

Casos Clínicos

¿Cambian los modelos de propagación según el grado de excitabilidad del lóbulo temporal? Análisis de un caso de Status Super-Refractario.

¿Cambian los modelos de propagación dependiendo de la mayor o menor excitabilidad del lóbulo temporal?

¿Cambian los modelos de propagación según la excitabilidad del lóbulo temporal?

Cayetano E. Napolitano, MD* and Miguel Orriols, MD†

ABSTRACT

Objective: Our goalswere to study the propagation models in a situation of persistent temporal epileptic seizures with varying degrees of bitemporal excitability and to analyzewhich propagation models were found at times of high temporal excitability and which occurred with lower levels of excitability.

Methods: A patient with super-refractory status arising from the temporal lobes was studied daily using videoelectroencephalography (VEEG), with a large number of electroclinical seizures recorded. The analysis focused on the method and type of seizure propagation and classified them either according to the propagation models described in the literature or as undetermined.

Results: Video-EEG monitoring was carried out daily for 310 days. A total of 990 electroclinical seizures were recorded; 135 seizures were recorded during the first week, and 523 were recorded in the first month. From the beginning, the interictal recording showed independent discharges over both temporal lobes. The seizures showed independent onset in both temporal lobes. During periods of the highest number of seizures, certain models of propagation begin to predominate through switch of lateralization, temporal asynchrony, early remote propagation, total contralateral propagation,

seizures with nonlocalized onset, or models that are difficult to classify.

Conversely, when the condition was brought relatively under control, we observed fewer propagation modelswith predominantly simple patterns: only hemispheric propagation or graduated sequential propagation with a few nonlateralized onset seizures.

Conclusions: Upon analyzing the seizures, we found that the propagation models vary as the status evolved, with the change reflecting the degree of excitability in the mesial temporal–limbic network at a given time. In clinical practice, these changes in propagation models are more likely to be observed in temporal status that extends over time and with an onset of the seizures in both temporal lobes. **Significance:** The analysis of the propagation models may provide information about the excitability of the mesial temporal–limbic network.

Keywords: Propagation models, Temporal lobe seizures, Super-refractory status, Scalp ictal EEG.

RESUMEN

Estudiamos con EEG video diario, un paciente con un status super-refractario del lóbulo temporal en el cual analizamos un gran número de crisis electroclínicas. El análisis está centrado en la forma de propagación de las crisis. El tipo de propagación de cada crisis electro-clínica se identificó según alguno de los modelos de propagación descritos en estos pacientes, o bien se clasificó como indeterminado.

Nuestro objetivo es saber que ocurre con los modelos de propagación en una situación de persistencia de crisis en el tiempo con grados variables de excitabilidad bitemporal. Nos interesa ver que modelos

*Neurology Service, Electroencephalography Department, Military Hospital, Santiago, Chile.

†Preventive Medicine Service, Army Health Unit, Santiago, Chile.

Correspondence author: Dr. Cayetano E. Napolitano.
Address: San Sebastian 2812, Office 904, Las Condes, Santiago, Chile. Telephone/Fax number: 056-02-2461611
E-mail: napolitanonorero@manquehue.net
Miguel Orriols E-mail: morriols1@mac.com

de propagación se observan en los momentos de elevada excitabilidad temporal y cuales cuando la excitabilidad decrece, y de esa manera reafirmar la existencia de modelos de propagación que se asocian a elevada excitabilidad temporal y otros a baja excitabilidad temporal.

Pudimos observar que los modelos de propagación van cambiando durante la evolución del status, y el cambio va reflejando el grado de excitabilidad que presenta en ese momento el lóbulo temporal.

INTRODUCCIÓN

Un aspecto conocido desde los trabajos clásicos de Lieb et al (1986) es que los pacientes con epilepsia mesial temporal (E.M.T) muestran una gran dispersión en los tiempos de propagación de la descarga epiléptica desde su origen en un lóbulo temporal y la llegada a la región mesial contralateral. Este hecho probablemente está reflejando diferentes grados de excitabilidad temporal, lo cual se plantea explica en parte los diferentes modelos de propagación que se pueden observar. (Lieb et al., 1991, Spencer et al., 1987, 1992, 2002; Gloor et al. 1993).

En estudios con EEG ictal de superficie también se han identificado diferentes modelos de propagación asignándoles relación con excitabilidad temporal y/o respuesta a tratamientos o control postcirugía: cambio de lateralización y asincronía temporal (Steinhoff et al., 1995, Schulz et al., 2000), propagación solo temporal (Chassoux et al., 2004), propagación remota precoz (Napolitano and Orriols, 2008), propagación hemisférica ipsilateral (Napolitano and Orriols, 2010), propagación graduada y secuencial (Napolitano and Orriols, 2010), propagación contralateral total (Napolitano and Orriols, 2010).

Existe una correlación bastante estrecha entre las características del registro interictal de pacientes con E.M.T. y el tipo de propagación observado en los registros ictales de superficie de estos pacientes. (Steinhoff et al 1995; Patariaia et al. 1998).

Así como la existencia de descargas bitemporales independientes son un marcador de hiperexcitabilidad bitemporal; la forma cómo se propaga la descarga epiléptica es un marcador de baja o elevada excitabilidad temporal. (Napolitano and Orriols, 2010).

Los pacientes con descargas interictales bitemporales independientes muestran de preferencia modelos no habituales o complejos de propagación (Steinhoff et al., 1995, Schulz et al., 2000) los que con frecuencia se combinan entre si (ej. cambio de lateralización más asincronía temporal).

Los pacientes con descargas interictales unilaterales presentan generalmente uno o dos modelos de propagación sin combinar modelos complejos. (Patariaia et al., 1998).

Las crisis de inicio no localizado predominan en pacientes con descargas bitemporales independientes y suponen también una elevada excitabilidad temporal (Walzack et al., 1991, Napolitano and Orriols, 2008).

Un elemento a considerar es el área cerebral involucrada en la propagación; en general mientras más limitada sea el área de propagación ictal menor es la excitabilidad de la EMT. Esto se ha visto corroborado en estudios con EEG intracerebral, mientras más circunscrito es el inicio y más acotada la propagación parece ser mejor la respuesta postcirugía. (Adam et al., 1994, Lee et al., 2000). Con EEG ictal de superficie puede asumirse el mismo principio; descargas ictales que se propagan sólo al lóbulo temporal (grupo mesial, Chassoux et al., 2004) o solo con propagación hacia el hemisferio ipsilateral (grupo I de nuestros pacientes, 2010) tienen una baja excitabilidad unitemporal y mejores resultados en relación a la cirugía o mejor respuesta a tratamiento médico. A la inversa los patrones complejos de propagación (de elevada excitabilidad) involucran en su propagación áreas cerebrales extensas de uno o ambos hemisferios, a veces casi simultáneamente y muestran una menor respuesta a tratamientos médicos o cirugía (Adams et al. 1994, Schulz et al., 2000).

No sabemos si los patrones de propagación se mantienen estables a través del tiempo, o bien si se acentúa el trastorno de base (posiblemente mayor alteración de la red temporal-mesial límbica) un patrón de propagación simple, de baja excitabilidad pueda coexistir o aún ser reemplazado por patrones de propagación compleja, de elevada excitabilidad. En relación al estudio de un paciente con una lesión reciente mesial temporal bilateral, que determinó un status del lóbulo temporal prolongado, refractario

a diversos tratamientos, estudiamos con monitoreo EEG video un gran número de sus crisis y su evolución en el tiempo, analizando especialmente los

modelos de propagación observados. Nuestro objetivo es responder las siguientes interrogantes: ¿Puede verdaderamente sostenerse que existen mo-

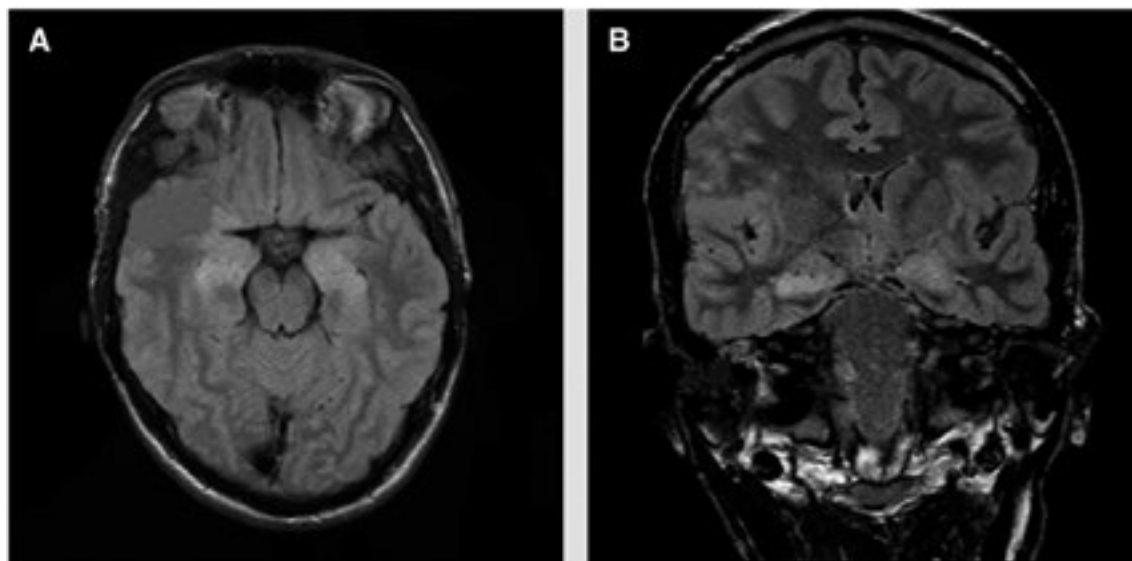


Fig. 1 On day 6, MRI FLAIR sequence (A axial view, B coronal view) demonstrating bilateral medial temporal lobe hyperintensity.

delos de propagación de baja excitabilidad y otros de elevada excitabilidad temporal? y ¿Qué ocurre con los patrones de propagación cuando las crisis se incrementan y persisten en el tiempo?

MATERIAL Y MÉTODO

Caso Clínico. Paciente varón de 23 años, sin antecedentes médicos previos, inicia 4 días antes del ingreso a nuestro hospital, cuadro de cefalea persistente asociado a febrículas seguido de crisis convulsiva generalizada, las que se repiten en varias oportunidades en las 48 horas siguientes por lo cual se inicia tratamiento con fenitoína e.v. Valcote ev. y luego Midazolam en infusión continua. Por la persistencia de crisis convulsivas se traslada a UCI. El estudio de LCR es normal. Se realiza screening para agentes infecciosos en LCR y sangre los que son negativos. Se inicia tratamiento empírico con Aciclovir intravenoso sin cambio de su condición médica. Un primer estudio de RNM en T2,T1 y secuencia Flair muestra leve hiperintensidad a nivel mesial temporal bilateral con leve hiperintensidad talámica, en controles posteriores se acentúa la hiperintensidad mesial bilateral con desaparición de la hiperintensidad de tálamos (fig.1), RNMs realizadas 1 y 2 meses después muestran desaparición

de la hiperintensidad mesial apreciándose leve atrofia temporal bilateral. El estudio serológico para screening de enfermedades sistémicas inmunológicas autoinmune fue negativo, incluyendo ANA, anti DNA, antineutrophilic cytoplasmic antibodies, Sjogren's antibodies, C3, C4, antiphospholipid. Se constata antithyroglobulin de (elevada)... con peroxidase antibody normal ¿?. Test for autoantibodies targering VGKC-complex,GAD y onconeural antígenos (eg. Hu Abs, Ma2 Abs, CV2/CRMP5 Abs) fueron negativos (Clínica Mayo). PET Scan descarta malignidad.

Se planteó el diagnóstico de una Seronegative autoinmune Límbic Encephalitis (Lancaster et al., 2011) por lo cual recibió inicialmente metilprednisolona en bolos, luego inmunoglobulinas (dos ciclos) y ante la falta de respuesta una dosis de ritubzimab que no pudo continuar por la presencia de cuadro febril diagnosticándose una TBC pulmonar.

El paciente **permanece 8 meses** en UCI por un status super refractario (Shorvon and Ferlisi, 2011) que requirió el uso por momentos asociado de Midazolam e.v, Propofol e.v y Tiopental e.v. , después de 2 meses de crisis diarias muy frecuentes se logra control con Tiopental 5 o 6 mg/kg/hr., pero con reaparición, en varias oportunidades de crisis par-

ciales y generalizadas clínicas o electroclínicas al intentar disminuir la dosis lo que obliga a subir la dosis de Tiopental. Se decide realizar plasmáferesis diaria, cinco ciclos sin que se logre suspender totalmente el Tiopental por la reaparición de crisis focales y secundariamente generalizadas.

Monitorización con EEG video en UCI

Registro de las crisis: se realizó registro de EEG video diario en UCI, con equipo Nicolet, modelo Nic Vue 2,6 de 36 canales ζ (Nicolet, Madison, WI), los registros son discontinuos, tienen una duración variable entre 12 y 17 horas diarias (inicio aproximado a las 15 horas, finaliza alrededor de las 8 AM del día siguiente). Se utilizó Sistema Internacional de Electrodo 10-20.

Los datos fueron digitalizados a 200 Hz. Se utilizó filtros de baja frecuencia de 1 Hz y alta frecuencia de 70 Hz.

Para el análisis de crisis se utilizó montajes longitudinales y bipolares.

Se realizó un análisis visual de todos los registros (C.N) identificando las crisis electro-clínicas de acuerdo a los criterios descritos por Young et al. (1996).

Análisis de las crisis: el análisis de cada una de las crisis del paciente se hizo de acuerdo a los criterios descritos por Steinhoff et al. (1995), se identificó:

- 1) El inicio: actividad diferente de la basal y la interictal que persiste por lo menos por tres segundos y muestra un patrón de crisis que evoluciona.
- 2) La localización: clasificada como regionalizada, lateralizada, lateralizada bilateral o no lateralizada (Steinhoff et al., 1995) y
- 3) Se analiza en cada crisis electro-clínica el modo de propagación, asignándola a uno de los siguientes modelos:
 - a. Propagación solo temporal ipsilateral (Chassoux et al., 2004).
 - b. Propagación sólo hemisférica ipsilateral (Napolitano and Orriols., 2010).
 - c. Graduada secuencial (Napolitano and Orriols., 2010).
 - d. Propagación remota precoz (Napolitano and Orriols., 2008).
 - e. Propagación contralateral total Napolitano

and Orriols., 2010).

- f. Cambio de lateralización (Steinhoff et al., 1995)
- g. Asincronía temporal (Steinhoff et al., 1995).
- h. Bilateral no lateralizado (Steinhoff et al. 1995) y
- i. No clasificable en alguno de los anteriores.

RESULTADOS

Características Generales

Se realizaron monitoreos EEG videos diarios (no incluyen las 24 horas) **durante 135 días**, se registraron en total 911 crisis electroclínicas, un buen número de las crisis no tienen expresión clínica o se manifiestan por alzas transitorias de presión, taquicardia o menos frecuente clonias peribucles o clonias que involucran extremidades. El primer día de monitoreo en UCI (6° día de iniciado el cuadro neurológico) se registran cinco crisis, en los días siguientes las crisis se incrementan en forma significativa, durante la primera semana de monitoreo se registran 135 crisis, durante el primer mes se registran 523 crisis, finalizado el segundo mes se registran 672 crisis electro-clínicas.

Características EEG interictal e ictal

El registro interictal muestra desde el inicio descargas independientes sobre ambos lóbulos temporales. Durante el primer mes de registro las crisis muestran un inicio independiente en ambos lóbulos temporales y a veces alternando en un lado al otro. Después del primer mes de registro al reaparecer crisis estas se inician solo en el lóbulo temporal derecho. En otros intentos de suspender el Tiopental reaparecen crisis mayoritariamente de inicio temporal derecho con algunas de inicio independiente a nivel temporal izquierdo.

El patrón EEG de base se va modificando a medida que se incrementan las crisis y se hace más agresivo el manejo con fármacos. En una buena parte está constituido por un patrón de paroxismo-supresión con puntas o espigas bilaterales asimétricas sobre uno u otro hemisferio, o bien descargas epilépticas bilaterales periódicas espontáneas o inducidas por estímulos (Hirsch et al., 2004).

Al analizar la forma de inicio de las crisis eléctricas, se registran en una misma sesión a veces crisis

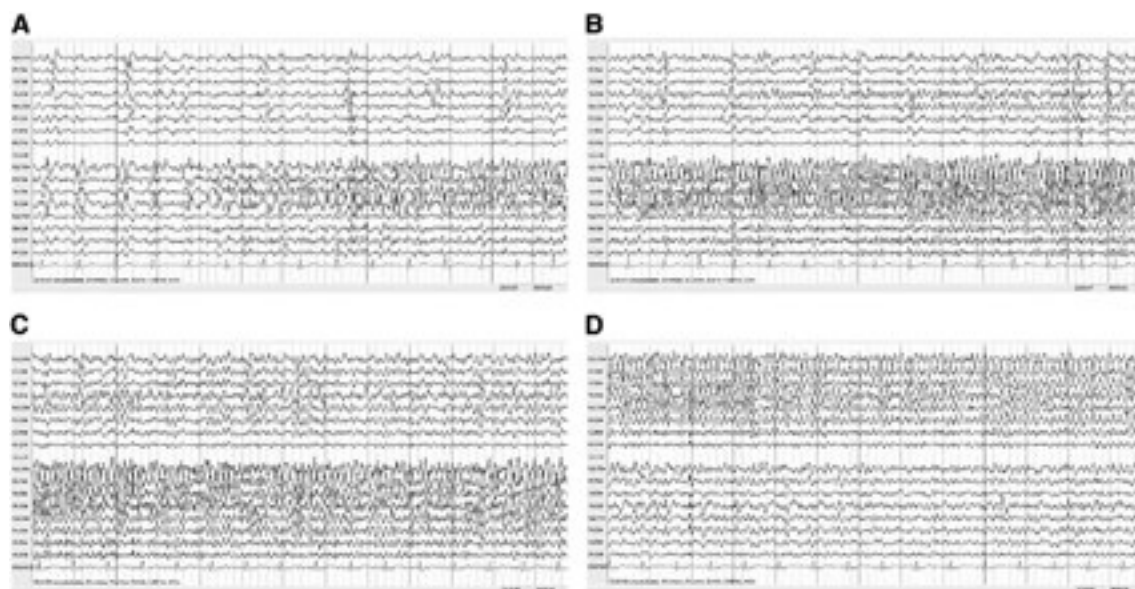


Fig. 2 Registro día 1, cinco crisis, inicio independiente en temporal derecho e izquierdo. Dos modelos de propagación (ver texto). EEG: inicio temporal izquierdo con propagación graduada secuencial más cambio de lateralización.

de inicio muy focal, involucrando solo 2 electrodos con puntas rítmicas (que muestran oposición de fase) que se incrementan y evolucionan, y en otras oportunidades las crisis tienen un inicio mucho más amplio involucrando la totalidad de un lóbulo temporal o un hemisferio con descargas de espigas periódicas que luego evolucionan. Una u otra modalidad, especialmente durante el primer mes se repiten por largos periodos mostrando con frecuencia un mismo tipo de propagación, con un número elevado de crisis las cuales tienen un origen independiente en ambos lóbulos temporales.

Análisis de los Patrones de Propagación

El día 1 de registro EEG video en UCI (figura 2) se registran 5 crisis electro-clínicas identificándose dos modelos de propagación:

- a) graduada secuencial y
- b) cambio de lateralización.

Las crisis tienen un inicio a veces en el lóbulo temporal derecho y otras a izquierda, todas con cambio de lateralización.

El día 4 se registran 23 crisis, con cuatro modelos de propagación diferentes, siempre de inicio independiente temporal derecho o izquierdo, se reconocen ahora los siguientes modelos de propagación:

- a) graduada secuencial
- b) graduada secuencial con cambio de lateralización
- c) propagación remota precoz más cambio de lateralización
- d) inicio regionalizado temporal o bien hemisférico más propagación contralateral total más cambio de lateralización

El día 8 (figura 3) se registran 70 crisis electro-clínicas, algunas de inicio temporal izquierdo y otras de inicio temporal derecho se identifican 6 modelos de propagación diferentes)

- a) Algunas crisis tienen un inicio regionalizado en un lóbulo temporal seguida de propagación hemisférica ipsilateral y luego cambio de lateralización, b) otras con inicio regionalizado muestran cambio de lateralización y asincronía temporal
- c) Otras crisis tienen un inicio más bien hemisférico con propagación remota precoz
- d) Algunas crisis con propagación solo hemisférica
- e) Se registran crisis de inicio no lateralizado y
- f) Crisis de inicio bitemporal con modelos de propagación no clasificables.

Durante el primer mes se registran crisis frecuentes

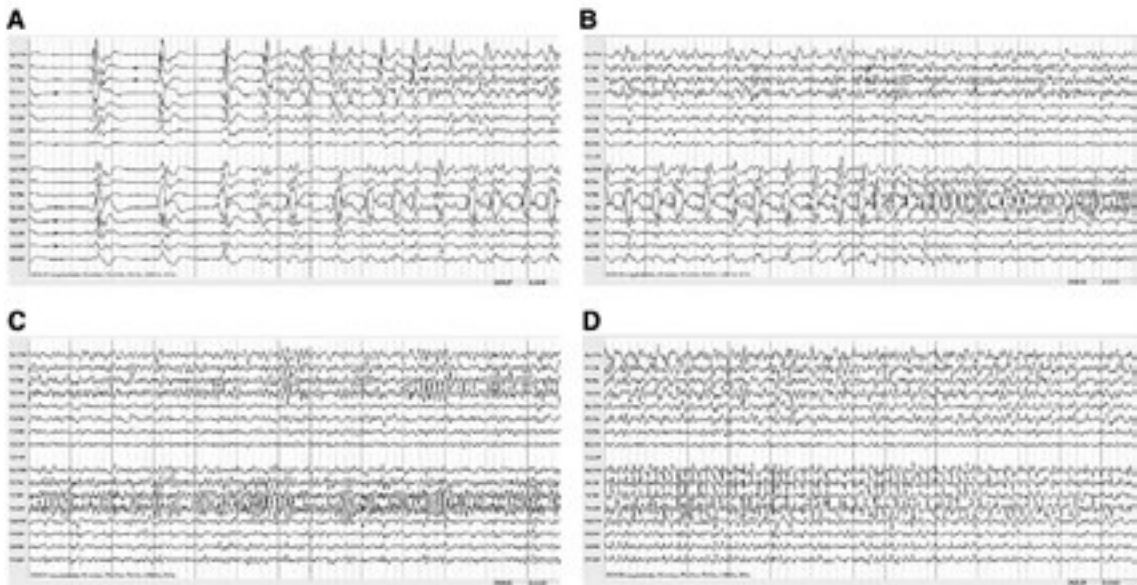


Fig. 3 Registro día 8, setenta crisis, inicio independiente en temporal derecho e izquierdo. Seis modelos de propagación (ver texto) EEG: inicio a nivel temporal derecho con propagación remota precoz más asincronía temporal y cambio de lateralización. Observe la mayor área involucrada al inicio de la crisis y la diferencia en la velocidad de propagación de la descarga al hemisferio contralateral, con respecto a la fig.2.

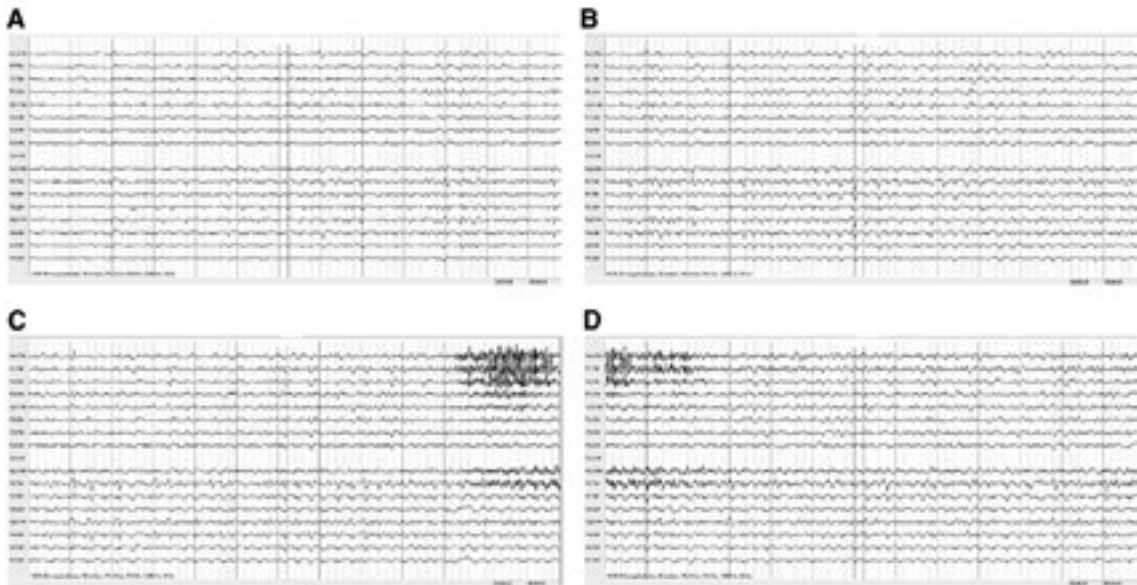


Fig. 4 Registro día 50, treinta y tres crisis, inicio solo sobre temporal derecho. Tres modelos de propagación (ver texto). EEG: inicio temporal derecho con propagación graduada secuencial.

y con los modelos descritos, posteriormente se logra un período sin crisis (11 días), y luego al disminuir los fármacos reaparecen crisis electro-clínicas frecuentes por lo cual debe reiniciarse Tiopental mas Propofol y Midazolam. El registro EEG de esa oportunidad (día 50, figura 4) identifica 33 crisis, ahora sólo de inicio temporal derecho; se reconocen tres modelos de propagación:

- a) sólo propagación hemisférica ipsilateral
- b) graduada secuencial y
- c) algunas crisis de inicio no lateralizado.

Entre el día 55 y el día 200 de evolución se realizan sin éxito, en varias oportunidades intentos de suspensión de Tiopental, observamos reaparición de crisis electro-clínicas de inicio independiente sobre ambos lóbulos temporales, pero de predominio a derecha y los modelos de propagación observados predominantemente son similares a los descritos durante el primer mes de registro. Finalmente se logra suspensión del Tiopental el día 215 previa incorporación de Ketamina y Midazolam e.v.

DISCUSIÓN

En nuestro paciente pudimos constatar por una parte que los modelos de propagación van cambiando durante la evolución del status y en segundo lugar que el cambio de los modelos de propagación va reflejando el grado de excitabilidad que presenta en ese momento el lóbulo temporal. En los momentos que nuestro paciente muestra elevada excitabilidad bitemporal, manifestada por un número elevado de crisis, con inicio independiente sobre uno y otro lóbulo temporal, se aprecia que empiezan a predominar ciertos modelos de propagación como son: cambio de lateralización, asincronía temporal, propagación remota precoz, propagación contralateral total, y crisis de inicio no localizado; los cuales no se presentan aislados sino que se van combinando entre ellos, con lo cual no solo aumenta el número de modelos observados sino que además se observa que aparecen modelos de propagación difíciles de clasificar.

A la inversa cuando se logró un control relativo del status con descargas ictales de inicio solo temporal derecho se observó un menor número de modelos de propagación, no necesariamente menor número de crisis, pero ahora con predominio de patrones simples o de baja excitabilidad, como son propagación solo hemisférica o propagación graduada se-

cuencial con algunas crisis de inicio no lateralizado.

Por lo tanto en una situación aguda, como es el caso de nuestro paciente los modelos de propagación cambian hacia predominio de patrones de propagación de elevada excitabilidad o hacia predominio de baja excitabilidad, dependiendo del control de las crisis o el grado de excitabilidad del lóbulo temporal existente en un momento.

Cuando la excitabilidad temporal es baja habitualmente unilateral, predominan los patrones de propagación ubicados a la izquierda de la figura 5, cuando la excitabilidad temporal es elevada, generalmente bitemporal independiente predominan los modelos de propagación ubicados hacia la derecha de la figura.

En el caso de una epilepsia del lóbulo temporal de larga data, nosotros hemos planteado que probablemente una vez modificado el patrón de propagación hacia modelos de elevada excitabilidad, estos no vuelven a su situación basal (2010) quizás haciendo una diferencia con una situación aguda como la de nuestro paciente.

Podría especularse que en una epilepsia temporal de inicio agudo, probablemente los modelos de propagación están reflejando básicamente el grado de excitabilidad de la zona de origen de las descargas, y en una situación de epilepsia temporal crónica reflejan no solo la excitabilidad de la zona de origen sino que también o preferentemente los cambios que se han producido en las vías de propagación () ().

Autores como Steinhoff (1995) y Schulz (2000) han descrito modelos de propagación que como ellos exponen implican hiperexcitabilidad bitemporal, ya sea con descargas ictales simultaneas independientes en ambos lóbulos temporales o descargas ictales que en forma secuencial implican uno y luego el otro lóbulo temporal.

Nuestro análisis de los modelos de propagación de los pacientes con E.M.T se apoya básicamente en dos elementos, uno es la secuencia de la propagación y otro es la velocidad de propagación hacia el hemisferio contralateral; de acuerdo a esto hemos descrito diferentes formas de propagación las cuales hemos sugerido implican diferente excitabilidad temporal. Nosotros pudimos ver en este paciente que los modelos de propagación descritos por estos

autores y que indican elevada excitabilidad bitemporal se combinan con nuestros modelos de elevada excitabilidad, apoyando la impresión que las dos formas de análisis están mostrando un mismo fenómeno que se manifiesta de distinta manera desde el punto de vista electroencefalográfico. Por lo tanto no parece lógico preguntarse cuál de ellos está expresando un grado mayor de excitabilidad del lóbulo temporal, pues no se observa que uno reemplaza a otro sino que cuando se presentan lo hacen asociados.

La identificación de los episodios EEG críticos en nuestro paciente se limitó estrictamente a las oportunidades en que existe un inicio definido con clara evolución y propagación de la descarga epiléptica, dejando afuera períodos en que se registran patrones epileptiformes generalizados periódicos espontáneos o inducidos.

En suma, los hallazgos observados en este paciente muestran que los patrones de propagación no se mantienen estáticos y también parecen responder nuestra otra interrogante, en el sentido de que realmente existen ciertos patrones de propagación asociados a baja excitabilidad temporal y otros asociados a elevada excitabilidad temporal.

Nuestro trabajo tiene limitaciones, una de ellas radica en que el análisis de las crisis está basado en las observaciones de una sola persona (C.N) sin posibilidad de corregir un sesgo inducido por ese factor. Otras limitaciones.

REFERENCIAS

1. Adam C, Saint-Hilarie J, Richer F. Temporal and spatial characteristic of intracerebral seizure propagation: predictive value in surgery for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 1994;35:1065-1072.
2. Chassoux F, Semah F, Bouilleret V, et al. Metabolic changes and electro-clinical patterns in mesio-temporal lobe epilepsy: a correlative study. *Brain* 2004;127:164-174.
3. Gloor P, Salanova V, Olivier A, Quesney LF. The human dorsal hippocampal commissure. *Brain* 1993;116:1249-1273.
4. Hirsch LJ, Claassen J, Mayer SA, Emerson RG. Stimulus-induced rhythmic, periodic, or ictal discharges (SIRPIDs): a common EEG phenomenon in the critically ill. *Epilepsia*. 2004; 45:109-123.
5. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology* 2011;77:179-189.
6. Lee KH, Park YD, King DW, et al. Prognostic implication of contralateral secondary electrographic seizures in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:1444-1449.
7. Lieb JP, Engel J Jr, Babb TL. Interhemispheric propagation time of human hippocampal seizures. I. Relationship to surgical outcome. *Epilepsia*. 1986; 27:286-293.
8. Lieb JP, Dasheiff RM, Engel J Jr. Role of the frontal lobes in the propagation of mesial temporal lobe seizures. *Epilepsia*. 1991;32:822-837.
9. Napolitano CE, Orriols M. Two types of remote propagation in mesial temporal epilepsy: analysis with scalp ictal EEG. *J Clin Neurophysiol*. 2008;25:69-76.
10. Napolitano CE, Orriols M. Graduated and sequential propagation in mesial temporal epilepsy: analysis with scalp ictal EEG. *J Clin Neurophysiol*. 2010;27:285-291.
11. Patarraia E, Luger S, Serles W, et al. Ictal scalp EEG in unilateral mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 1998;38:608-614.
12. Schulz R, Luders HO, Hoppe M, et al. Interictal EEG and ictal scalp EEG propagation are highly predictive of surgical outcome in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2000;41:564-570.
13. Shorvon SD, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain*. 2011;134:2802-2818.
14. Spencer SS, Williamson PD, Spencer DD, Mattson RH. Human hippocampal seizure spread studied by depth and subdural recording: the hippocampal commissure. *Epilepsia*. 1987;28:479-489.
15. Spencer SS. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. *Epilepsia*. 2002;43:219-227.
16. Spencer SS, Marks D, Katz A, et al. Anatomic correlates of interhippocampal seizure propagation time. *Epilepsia*. 1992;33:862-873.
17. Steinhoff BJ, So NK, Lim S, Luders HO. Ictal scalp EEG in temporal lobe epilepsy with unitemporal versus bitemporal interictal epileptiform discharges. *Neurology*. 1995;45:889-896.
18. Young GB, Jordan KG, Gordon SD. An as-

assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: An investigation of variables associated with mortality. *Neurology*.1996;47:83-89.

19. Walczak TS, Lewis D, Radtke R. Scalp ictal EEG shows fewer focal characteristic in patient with bilateral interictal discharges. *Neurology*. 1991;41:261.