampului, cu glioză, care probabil generează crize. De cealaltă parte, Spielmeyer, Scholtz și Peiffer au argumentat că afectarea hipocampică este consecința crizelor repetate [cit. de 25]. Studiile care au urmat și care au investigat relația dintre diversele incidente precipitante inițiale și scleroza hipocampică susțin ambele ipoteze. În prezent răspunsul poate fi furnizat de numeroasele studii de neuroanatomie și electrofiziologie. Au fost descrise o multitudine de modificări celulare și moleculare care au loc la nivelul hipocampului. Posibilele mecanisme care stau la baza intensei epileptogenicități a hipocampului pot fi grupate în trei categorii:

1. Modificări ale proprietăților sinaptice. Elementul central este reprezentat de reorganizarea sinaptică a sistemului de fibre mușchioase (axonii neuronilor din girul dentat). Aceasta se corelează semnificativ cu cantitatea de celule piramidale pierdute de la nivelul regiunii CA3 a hipocampului.
2. Afectarea conectivității dintre neuroni. Transmiterea sinaptică glutaminergică excitatorie este afectată prin multiplele modificări care au loc la nivelul receptorilor glutaminergici. GABA (acidul gama-amino-

butiric) este cel mai important neuro-transmițător inhibitor de la nivel cerebral și care deține un rol important în reglarea rețelelor neuronale excitatorii. Astfel, la nivelul hipocampului se produc atât modificări ale receptorilor GABA-ergici, cât și modificări ale transmiterii sinaptice mediate de GABA, cu afectarea consecutivă a plasticității sinaptice.

3. Modificări ale proprietăților intrinseci ale neuronilor. Este vorba despre relația de input-output dintre neuroni care stă la baza transmiterii sinaptice și care este dependentă de proprietățile intrinseci ale membranei dendritice. La acest nivel se produc modificări ale expresiei și reglării diverselor clase de canale ionice voltaj-dependente. Dintre acestea, canalele de Ca joacă cel mai important rol [25].

Tabloul clinic al epilepsiei de lob temporal mesial cu scleroză hipocampică este prezentat pe larg în literatura de specialitate. Debutul epilepsiei se produce cel mai adesea cu crize focale complexe sau crize generalizate. Adesea, acestea pot fi precedate de crize focale simple pentru o perioadă variabilă de timp, și care de multe ori nu sunt recunoscute ca având natură epileptică [33]. Frecvența crizelor este variabilă. Crizele secundar generalizate, precum și statusul epileptic sunt rare. Factorii precipitanți care pot induce crizele sunt reprezentați de stres, deprivarea de somn, iar la femei, modificările hormonale determinate de ciclul menstrual [6].

Cele mai frecvente simptome ictale care apar în cadrul crizelor de lob temporal mesial sunt:

1. Aura. Aura epigastrică este întâlnită în proporție de 70% la pacienții care au dovada IRM a sclerozei hipocampice. Mai rar pot apare aure nespecifice, emoționale (senzație de frică sau anxietate), vegetative sau psihice (dejă-vu) [41]. În general, aurele apar izolate sau pot preceda progresia spre o simptomatologie mai complexă. La copii, aurele se pot manifesta doar sub forma unor simptome psihice sau vegetative, ceea ce pune mari probleme de diagnostic [6].
2. Alterarea stării de conștiință este frecvent întâlnită, dar este dificil de cuantificat [41]. Ea face diferența dintre prezența crizelor focale simple și cele complexe.

3. Amnezia și afazia. Oprirea bruscă a limbajului, precum și a oricărui tip de mișcare apare frecvent în crizele temporale, dar sunt simptome nespecifice [41]. Afazia trebuie diferențiată de anomie și trebuie clasificată ca fiind ictală sau postictală, pentru că afazia postictală are mare valoare în lateralizarea crizelor.

4. Automatisme. Acestea sunt de mai multe tipuri: automatisme oro-alimentare (de mestecat, plescăit), automatisme mâinilor care de obicei sunt ipsilaterale cu focarul epileptic temporal, cu atât mai mult când se asociază cu postura distonică a mâinii contralaterale. Automatisme verbale apar mai puțin frecvent [6].

5. Semnele motorii pozitive. Acestea sunt reprezentate de clonii facio-brahiale contralaterale focarului epileptic, versii clonice ale capului și ochilor, a căror valoare de lateralizare trebuie interpretată în context semiologic și în funcție de momentul apariției. De asemenea, apare și postura distonică a membrului superior contralateral focarului epileptic și postura tonică asimetrică a membrului superior, care are și ea valoare de localizare [41].

6. Semnele și simptomele postictale sunt reprezentate de afectarea cognitivă, deficitul de memorie, afectări ale dispoziției și deficite de limbaj [41]. Afazia postictală denotă un debut al crizei în emisfera dominantă. În plus, poate apare frecarea nasului postictală care se realizează cu mâna ipsilaterală focarului epileptic [6].

Deoarece la copii epilepsia temporală apare într-o perioadă de continuă maturare cerebrală, tabloul clinic variază spre deosebire de adulți. Studiile inițiale ale epilepsiei de lob temporal au arătat că pacienții în vârstă de peste 6 ani prezintă crize similare ca aspect cu adulții, în schimb sugarii și copiii mici prezintă o semiologie diferită a crizelor [24, 27, 39, 42]. Astfel, la sugari predomină manifestările motorii, care pe măsura înaintării în vârstă devin din ce în ce mai puțin evidente sau pot apare chiar crize generalizate sau spasme infantile. Automatisme pot fi prezente la vârstele mici, dar sunt mai simple și mai puțin elaborate. Automatisme orale apar mai frecvent decât cele de la nivelul mâinilor [35]. În evaluarea prechirurgicală a copiilor ce

prezintă scleroză hipocampică, descrierea detaliată a semiologiei crizelor este extrem de importantă pentru localizarea cât mai precisă a zonei epileptogene.

Pacienții cu scleroză hipocampică prezintă un aspect caracteristic al **electroencefalogramii** (EEG) ictale și interictale. *EEG-ul interictal* de rutină, înregistrat cu electrozi de suprafață, arată prezența focarului clasic cu unde ascuțite/ vârf-undă lentă la aproximativ o treime din pacienți. La restul de două treimi, EEG de rutină poate fi normal sau poate arăta modificări nespecifice [33]. Modificările epileptiforme, dacă apar, sunt unilaterale la o treime din pacienți, și la restul de două treimi apar independent, fie în derivațiile temporale drepte, fie stângi. Valoare de lateralizare au grupajele de unde lente localizate temporal și care apar la 50% din pacienți [33]. Aceste modificări epileptiforme de suprafață sunt de fapt expresia activității epileptice la nivelul cortexului parahipocampic. Cu electrozii de scalp nu se poate înregistra activitatea epileptică de la nivelul hipocampului. Pentru aceasta este nevoie de electrozi de profunzime [22].

EEG-ul ictal de suprafață poate fi normal sau neconcludent în aproape 60% din cazuri. Pattern-ul caracteristic este reprezentat de activitate teta ritmică, cu aspect crescendo, localizată în derivațiile temporale afectate, care începe cu 30 de secunde înainte de apariția manifestărilor clinice și iradiază apoi în regiunile învecinate și chiar în tot emisferul [33]. În cazul în care electrozii de suprafață nu pot localiza debutul exact al crizelor, se pot folosi în înregistrările ictale, electrozi de profunzime și electrozi localizați direct la nivelul hipocampului (electrozi subdurali și foramen ovale) [22]. Multă vreme studiile intracraniene au fost limitate la copii, însă în prezent acestea se folosesc cu succes pentru o definire cu cât mai mare acuratețe a zonei epileptogene și pentru o delimitare cât mai bună a cortexului funcțional înainte de rezecția chirurgicală [32].

Un diagnostic clinic de epilepsie temporală mesială cu scleroză hipocampică trebuie confirmat atât cu ajutorul EEG, dar și printr-o *investigație prin rezonanță magnetică* (IRM) de înaltă rezoluție. Tehnicile IRM s-au îmbunătățit foarte mult, astfel că, în prezent este posibilă o foarte bună vizualizare „in vivo” a

sclerozei hipocampice, precum și a patologiilor duale asociate [33]. Criteriile IRM pentru definirea sclerozei hipocampice sunt: atrofia hipocampică și pierderea arhitecturii interne asociată cu hipersemnal T2 și hiposemnal T1. Pentru o cât mai bună descriere a aspectului evolutiv în cazul sclerozei hipocampice, se folosesc în plus anumite tehnici IRM cantitative și spectroscopia [28].

În *evaluarea prechirurgicală* a copiilor cu scleroză hipocampică, nu de puține ori datele non-invazive oferite de monitorizarea EEG de lungă durată și IRM s-au dovedit a fi ineficiente în a localiza și a stabili extinderea zonei epileptogene. De aceea se folosesc investigații de tipul computer tomografiei cu emisia unui singur foton (SPECT) ictal, interictal și înregistrat simultan cu IRM, computer tomografia cu emisie de pozitroni (PET), iar pentru detaliile de neuropsihologie IRM-ul funcțional și testul Wada.

Testarea neuropsihologică a pacienților cu scleroză hipocampică contribuie și ea la o cât mai bună înțelegere a funcțiilor hipocampului. Această testare a arătat că hipocampul din emisferul dominant (de obicei cel stâng) este responsabil pentru memoria verbală anterogradă, în timp ce hipocampul drept coordonează memoria nonverbală anterogradă. Studiile corelative între aspectele de neuropsihologie, neuropatologie și IRM au demonstrat că pacienții cu scleroză hipocampică stângă prezintă un deficit al memoriei verbale care se corelează atât cu gradul pierderii neuronale cât și cu cel de diminuare al volumului hipocampului [22].

Din punct de vedere neuropsihologic, copiii prezintă în primul rând un deficit intelectual, cu precădere dacă debutul epilepsiei este în primii ani de viață, ceea ce subliniază încă o dată vulnerabilitatea la crize a creierului la vârste mici [7]. De asemenea, afectarea memoriei vizuale este frecvent întâlnită la copii, comparativ cu adulții, iar în ceea ce privește memoria verbală situația este inversă. Există o afectare a memoriei semantice cât și a celei episodice [26]. De fapt, la copii lateralizarea deficitelor de memorie nu este la fel de clară ca și în cazul adulților. Totuși, tratamentul chirurgical la copii s-a dovedit că îmbunătățește semnificativ prognosticul cognitiv [39]. Un alt aspect important este incidența crescută a unor afecțiuni psihiatrice comorbide. Este vorba

despre tulburarea hiperkinetică cu deficit de atenție, tulburările pervazive de dezvoltare, tulburările de comportament și cu o mai mică frecvență tulburările emoționale și psihoza [6].

În ceea ce privește **tratamentul**, o parte dintre pacienții cu scleroză hipocampică vor avea inițial un bun control al crizelor cu monoterapie. Totuși, mare parte dintre ei necesită tratament cu două sau trei medicamente antiepileptice. Strategia terapeutică trebuie să fie individualizată, trebuie inițiată precoce și corect condusă înainte ca epilepsia să se cronicizeze, să devină farmaco-rezistentă și să se asocieze cu deteriorare cognitivă și disfuncție psihosocială [6]. Decizia tratamentului chirurgical se ia cât mai precoce, mai ales în cazul copiilor. Astfel, ei au șansa să devină liberi de crize și să ducă o viață normală. În urma chirurgiei rezective (lobectomie temporală anterioară asociată cu amigdalohipocamp-ectomie), aproximativ 60% din pacienți pot avea un prognostic postoperator foarte bun (clasa I Engel) [27, 39].

Concluzii

Scleroza hipocampică este una dintre cele mai studiate cauze ale epilepsiei de lob temporal mesial. Relația acesteia cu incidentele precipitante inițiale este deosebit de complexă și continuă să stârnească multiple controverse în literatura de specialitate, alături de unele aspecte ale istoriei sale naturale precum și ale patogenzei. Tabloul clinic completat de investigațiile paraclinice complexe ajută la o evaluare prechirurgicală cât mai exactă a pacienților, pentru a se lua cea mai bună decizie terapeutică care să îmbunătățească considerabil calitatea vieții acestora.

Bibliografie

1. Abou-Khalil B.W. - The genetics of temporal lobe epilepsy and implications for treatment. *Epilepsy Curr.* 2007 Jul-Aug;7(4):100-1.
2. Acharya J.N., Wyllie E., Lüders H.O., et al. - Seizure symptomatology in infants with localization-related epilepsy. *Neurology.* 1997, Jan; 48(1): 189-96.
3. Berg A.T. - The natural history of mesial temporal lobe epilepsy. *Curr Opin Neurol.* 2008. Apr; 21(2): 173-8.
4. Bocti C., Robitaille Y., Daidori P. et al. - The pathological basis of temporal lobe epilepsy in

- childhood. *Neurology.* 2003. Jan 28; 60(2):191-5.
5. Briellmann R.S., Berkovic S.F., Syngeniotis A. et al. - Seizure-associated hippocampal volume loss: a longitudinal magnetic resonance study of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol.* 2002. May;51(5):641-4.
6. Cendes F., Kahane P., Brodie M., et al. - The mesio-temporal lobe epilepsy syndrome in Roger J., Dravet C., Genton P. Et al. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.* 2002. John Libbey & Co Ltd., pp 513-530.
7. Cormack F., Cross J.H., Isaacs E. et al. - The development of intellectual abilities in pediatric temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2007. Jan;48(1):201-4.
8. DeLong G.R., Heinz E.R. - The clinical syndrome of early-life bilateral hippocampal sclerosis. *Ann Neurol.* 1997. Jul; 42(1): 11-7.
9. Depondt C., Van Paesschen W., Matthijs G., et al. - Familial temporal lobe epilepsy with febrile seizures. *Neurology.* 2002. May 14;58(9):1429-33.
10. Duchowny M.S. - Complex partial seizures of infancy. *Arch Neurol.* 1987.Sep;44(9):911-4.
11. Duchowny M.S., Levin B., Jayakar P. - Temporal lobectomy in early childhood. *Epilepsia.* 1992. Mar-Apr;33(2):298-303.
12. Fish D.R., Smith S.J., Quesney L.F. et al. - Surgical treatment of children with medically intractable frontal or temporal lobe epilepsy: results and highlights of 40 years' experience. *Epilepsia.* 1993.Mar-Apr;34(2):244-7.
13. Fuerst D., Shah J., Shah A. et al. - Hippocampal sclerosis is a progressive disorder: a longitudinal volumetric MRI study. *Ann Neurol.* 2003. Mar; 53(3):413-6.
14. Harvey A.S., Grattan-Smith J.D., Desmond P.M. et al. - Febrile seizures and hippocampal sclerosis: frequent and related findings in intractable temporal lobe epilepsy of childhood. *Pediatr Neurol.* 1995. Apr;12(3):201-6.
15. Huang C.C., Chang Y.C. - The long-term effects of febrile seizures on the hippocampal neuronal plasticity - clinical and experimental evidence. *Brain Dev.* 2009. May; 31(5): 383-7. Epub 2009 Jan 7.
16. Kobayashi E., D'Agostino M.D., Lopes-Cendes I., et al. - Hippocampal atrophy and T2-weighted signal changes in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 2003.Feb 11;60(3):405-9.
17. Kobayashi E., Lopes-Cendes I., Cendes F. - Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal sclerosis in asymptomatic, first-

- degree relatives of patients with familial mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol.* 2002. Dec; 59 (12): 1891-4.
18. Kroll-Seger J., Bien C.G., Huppertz H.J. - Non-paraneoplastic limbic encephalitis associated with antibodies to potassium channels leading to bilateral hippocampal sclerosis in a pre-pubertal girl. *Epileptic Disord.* 2009. Mar; 11(1): 54-9. Epub 2009 Mar 2.
 19. Kuzniecky R., Murro A., King D. et al. - Magnetic resonance imaging in childhood intractable partial epilepsies: pathological correlations. *Neurology.* 1993. Apr;43(4): 681-7.
 20. Labate A., Gambardella A., Andermann E. Benign mesial temporal lobe epilepsy. *Nat Rev Neurol.* 2011 Apr;7(4):237-40. Epub 2011 Jan 25.
 21. Lopez H.E., Fohlen M., Lelouch-Tubiana A. et al. - Heterotopia associated with hippocampal sclerosis: an under-recognized cause of early onset epilepsy in children operated on for temporal lobe epilepsy. *Neuropediatrics.* 2010. Aug;41(4):167-75. Epub 2010 Nov 17.
 22. Luders H.O. - Mesial temporal sclerosis. In Luders HO. *Textbook of epilepsy surgery.* 2008. Informa UK Ltd, pp 249-251.
 23. Margerison J.H., Corsellis J.A. - Epilepsy and the temporal lobes. A clinical, electroencephalographic and neuropathological study of the brain in epilepsy, with particular reference to the temporal lobes. *Brain.* 1966. Sep; 89(3):499-530.
 24. Maton B., Jayakar P., Resnick T. Surgery for medically intractable temporal lobe epilepsy during early life. *Epilepsia.* 2008. Jan;49(1):80-7. Epub 2007 Sep 12.
 25. Mathern G.W., Wilson C.L., Beck H. - Hippocampal sclerosis in Engel J., Pedley TA. *Epilepsy: a Comprehensive Textbook.* 2008. Lippincott Williams&Wilkins.pp 120-137.
 26. McLellan A., Davies S., Heyman I. - Psychopathology in children with epilepsy before and after temporal lobe resection. *Dev Med Child Neurol.* 2005 Oct;47(10): 666-72.
 27. Mohamed A., Wyllie E., Ruggieri P. Et al. Temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis in pediatric candidates for epilepsy surgery. *Neurology.* 2001 Jun 26;56(12):1643-9.
 28. Morita M.E., Cendes F. - Epilepsia. Quantitative MRI techniques in MTLE: toward a better understanding of hippocampal sclerosis. *Epilepsia.* 2010 Feb; 51 Suppl 1:76-9.
 29. Nakahara H., Konishi Y., Beach T.G. - Infiltration of T lymphocytes and expression of icam-1 in the hippocampus of patients with hippocampal sclerosis. *Acta Histochem. Cytochem.* 2010. Dec 29;43(6):157-62. Epub 2010 Dec 18.
 30. Neville BG., Gindner D. Febrile seizures - semiology in humans and animal models: evidence of focality and heterogeneity. *Brain Dev.* 2010. Jan;32(1):33-6.
 31. Neville BG., Gindner D. - Febrile seizures are a syndrome of secondarily generalized hippocampal epilepsy. *Dev. Med. Child Neurol.* 2010. Dec;52(12):1151-3. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03745.x. Epub 2010 Aug 16.
 32. Nilsson D., Fohlen M., Jalin C. et al. - Foramen ovale electrodes in the preoperative evaluation of temporal lobe epilepsy in children. *Epilepsia.* 2009. Sep;50(9):2085-96. Epub 2009 Jun 1.
 33. Panayiotopoulos C.P. - Symptomatic and cryptogenic (probably symptomatic) focal epilepsies in Panayiotopoulos CP. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. 2010 Springer Healthcare Ltd. Pp 435-496.
 34. Porter B.E., Judkins A.R., Clancy R.R. et al. - Dysplasia: a common finding in intractable pediatric temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 2003 Aug 12;61(3):365-8.
 35. Ray A., Kotagal P. Temporal lobe epilepsy in children: overview of clinical semiology. *Epileptic Disord.* 2005. Dec; 7(4): 299-307.
 36. Scott RC., Gadian DG., King MD., et al. Magnetic resonance imaging findings within 5 days of status epilepticus in childhood. *Brain.* 2002. Sep;125 (Pt 9): 1951-9.
 37. Scott R.C., King M.D., Gadian D.G. - Hippocampal abnormalities after prolonged febrile convulsions: a longitudinal MRI study. *Brain.* 2003. Nov; 126(Pt 11): 2551-7. Epub 2003 Aug 22.
 38. Sloviter R.S. - Hippocampal epileptogenesis in animal models of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: the importance of the "latent period" and other concepts. *Epilepsia.* 2008. Dec; 49 Suppl 9:85-92.
 39. Terra-Bustamante V.C., Inuzuca L.M., Fernandes R.M. - Seizure. Temporal lobe epilepsy surgery in children and adolescents: clinical characteristics and post-surgical outcome. 2005 Jun;14(4):274-81.
 40. VanLandingham K.E., Heinz E.R., Cavazos J.E. - Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal injury after prolonged focal febrile convulsions. *Ann Neurol.* 1998. Apr;43(4):413-26.
 41. Wieser HG. ILAE Commission on Neurosurgery of Epilepsy. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia.* 2004. Jun; 45(6): 695-714.