

Epilepsias Temporales Mesiales

Florencia Álamos¹, Kathleen Batalla², Daniela Navarrete³

ABSTRACT

Temporal Lobe epilepsy (TLE) were classified by the ILAE in 1989 into two groups: the Mesial Temporal Epilepsies and Temporal Lateral Epilepsies. The Mesial Temporal Lobe Epilepsy of two-thirds of this lobe epilepsy [2], are subdivided into those with hippocampal sclerosis (mesial temporal sclerosis - MTS) and those defined by other underlying etiologies [7]. MTS represents 65% of TLE, and although the exact cause is unknown, is known that there is a neuronal loss in the hippocampus. An important factor appears to be the increased sensitivity to glutamate [12], which predisposes surviving neurons to generate hypersynchronous discharges then spread, in turn crises themselves appear to be capable of inducing neuronal loss [10]. The TLE mesial begin in adolescence with variable frequency crisis, if associated with hippocampal sclerosis are progressive and 60-90% end up being medically untreatable [9,10,13]. Clinically they have distinctive semiological elements such as epigastric aura, orolingual automatism, autonomic manifestations, signs of lateralization, and a postictal which are usually accompanied by drowsiness, and behavioral and language disorders [10].

The electroencephalogram (EEG) presents guiding characteristics in ictal and interictal period, but may be normal or inconclusive in two thirds of cases. MRI base the differential diagnosis between hippocampal sclerosis and mesial TLE from another etiology [2], also plays a critical role in the selection and evaluation of surgical patients [10,51].

The clinical diagnosis requires an EEG and since the epileptiform record may show an incorrect loca-

tion, confirmation is made with high-definition MRI. Mesial TLE must be differentiated from [2] various entities through its clinical and electrophysiological characteristics: Non-epileptic seizures, Temporal Lateral Epilepsies, Temporal Mesial Familiar Epilepsies, Extra-temporal epilepsies.

Treatment with antiepileptic drugs (AEDs) is useful in half of the patients; for the other half neurosurgical resection of the epileptogenic region is usually successful [2]. MTS is the most common surgically remediable epileptic syndrome among adults [59]. The prognosis is largely related to the cause [2], and between 10% to 40% of patients with TLE enter remission [71]. Identifying the population at risk of poor outcome can facilitate early surgery and therefore a better prognosis.

Key Words: Mesial Temporal Sclerosis, Mesial Temporal Epilepsy, Hippocampus, Temporal Lobe Epilepsy, Hippocampal Sclerosis, Neurosurgery.

RESUMEN

Las Epilepsias de Lóbulo Temporal (ELT) fueron clasificadas por la ILAE en 1989 en dos grupos: las Epilepsias Mesiales Temporales y las Epilepsias Laterales Temporales. Las Epilepsias Mesiales de Lóbulo Temporal representa dos tercios de las epilepsias de este lóbulo[2], se subdividen en aquellas con esclerosis hipocámpal (esclerosis mesial temporal - EMT) y las definidas por otras etiologías subyacentes [7]. La EMT representa el 65% de ELT, y si bien la causa exacta es desconocida se sabe que hay una pérdida neuronal en el hipocampo. Un factor importante parece ser el aumento de la sensibilidad al glutamato [12], lo que predispone a las neuronas sobrevivientes a generar descargas hipersincrónicas que luego se propagan, a su vez las crisis por sí mismas parecen ser capaces de inducir pérdida neuronal [10].

Las ELT mesial inician en la adolescencia con cri-

1. Universidad de los Andes

2. Universidad de Desarrollo

3. Clínica Dávila

Las autoras declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido 1-1-2016. Aceptado 1-2-16.

sis de frecuencia variable, si esta asociada a esclerosis hipocampal son progresivas y entre 60-90% terminan siendo médicamente intratables[9,10,13]. Clínicamente tienen elementos semiológicos distintivos tal como el aura epigástrico, automatismos oroalimentarios, manifestaciones autonómicas, signos de lateralización y un período postictal que suelen estar acompañados de somnolencia, alteraciones conductuales y trastornos en el lenguaje [10].

El electroencefalograma (EEG) Presenta características orientadoras en periodo ictal e interictal, pero puede en dos tercios de los casos ser normal o no concluyente. La Resonancia Magnética permite el diagnóstico diferencial entre una esclerosis hipocampal y una ELT mesial de otra etiología[2], además tiene un rol crítico en la selección y evaluación de pacientes quirúrgicos [10,51].

El diagnóstico clínico requiere un EEG y, dado que el registro epileptiforme puede mostrar una localización errada, la confirmación se realiza con RM de alta definición. Las ELT mesial deben ser diferenciadas de[2] diversas entidades mediante sus características clínicas y electrofisiológicas: Las Crisis no epilépticas, Epilepsias temporales laterales, Epilepsias Temporales Mesiales Familiares, Epilepsias extra-temporales.

El tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE) es útil en la mitad de los pacientes; para la otra mitad la resección neuroquirúrgica de la región epileptogénica resulta usualmente exitosa [2]. La EMT es el síndrome epiléptico quirúrgicamente remediable más frecuente en adultos [59]. El pronóstico está en gran parte relacionado con la causa. [2]. Entre un 10 a 40% de los pacientes con ELT entran en remisión [71]. Identificar la población de riesgo que evolucionara desfavorablemente facilitara una intervención quirúrgica temprana y por ende un mejor pronóstico.

Palabras clave: Esclerosis Temporal Mesial, Epilepsia temporal mesial, Epilepsia del lóbulo temporal, Hipocampo, esclerosis hipocampal, Neurocirugía

INTRODUCCIÓN

Las epilepsias del lóbulo temporal (ELT) son epilepsias focales, cuyo origen se encuentra en una o varias localizaciones anatómicas del lóbulo tem-

poral y que tienen la capacidad de expandirse por medio de conexiones neuronales al tejido cerebral adyacente [1]. Pese a compartir el mismo origen anatómico, frecuentemente difieren en su etiología, edad de comienzo, pronóstico y respuesta a tratamiento médico o quirúrgico [2].

Son las más frecuentes dentro de las epilepsias focales y comprenden entre un 30-40% de todas las epilepsias [2]. Existen pocos estudios epidemiológicos sobre estas epilepsias [3], el mejor estudio disponible fue proporcionado por Hauser and Kurland y mostró una prevalencia de 1.7 por cada 1.000 personas [4].

Las ELT pueden manifestarse como [2]:

- Crisis focales simples
- Crisis focales complejas
- Crisis tónico clónicas generalizadas
- Estatus epiléptico focal no convulsivo
- Estatus epiléptico secundariamente generalizado

En general se caracterizan por presentar crisis focales complejas (con pérdidas de conciencia) precedidas, en un porcentaje variable de los casos, por crisis focales simples representadas en forma de auras epilépticas [5].

Las ELT fueron incluidas en la clasificación de la ILAE en el año 1989 [3], donde se dividieron en dos grandes grupos según el origen de sus crisis [6]:

- Epilepsias temporales mesiales o límbicas
- Epilepsias temporales laterales o neocorticales

Las epilepsias temporales mesiales representan dos tercios de las epilepsias de este lóbulo [2]. Se subdividen en aquellas con esclerosis hipocampal (esclerosis mesial temporal) y las definidas por otras etiologías subyacentes [7].

La esclerosis mesial o hipocampal es la causa más común de ELT, dando cuenta de un 65% de ellas [2,8]. Involucra una pérdida neuronal de la región hiliar del hipocampo [9]. Usualmente se presenta entre los 6 y 10 años, pero puede estar presente desde la infancia hasta los 30 años [9]. Ambos sexos se ven afectados por igual [2].

Etiopatogenia

La esclerosis mesial temporal es la etiología más frecuente de ELT, su causa exacta es desconocida

[2]. Se han invocado factores precipitantes en etapas tempranas de la vida como son: convulsiones febriles prolongadas, trauma craneoencefálico, procesos infecciosos sutiles, al igual que antecedentes familiares de epilepsia como desencadenantes de la perdida neuronal; así mismo, se ha postulado la existencia de microdisgenesias hipocampales como inductoras del inicio del proceso [10].

En la esclerosis mesial temporal existe una perdida neuronal en el hipocampo, que compromete principalmente a la región hiliar (CA1, CA3, CA4, y giro dentado), pero que respeta parcialmente a la región CA2. Las alteraciones suelen ser bilaterales pero usualmente un lado esta más comprometido que el otro. La ILAE desarrollo un esquema de clasificación que reconoce tres subtipos histopatológicos de esclerosis hipocampal [9,11]:

- Tipo 1: predomina la perdida neuronal y gliosis en CA1 (perdidas celulares mayores al 80%). Las otras regiones también pueden presentar perdidas significativas. Entre un 60 a 80% de las resecciones tomadas de muestra caen en esta categoría.
- Tipo 2: predomina la perdida neuronal y gliosis en CA1. Existe conservación del numero celular en in CA2, CA3 Y CA4.
- Tipo 3: predomina la perdida celular en CA4 (mayor al 50%) con conservación de las otras regiones.

El rol del hipocampo en la epilepsia es debido a la remodelación y reorganización sináptica que se produce en esta región. Un factor importante parece ser el aumento de la sensibilidad al glutamato [12]. Este cambio predispone a las neuronas sobrevivientes a generar descargas hipersincrónicas que luego se propagan a otras estructuras límbicas y no límbicas, produciendo manifestaciones propias de las crisis focales complejas [2]. A su vez las crisis por sí mismas parecen ser capaces de inducir pérdida neuronal, por lo cual la esclerosis hipocampal puede plantearse no solo como una causa sino también como una consecuencia, determinar cual es primero y cual es después ha sido un tema de continuo debate [10].

Las epilepsias temporales mesiales pueden deberse también a otras causas estructurales, dentro de las cuales se incluyen: tumores malignos y benignos (astrocitoma, gangliogliomas, tumor disembrionoplástico neuroepitelial), malformaciones vasculares (cavernomas, angiomas venosos, malformacio-

nes arteriovenosas), malformaciones del desarrollo cortical, trauma, infecciones virales o por otros agente y enfermedad cerebrovascular [2].

Manifestaciones Clínicas

Las epilepsias mesiales del lóbulo temporal se caracterizan por comenzar en la adolescencia. Las crisis en general tienen una presentación variable y van desde frecuentes en un día o semanas hasta muy eventuales crisis en el transcurso de un año. La tendencia habitual es a hacerse más frecuentes en la medida que pasa el tiempo. En el caso de las asociadas a esclerosis hipocampal generalmente aparecen antes de los 16 años, tienen un curso progresivo y terminan convirtiéndose en medicamento intratables en un 60 a 90 % de los casos [9,10,13].

Las manifestaciones clínicas son indistinguibles entre las epilepsias originadas por esclerosis hipocampal y aquellas atribuidas a lesiones de otro tipo [2]. Las ELT mesiales tienen elementos semiológicos distintivos, entre ellos destaca la presencia de:

- **Auras**, dentro de ellas la más común es una sensación epigástrica ascendente. Está presente en un 80% de los casos [2].
- **Automatismos** oroalimentarios, seguidos generalmente de automatismos gestuales. Estos son característicos solo si están precedidos de un aura epigástrica, miedo o sensaciones internas complejas, combinadas o por separado [14,15]
- **Manifestaciones autonómicas** de cualquier tipo [1].
- **Signos de lateralización** [2].
- **Período postictal** relativamente prolongados que suelen estar acompañados de somnolencia, alteraciones conductuales y trastornos en el lenguaje [10].

Las crisis suelen ser parciales simples (auras) breves que duran entre 10 y 30 segundos y se caracterizan por síntomas viscerales de malestar epigástrico en ocasiones con sensación de vacío, náuseas, mareo, dolor abdominal, miedo, alucinaciones olfatorias o visuales, sensación de lo ya visto "deja vu" o jamás visto, y con frecuencia compromiso variable de la memoria. Estas crisis pueden progresar a crisis parciales complejas, caracterizadas por una pérdida de contacto con el medio, fijación de la mirada, y automatismos Facio-oro-linguales o manuales. Finalmente los pacientes pueden presentar un período postictal relativamente prolongado y que suele estar

acompañado de somnolencia, alteraciones conductuales y trastornos en el lenguaje. Las crisis tónico clónicas generalizadas son infrecuentes en los pacientes que reciben tratamiento farmacológico adecuado, cuando existen no son uniformes en su presentación y suelen estar más estereotipadas en la fase final que en la inicial de la generalización [10]. Antes, durante o después del periodo ictal se pueden observar signos de lateralización, tales como:

- Posiciones distónicas contralaterales al origen de la crisis. Presentes en un 20 a 30% de los pacientes [2,5].
- Desviación cefálica. Dependiendo el momento en que ocurran determinarán si el origen es ipsilateral o contralateral. Si ocurre durante la etapa temprana de la crisis es ipsilateral, por el contrario si lo hacen en la etapa tardía son contralaterales y frecuentemente se consideran el preludio de la generalización [2,3].
- Automatismo unilaterales ipsilaterales al origen de las crisis [3].
- Afasia ictal o post ictal y una recuperación prolongada suelen verse en crisis convulsivas del lóbulo temporal dominante, mientras que la ausencia de alteraciones del lenguaje y una recuperación rápida son característicos del lóbulo temporal no dominante [2,3].
- Hiperventilación durante la crisis, propio de un origen mesial izquierdo [2,6].

La asociación entre este tipo de epilepsia y síntomas neuropsiquiátricos es un tema controversial [9,8]. Alteraciones cognitivas y de la memoria han sido reportadas frecuentemente, pero estas podrían ser el resultado de crisis frecuentes o efectos adversos de los medicamentos, más que síntomas propios de esta epilepsia [20]. Lo mismo sucede con comorbilidades psiquiátricas, como depresión o ansiedad, que comúnmente se encuentran en este tipo de epilepsia [3].

EXÁMENES

Electroencefalograma

A pesar de los avances tecnológicos el EEG continúa siendo esencial en el estudio de la epilepsia [32]. Los hallazgos ictales e interictales nos orientarán en el diagnóstico, sin embargo el EEG (ictal e interictal) puede resultar normal o no concluyente en cerca de dos tercios de los pacientes con ETM [2].

Las características electroencefalográficas del periodo ictal son [5,9]:

- Actividad focal rítmica, en el rango theta (5–9 Hz) con un máximo de amplitud en los electrodos basales temporales, precedido o no de una desaceleración bilateral hipsincrónica.

Por su parte los hallazgos interictales son [5,9]:

- Espigas-ondas interictales paroxísticas, ubicadas normalmente en la región temporal anterior. Estas pueden ser unilaterales o bilaterales en un 40% de los casos.

La diferenciación entre una ETM y una epilepsia mesial por otra causa subyacente resulta imposible de realizar con el EEG, para ello se requieren estudios imagenológicos. Si existe concordancia entre el EEG y una esclerosis hipocampal unilateral en la resonancia magnética, no es necesario realizar un videomonitorio. Registros intracraneales invasoras son necesarios en casos excepcionales [2].

Video-electroencefalografía

Este estudio permiten obtener en forma simultánea información sobre la actividad eléctrica cerebral y su relación con manifestaciones clínicas objetivas de la conducta del paciente. Esto facilita el entendimiento de esta entidad, ayudando en la configuración las características conductuales ictales presentes en estos pacientes [10].

Mientras que el registro de EEG de rutina (dependiendo de su duración) tiene la posibilidad de detectar crisis en aproximadamente 2.5-7% de los casos. Con video-EEG el porcentaje aumenta a 50-70% [4].

Resonancia Magnética

Es la herramienta diagnóstica más importante [2]. El desarrollo de nuevas técnicas en la resonancia magnética (RM) a generado imágenes de alta resolución que permiten una visualización in vivo de la esclerosis hipocampal y otras estructuras patológicas [4]. Sin ella realizar el diagnóstico diferencial entre una esclerosis hipocampal y una ETM de otra etiología es prácticamente imposible [2]. La sensibilidad de la RM en el diagnóstico de tumores y otras lesiones del lóbulo temporal se estima en alrededor de 90% [4,5].

El hallazgo más común en la RM de pacientes con ETM es una atrofia hipocampal acompañada de un aumento de señal en T2 del hipocampo. Estos hallazgos se observan mejor en imágenes de alta resolución con cortes coronales delgados (<1.5 mm) [4,7]. Cambios de señal sin atrofia son relativamente inespecíficos y pueden ser vistos en un 30 % de los controles [4,8]. Anormalidades bilaterales se observan en aproximadamente un 20% de los pacientes [49]. Cuando la RM confirma la presencia de esclerosis hipocampal unilateral como causa de ELT, no es necesario realizar otros test diagnósticos [2]. Sin embargo es importante tener en cuenta que la evidencia imagenológica de esta no está necesariamente relacionada con la severidad de las crisis y puede estar presente en individuos sin historia de convulsiones [50].

La RM también tiene un rol crítico en la selección de pacientes que son candidatos a cirugía y en la evaluación prequirúrgica y postquirúrgica [10,11].

Neuroimágenes Funcionales

Proporcionar información relevante para casos neuroquirúrgicos en los que se requiere más detalles sobre la lateralización [2].

Concentración Plasmática de prolactina

En dos tercios de los pacientes con ETM puede estar elevada durante los primeros 10 minutos desde el comienzo de la crisis [5].

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de un ETM requiere una confirmación con RM de alta definición y un EEG.

Debido a que el registro epileptiforme ictal e interictal puede mostrar una localización errada, la confirmación de un daño estructural o funcional en el área epiléptica mesial es sumamente importante, sobre todo cuando se está considerando un tratamiento quirúrgico. En un principio esta confirmación se realizaba mediante test neuropsicológicos que demostraban alteraciones específicas de la memoria y el lenguaje. Actualmente las neuroimágenes han sustituido a estos test [51]. Tanto la esclerosis hipocampal como otras lesiones estructurales pueden ser identificadas con bastante seguridad mediante técnicas de neuroimagen, convirtiéndolas en la pri-

mera forma de aproximación diagnóstica. El EEG ha sido relegado a un rol confirmatorio, pero necesario para demostrar que la alteración estructural o funcional identificada en las imágenes es efectivamente epileptógena [51,52].

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Estas epilepsias deberían ser diferenciadas de [2]:

- Crisis no epilépticas
- Epilepsias temporales laterales
- Epilepsias Temporales Mesiales Familiares
- Epilepsias extra-temporales

Las “pseudocrisis” resultan difíciles de diferenciar en muchas ocasiones. Las auras epigástricas ascendentes y la sensación de despersonalización propias de las epilepsias mesiales del lóbulo temporal, suelen confundirse con síntomas gastrointestinales o desórdenes psicológicos [56]. Un elemento que puede ser útil para diferenciar las crisis de las “pseudocrisis” es la elevación de la prolactina postictal [57]. Es importante tener presente que dos tercios de estas epilepsias tiene EEG normal, por lo que esto no descarta el diagnóstico [2].

En el caso de las Epilepsias Temporales Laterales (ETL) la evidencia ha mostrado que existen características clínicas y electrofisiológicas orientadoras para el diagnóstico diferencial. A diferencia de las ETM estas suelen: debutar en etapas más tardías, tener compromiso de conciencia menos severo y carecer de automatismos orales e historia de convulsiones febriles u otros incidentes precipitantes [2,8,]. Los elementos que se asocian significativamente con epilepsias extra-hipocampales (focos temporal lateral o inferior) son: un aura con contenido experiencial y participación motora temprana de la extremidad superior contralateral [2,8].

Las Epilepsias Temporales Mesiales Familiares se caracterizan por: tener historia familiar, comenzar en la adolescencia o adultez temprana, no tener antecedentes de convulsiones febriles u otros eventos precipitantes, ausencia de síntomas ictales como auras epigástricas. Las crisis son leves e infrecuentes y pueden remitir. La RM cerebral suele ser normal [2].

El diagnóstico diferencial con las Epilepsias extra-temporales puede ser complejo. Un síntoma ictal

aislado no permite hacer un diagnóstico topográfico, pero identificar otras manifestaciones clínicas concomitantes puede servirnos de guía; como lo son las auras (particularmente las epigástricas) en las ETM [2]. Otro factor limitante es la superposición de síntomas. Las Epilepsias del Lóbulo Frontal (ELF) pueden resultar un desafío diagnóstico por esta razón, ambas presentan: auras, miedo, ansiedad y distonías motoras. Sin embargo en las ELF las auras son; menos ubícuas, inespecíficas, no incluyen un fenómeno epigástrico. Las distonías motoras se presentan como: primer síntoma, breves, nocturnas o post ictales y no se asocian a un compromiso de conciencia severo [2,6].

TRATAMIENTO

El tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE) es útil en la mitad de los pacientes; para la otra mitad (o quizás más) que presentan crisis intratables, la resección neuroquirúrgica de la región epileptogénica resulta usualmente exitosa [2].

El tratamiento farmacológico es similar al indicado en otras crisis focales [6]:

- Primera línea: Carbamazepina o Oxcarbazepina
- Segunda línea: Ácido Valproico
- Tercera línea: Levetiracetam, Lamotrigina o Topiramato.

Para aquellos pacientes que no responden al tratamiento farmacológico se recomienda la evaluación microquirúrgica [2]. La ETM es el síndrome epiléptico quirúrgicamente remediable más frecuente en adultos [5,9]. El objetivo de un tratamiento quirúrgico es remover la zona epileptógena y, si está presente, la lesión concomitante del lóbulo temporal [6]. Con una intervención quirúrgica precoz los pacientes tienen una alta posibilidad de cura y calidad de vida normal [1,8]; estudios en la literatura indican que alrededor de dos tercios de los pacientes se mantienen libres de crisis durante los 2 a 3 primeros años después de la cirugía de la ETM [69,70]. En el caso de la esclerosis hipocampal los procedimientos quirúrgicos más empleados son dos: la resección de la porción más anterior del lóbulo temporal en su parte mesial (o medial), y la amigdalohipocampectomía selectiva [10].

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

El pronóstico está en gran parte, pero no exclusi-

vamente, relacionado con la causa. Sin embargo, incluso en los casos con la misma causa, como la epilepsia por esclerosis del hipocampo, el pronóstico puede variar significativamente [2].

En términos generales, según estudios de comunidad, entre un 10 a 40% de los pacientes con crisis epilépticas originadas en el lóbulo temporal puede entrar en remisión [7]. Para aquellos que no evolucionan favorablemente es de suma importancia determinar los factores de riesgo asociados a la falta de respuesta farmacológica. Identificar esta población de riesgo puede favorecer una intervención quirúrgica temprana y por ende un mejor pronóstico. Estudios han mostrado que la existencia de: convulsiones febriles previas, esclerosis hipocampal, debut en edad temprana y actividad epileptiforme interictal son factores pronósticos negativos para la respuesta a tratamiento farmacológico [7].

REFERENCIAS

1. Wieser HG, ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with Wieser HG,
2. Zhang Z, Lu G, Zhong Y, Tan Q, Liao W, Wang Z, Wang Z, Li K, Chen H, Liu Y. Altered spontaneous neuronal activity of the default-mode network in mesial temporal lobe epilepsy. *Brain Res.* 2010 Apr 6;1323:152-60.
3. Edward H. Bertram, Temporal lobe epilepsy: Where do the seizures really begin? Show more. *Functional epileptic network in left mesial temporal lobe epilepsy detected using resting fMRI* VL Morgan, JC Gore, B Abou-Khalil - *Epilepsy research*, 2010. *Epilepsy & Behavior* Volume 14, Issue 1, Supplement 1, January 2009, Pages 32–37
4. Victoria L. Morgan, John C. Gore, Ph.D., and Bassel Abou-Khalil, M.D. *Functional epileptic network in left mesial temporal lobe epilepsy detected using resting fMRI* *Epilepsy Res.* 2010 Feb; 88(2-3): 168–178.
5. Tianhua Yanga, Dong Zhoua, Hermann Stefanb. *Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis is progressive: Uncontrolled inflammation drives disease progression?* *Journal of the Neurological Sciences*, Volume 296, Issues 1–2, 15 September 2010, Pages 1–6. Why.
6. Susan Spencer, Linda Huh. *Outcomes of epilepsy surgery in adults and children* *Lancet Neurology*, Volume 7, Issue 6, June 2008, Pages 525–537

7. Andro Zangaladze¹, Maromi Nei¹, Joyce D. Liporace^{1,2} and Michael R. Sperling. Characteristics and clinical significance of subclinical seizures. *Epilepsia*. Volume 49, Issue 12, pages 2016–2021, December 2008.
8. Malter MP, Bahrenberg C, Niehusmann P, Elger CE, Surges R. Features of scalp EEG in unilateral mesial temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis: Determining factors and predictive value for epilepsy surgery. *Clin Neurophysiol*. 2015;14. S1388-2457(15)00738-5. doi: 10.1016/j.clinph.2015.06.035. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26321666.
9. Englot DJ, Hinkley LB, Kort NS, Imber BS, Mizuiri D, Honma SM, Findlay AM, Garrett C, Cheung PL, Mantle M, Tarapore PE, Knowlton RC, Chang EF, Kirsch HE, Nagarajan SS. Global and regional functional connectivity maps of neural oscillations in focal epilepsy. *Brain*. 2015 Aug;138(Pt 8):2249-62. doi:10.1093/brain/awv130. Epub 2015 May 16. PubMed PMID: 25981965.
10. Isnard J, Bourdillon P. Morphological imaging of the hippocampus in epilepsy. *Rev Neurol (Paris)*. 2015 Mar;171(3):298-306. doi: 10.1016/j.neurol.2014.12.002. Epub 2015 Mar 2. Review. PubMed PMID: 25744767.
11. Patarraia E, Lurger S, Serles W, Lindinger G, Aull S, Ictal scalp EEG in unilateral mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 1998 Jun;39(6):608-14.
12. Chang EF, Quigg M, Oh MC, et al. Predictors of efficacy after stereotactic radiosurgery for medial temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2010;74(2):165–172. [PMC free article] [PubMed].
13. Wurina, Yu-Feng Zang, Shi-Gang Zhao. Resting-state fMRI studies in epilepsy. *Neuroscience Bulletin*, 2012; 28, 4, pp 449-455
14. Kawamura Y, Nakayama A, Kato T, Miura H, Ishihara N, Ihira M, et al. Pathogenic Role of Human Herpesvirus 6B Infection in Mesial Temporal Lobe Epilepsy; *J Infect Dis*; 2015. Epub 2015 Apr 3.
15. Fotheringham J, Donati D, Akhyani N, Fogdell-Hahn A, Vortmeyer A, Heiss JD, Williams E, Weinstein S, Bruce DA, Gaillard WD, et al. *PLoS Med*. 2007 May; 4(5):e180.
16. Epstein LG, Shinnar S, Hesdorffer DC, Nordli DR, Hamidullah A, Benn EK, et al. Human herpesvirus 6 and 7 in febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Epilepsia*. 2012;53(9):1481–8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03542.x.
17. Wei, W., Zhang, Z., Xu, Q., Yang, F., Sun, K. and Lu, G. (2016). More Severe Extratemporal Damages in Mesial Temporal Lobe Epilepsy With Hippocampal Sclerosis Than That With Other Lesions. *Medicine*, 95(10), p.e3020.