

REMERCIEMENTS



Toute thèse a sa propre histoire. La mienne fut marquée par deux événements ; un séjour Outre Atlantique qui dura trois ans et la naissance là-bas de mon premier enfant, Raphaël.

Ce séjour m'a permis non seulement de parfaire ma formation neurochirurgicale mais m'a donné également l'envie et la possibilité de réaliser de nombreux travaux scientifiques. Il m'a enfin permis d'obtenir le matériel nécessaire à l'écriture de ce travail.

Je remercie en premier lieu mon épouse, Caroline qui a accepté de me suivre dans ce projet difficile et qui m'a supporté dans toutes les décisions prises au cours de ce séjour. Je tiens à lui témoigner ainsi qu'à nos deux beaux enfants tout mon amour.

Ce voyage n'aurait pas été possible sans l'aval du Professeur Stevenaert qui m'a toujours poussé à voir du pays et à vivre de nouvelles expériences... Je le remercie pour sa clairvoyance.

Je remercie vivement le Professeur Cascino qui m'a soutenu dans l'étude sur les connexines et m'a permis d'obtenir le budget nécessaire pour ce travail. Je remercie également la Fondation Leon Fredericq qui m'a alloué une bourse de voyage afin de finaliser mes recherches.

Les Docteurs Wetjen et Cohen-Gadol ont été des collaborateurs très précieux puisque c'est avec eux que le matériel scientifique de cette thèse fut élaboré. Je les remercie pour les discussions constructives que nous avons eues. Je tiens également à leur témoigner ma gratitude pour l'amitié qu'ils m'ont portée au cours de mon séjour à la Mayo Clinic.

Un tout grand merci aux Dr Meyer et Marsh avec qui j'ai passé de longues heures en salle d'opération et qui m'ont appris la chirurgie de l'épilepsie. Je garde d'eux un souvenir émerveillé et j'ai pour eux le plus grand respect.

Je remercie les membres de mon comité de thèse, les Professeurs Moonen, Stevenaert, Grisar, Sadzot et Martin pour les encouragements et les remarques constructives dont ils m'ont fait part.

Je termine afin de remercier mes collègues du service de Neurochirurgie à savoir le Professeur Lenelle, les Docteurs Dubuisson et Kaschten pour leur présence ainsi que les Docteurs Robe, Scholsem et Scholtes avec qui j'ai passé de bons moments au cours de l'écriture de cette thèse dans ce grand bureau du troisième étage.

TABLE DES MATIÈRES



ABRÉVIATIONS	P_3
RÉSUMÉ	P_4
#1. INTRODUCTION GÉNÉRALE	P_6
1 LES ÉPILEPSIES	
1.1 Définition	P_6
1.2 Épidémiologie	P_6
1.3 Classification des crises et des maladies épileptiques	P_7
1.4 Étiologie des Epilepsies	P_9
2 TRAITEMENT DES ÉPILEPSIES	
2.1 Traitement médical	P_10
2.2 Traitement chirurgical	P_11
3 MOYENS D'INVESTIGATION DANS LA MISE AU POINT PRÉOPÉRATOIRE DE PATIENTS SOUFFRANT D'ÉPILEPSIE RÉFRACTAIRE	
3.1 Electroencéphalogramme	P_14
3.2 Évaluation neuropsychologique : l'évaluation de la mémoire et du langage	P_15
3.3 Imagerie structurale	P_15
3.4 Imagerie fonctionnelle	P_16
4 PHYSIOPATHOLOGIE DES CRISES D'ÉPILEPSIE	
4.1 Introduction	P_22
4.2 Le cas particulier de l'hippocampe	P_22
#2. RÉSULTAT CHIRURGICAL À LONG TERME DES ÉPILEPSIES TEMPORALES ET EXTRATEMPORALES NON LÉSIONNELLES. A PROPOS D'UNE SÉRIE DE 399 PATIENTS (PUBLICATION 1)	
1 INTRODUCTION	P_25
2 MATÉRIEL ET MÉTHODE	P_26
3 RÉSULTATS	
3.1 Caractéristiques des patients	P_26
3.2 Localisation chirurgicale	P_28
3.3 Les sous-groupes pathologiques	P_30
3.4 Autres facteurs de pronostic	P_31
3.5 Complications	P_33
4 DISCUSSION	P_33
5 CONCLUSION	P_37

TABLE DES MATIÈRES



#3. LES ÉPILEPSIES EXTRATEMPORALES RÉFRACTAIRES AYANT COMME ORIGINE LE LOBULE CENTRAL : PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE (PUBLICATION 2)

1 INTRODUCTION	P_38
2 SISCOM DANS LES ÉPILEPSIES EXTRATEMPORALES	
2.1 Introduction	P_39
2.2 Siscom et épilepsie extratemporale	P_39
3 CONTRIBUTION PERSONNELLE	
3.1 Introduction	P_40
3.2 Matériel et Méthode	P_41
3.3 Résultats	P_43
3.4 Discussion	P_45
3.5 Conclusion	P_46

#4. LES ÉPILEPSIES TEMPORALES SUR SCLÉROSE HIPPOCAMPIQUE : RÔLE DES JONCTIONS COMMUNICANTES (PUBLICATION 3)

1 INTRODUCTION	P_47
2 LA SCLÉROSE HIPPOCAMPIQUE	P_47
3 LES JONCTIONS COMMUNICANTES	P_48
4 CONTRIBUTION PERSONNELLE	P_52
4.1 Matériel et Méthode	P_53
4.2 Résultats	P_55
4.3 Discussion	P_60
4.4 Conclusion	P_63

CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES	P_64
-------------------------------------	------

PUBLICATIONS	P_65
--------------	------

BIBLIOGRAPHIE	P_96
---------------	------

ABRÉVIATIONS



ALFMA: Activité magnétique anormale à basse fréquence.

CMRglc : métabolisme cérébral du glucose

CHO: choline

CR: créatinine

CXS: Connexines

EEG: Electroencéphalogramme

GABA : Acide g aminobutyrique

18 FDG : 18-fluoro-2-déoxyglucose

HIPDM: trimethyl-(hydroxymethyl-123I-iodobenzyl)-propanediamine

IMP: ¹²³I-iodoamine isopropyl-iodoamphetamine

JCS: Jonctions communicantes

MEG: magnéto électroencéphalographie

NAA: N acétyl aspartate

RMN: Résonance Magnétique Nucléaire

RMNf : Résonance Magnétique Fonctionnelle

SISCOM: Résonance magnétique nucléaire corrélée avec les données du SPECT en période ictale et interictale.

SPECT: Tomographie à émission de photons

TEP: Tomographie à émission de positons

Beaucoup de progrès restent à réaliser dans la compréhension de la physiopathologie ainsi que dans la prise en charge thérapeutique de l'épilepsie. De nombreux patients sont réfractaires au traitement médical et pourraient être de bons candidats à un traitement chirurgical. Les nouvelles techniques d'imagerie ont permis des avancées importantes dans la définition des crises et dans la localisation du foyer épileptogène et ont contribué à améliorer le résultat du traitement chirurgical par une meilleure sélection des candidats. De nombreuses questions restent toutefois sans réponse et ce travail tend à préciser quelques-unes d'entre elles. Quels sont les facteurs de bons pronostics pour un résultat à long terme stable ? Quand peut-on raisonnablement arrêter le traitement médical ? Quelle est la technique chirurgicale la plus efficace dans le traitement des épilepsies mésiotemporales réfractaires au traitement médical ? Est-il justifié de réaliser une chirurgie d'exérèse du foyer épileptogène au niveau de zones fonctionnelles ? Les jonctions communicantes peuvent-elles jouer un rôle dans la physiopathologie des crises partielles complexes sur sclérose mésiotemporale ?

Notre travail commence par **une introduction générale** sur l'épilepsie où sont exposés à la fois la classification des crises et des épilepsies, leur traitement médical et chirurgical ainsi que les méthodes d'investigations utilisées dans la mise au point des patients candidats à un traitement chirurgical. Elle se termine par un aperçu des connaissances sur la physiopathologie des crises partielles complexes dans le cadre de la sclérose hippocampique. **La première partie** repose essentiellement sur les résultats à long terme du traitement chirurgical chez 399 patients souffrant d'épilepsie réfractaire. Cette étude nous semble importante car elle tend à préciser le rôle de la chirurgie dans le traitement des épilepsies réfractaires et à définir les facteurs de pronostic qui peuvent influencer le résultat postopératoire.

La prise en charge des crises ou des épilepsies réfractaires dont le foyer se situe dans une zone fonctionnelle reste difficile et controversée. Il existe des arguments historiques et physiologiques justifiant une exérèse chirurgicale du foyer au niveau de zones fonctionnelles telles que le cortex sensitivomoteur mais il n'existe pourtant pas dans la littérature moderne de séries qui permettent d'évaluer l'efficacité de cette prise en charge. Dans **la deuxième partie** de ce travail, nous présentons une série de cinq patients faisant partie de la série de 399 patients exposée en première partie, qui ont tous bénéficié d'une résection corticale au niveau du cortex sensitivomoteur. Nous montrons que la difficulté du traitement de ces patients n'est pas tant le geste chirurgical mais la définition et la localisation exacte du foyer épileptogène. Nous démontrons également que la mise au point exhaustive et précise de cette pathologie, en utilisant les méthodes d'investigation décrites dans la première partie, permet de sélectionner les candidats de manière optimale avec des résultats postopératoires satisfaisants.

La physiopathologie des crises d'épilepsie est encore mal définie. Le mécanisme le plus souvent évoqué est un déséquilibre synaptique entre les afférences excitatrices et inhibitrices, une anomalie des canaux ioniques membranaires ou encore un trouble du métabolisme neuronal ou glial au niveau d'un foyer où les neurones présentent une activité anormale. Une des questions primordiales à éclaircir est de savoir si c'est le neurone qui est hyperexcitable, le réseau neuronal présent au sein du foyer ou les deux. Les structures gliales formées par les astrocytes et les oligodendrocytes jouent-elles un rôle accessoire ou primordial dans ce phénomène ? En dehors du rôle que pourraient jouer les connexions synaptiques dans le



phénomène épileptique, les jonctions communicantes semblent être importantes dans le mécanisme physiopathologique des crises. Elles pourraient favoriser la synchronisation de l'activité épileptique ainsi que la propagation de celle-ci vers les régions cérébrales avoisinantes. **La troisième partie** de notre travail explore le rôle que pourraient jouer les jonctions communicantes dans le phénomène épileptique. Les épilepsies mésiotemporales associées à une sclérose hippocampique sont les épilepsies dont le traitement chirurgical est le plus fréquemment proposé lorsque les crises deviennent réfractaires au traitement médical. L'obtention de tissu est dès lors aisée ce qui nous a permis d'étudier l'expression des jonctions communicantes au niveau de tissus hippocampiques provenant de patients épileptiques et de la comparer avec celle déterminée au niveau d'hippocampes provenant de patients non épileptiques et obtenus post mortem. Notre objectif est de savoir si cette éventuelle contribution au phénomène épileptique est liée à une augmentation de l'expression des jonctions communicantes au niveau des tissus épileptiques et, si oui au niveau de quels types cellulaires (neurones, astrocytes) et de quelles régions de l'hippocampe (gyrus dentelé, CA1 à CA4, subiculum).





#1. INTRODUCTION GÉNÉRALE



1| LES ÉPILEPSIES

1.1 Définition

Les épilepsies constituent un ensemble hétérogène de maladies chroniques dont la similarité est la survenue récurrente de crises d'épilepsie. Dans certaines de ces maladies, les crises d'épilepsie constituent le principal voire le seul symptôme tandis que dans d'autres, les crises ne représentent qu'un aspect d'un ensemble syndromique plus complexe qui inclut d'autres troubles, neurologiques ou non.

Les crises d'épilepsie sont aussi très diverses au point que leur définition ne peut être séméiologique en raison même de leur polymorphisme. Elles sont l'expression clinique de la décharge anormale et synchronisée d'un groupe de neurones cérébraux.

La séméiologie des crises variera en fonction de la localisation du groupe neuronal entrepris initialement (**foyer épileptique**) et de la propagation de cette décharge dans le parenchyme cérébral.

La distinction entre épilepsies et crises épileptiques est essentielle. La survenue d'une crise d'épilepsie isolée (par exemple dans un contexte de sevrage éthylique ou médicamenteux) n'implique pas que le patient soit épileptique. On peut dans ce cas parler de crises épileptiques occasionnelles. Ce sont la démonstration de la nature épileptique des crises et leur répétition qui permettent de poser un diagnostic d'épilepsie.

Elles peuvent être soit cryptogénique (cause inconnue), idiopathique (origine génétique probable) ou symptomatique. Pour les deux premières, aucune lésion anatomique n'est démontrable par les moyens d'investigation actuellement disponibles et l'anomalie moléculaire responsable de l'hyperexcitabilité cérébrale est à ce jour inconnue. Pour la dernière, il existe une anomalie structurale (posttraumatique, infectieuse, vasculaire, tumorale, malformative ou encore moléculaire) pouvant être considérée comme la cause de l'épilepsie.

1.2 Epidémiologie

Si on considère comme épileptique un individu qui prend des médicaments antiépileptiques ou qui a présenté au moins une crise d'épilepsie au cours des cinq dernières années, la prévalence de l'épilepsie est de l'ordre de 5 pour 1000 habitants soit une population de l'ordre de 50000 en Belgique. Parmi ceux-ci (0,5% de la population), 70 % sont bien contrôlés par un traitement médical et 30% ont une **épilepsie réfractaire**, c'est-à-dire qu'ils continuent en dépit d'un traitement médical adapté à présenter régulièrement des crises épileptiques.

L'incidence annuelle de l'épilepsie est elle de 50/100000. Tout en soulignant qu'existe une grande variabilité en fonction du type d'épilepsie, on peut de façon approximative estimer que 40 à 75% des patients sont en rémission 6 à 20 ans après le diagnostic. Rémission n'est cependant pas synonyme de guérison.

Il faut enfin souligner que l'épilepsie est plus fréquente chez l'enfant et particulièrement le petit enfant que chez l'adulte. Entre 0 et 10 ans, l'incidence est de 80-120/100000 contre 20 à 40/100000 chez l'adulte. Une augmentation de l'incidence au-delà de 60 ans est possible mais les données épidémiologiques précises font actuellement défaut.



1.3 Classification des crises et des maladies épileptiques



| 7

LES CRISES D'ÉPILEPSIE

L'analyse sémiologique des crises est fondamentale pour le diagnostic. Elle est basée sur l'anamnèse et surtout sur l'hétéroanamnèse. Dans certain cas, l'enregistrement video-EEG est indispensable pour permettre une description sémiologique précise des crises. Celle-ci permet d'émettre des hypothèses concernant le point de départ des crises et le type de maladie épileptique. Le tableau I résume cette classification des crises basée sur celle de l'ILAE (International League Against Epilepsy).

TABLEAU I.

1. Crises partielles

1.1 Crises partielles simples (sans perte de conscience)

- 1.1.1 Motrices
- 1.1.2 Sensitivo-sensorielles
- 1.1.3 Végétatives
- 1.1.4 Psychiques

1.2 Crises partielles complexes (avec altération de la conscience)

- 1.2.1 Crises partielles simples évoluant vers une suspension de la conscience
- 1.2.2 Suspension initiale de la conscience sans automatismes moteurs
- 1.2.3 Suspension initiale de la conscience avec automatismes moteurs

1.3 Crises partielles secondairement généralisées

- 1.3.1 Crises partielles simples secondairement généralisées
- 1.3.2 Crises partielles complexes secondairement généralisées
- 1.3.3 Crises partielles simples évoluant vers la crise partielle complexe puis vers la généralisation

2. Crises généralisée (convulsives ou non convulsives)

2.1 Absences

- 2.1.1 Absences typiques
- 2.1.2 Absences atypiques

2.2 Crises myocloniques

2.3 Crises cloniques

2.4 Crises toniques

2.5 Crises tonico-cloniques

2.6 Crises atoniques

3. Crises non classées

Cette rubrique comprend toutes les crises qui ne rentrent pas dans les catégories précédentes parce que les informations disponibles sont insuffisantes ou incomplètes ou parce que la sémiologie ne correspond à aucun des types décrits en 1 ou 2. C'est notamment le cas de nombreuses crises de la période néonatale.

Les crises partielles correspondent aux crises dont les premiers signes cliniques ou EEG indiquent l'entreprise initiale d'un groupe neuronal localisé dans une partie d'un hémisphère cérébral. Les symptômes qu'ils soient objectifs ou subjectifs varient en fonction de la localisation du foyer. Ces symptômes peuvent être complexes en raison de la progression de l'activité épileptique du foyer vers d'autres régions cérébrales. On qualifiera cependant **de simples**, les crises qui ne se manifestent pas par une suspension de la conscience. **Les crises partielles complexes** sont caractérisées par une suspension de la conscience et donc une amnésie des faits. Pendant la crise, l'individu ne répond pas



aux stimulations extéroceptives. Il ne faut toutefois pas confondre ces dernières avec les crises partielles simples aphasiques pendant lesquelles la conscience est normale. S'en suivra une lacune mnésique. Le foyer est très souvent localisé au niveau de la région temporale (80% des cas). On parle alors de crises temporales ou d'épilepsie temporale. Il peut cependant être frontal, pariétal ou occipital. L'altération de conscience peut apparaître soit d'emblée soit après des manifestations de crises partielles simples. On retrouve très souvent des automatismes moteurs très suggestifs tels que des mouvements de mâchonnement, de déglutition, gestes d'une ou des deux mains (se frotter les mains ou les vêtements). Plus exceptionnellement, il peut s'agir de persévération au cours de laquelle le patient poursuit, durant la crise, l'activité commencée avant celle-ci. Beaucoup de ces crises dont la durée est habituellement comprise entre 35 secondes et 2 minutes sont suivies d'une confusion qui peut durer quelques minutes, rarement davantage.

LES SYNDROMES ET MALADIES ÉPILEPTIQUES

Le diagnostic d'épilepsie repose sur la convergence de données cliniques, anamnestiques, séméiologiques et électroencéphalographiques. L'électroencéphalographie est en quelque sorte à l'épileptologie ce que l'anatomopathologie est à la cancérologie. Il est donc indispensable d'intégrer dans la démarche diagnostique les aspects cliniques et l'EEG.

Le tableau II énumère la classification des Épilepsies basée sur celle de l'ILAE.

TABLEAU II.

1. Les Épilepsies focales (synonymes locales, partielles)

1.1 Idiopathiques

1.1.1 Épilepsies bénignes de l'enfant à pointes rolandiques

1.1.2 Épilepsies de l'enfant à paroxysmes occipitaux

1.2 Symptomatiques ou lésionnelles

2. Les Épilepsies généralisées

2.1 Idiopathiques (ou généralisées primaires)

Par ordre d'âge d'apparition

2.1.1 Convulsions néonatales bénignes familiales

2.1.2 Convulsions néonatales bénignes

2.1.3 Épilepsies myocloniques bénignes de l'enfant

2.1.4 Petit mal (ou petit mal absence, épilepsie absence)

2.1.5 Épilepsie absence juvénile

2.1.6 Épilepsie myoclonique juvénile

2.1.7 Épilepsie avec crise grand mal à l'éveil

2.2 Parfois idiopathiques, parfois symptomatiques (ou généralisées secondaires)

Par ordre d'âge d'apparition

2.2.1 Syndrome de West (ou spasmes infantiles, spasmes en flexion)

2.2.2 Syndrome de Lennox-Gastaut

2.2.3 Épilepsie avec crises myocloniques-asiatiques

2.2.4 Épilepsie avec absence myoclonique

2.3 Épilepsie symptomatiques

2.3.1 Aspécifiques : encéphalopathies myocloniques précoces

2.3.2 Spécifiques : sont classées ici les maladies au cours desquelles les crises sont le symptôme principal par opposition aux maladies au cours desquelles les crises sont intermittentes ou occasionnelles

3. Épilepsies dont la nature généralisée ou focalisée n'est pas déterminée

3.1 Avec crises partielles et généralisées

3.1.1 Convulsions néonatales



- 3.1.2 Epilepsie myoclonique sévère de l'enfant
- 3.1.3 Epilepsie avec pointes ondes continus du sommeil
- 3.1.4 Epilepsie avec aphasie aigüe



3.2 Avec des crises douteuses quant à leur nature partielle ou généralisée

4. Syndromes particuliers

4.1 Crises circonstancielles

- 4.1.1 Convulsions fébriles
- 4.1.2 Crises liées à des situations particulières : stress, drogues, priv. Sommeil

4.2 Crises épileptiques isolées apparemment spontanées

4.3 Epilepsies caractérisées par un déclenchement spécifique des crises (réflexe)

4.4 Epilepsie partielle continue chronique progressive de l'enfant (Rasmussen)

1.4 Etiologie des Epilepsies

Il convient de bien faire la distinction entre étiologie et physiopathologie. Cette dernière comporte la compréhension des mécanismes qui aboutissent à cet état d'hyperexcitabilité locale caractérisant le foyer épileptique (épileptogénèse) et les mécanismes qui sont responsables, le foyer étant constitué, de la transition de l'état intercritique à l'état critique.

L'étiologie est quant à elle en amont de la physiopathologie. Elle s'intéresse à la lésion initiale qui déclenche la cascade physiopathologique, lésion étant entendu ici au sens le plus large, de l'anomalie de ADN à la lésion macroscopique accessible à l'imagerie médicale contemporaine. Grâce à la génétique inverse et au clonage positionnel, le gène (et donc la protéine) anormal a été déterminé dans un certain nombre d'épilepsies génétiques. Le tableau III reprend les épilepsies dont les crises constituent le symptôme essentiel et dont le gène a été caractérisé. Il existe d'autres affections génétiques dont le gène est aussi caractérisé et dont le phénotype se caractérise par des crises d'épilepsie mais qui ne représentent qu'un aspect d'un ensemble syndromique plus large comme par exemple la maladie d'Unverricht Lundborg ou la maladie de Lafora.

TABLEAU III.

Convulsions néonatales bénignes (autosomal dominant)	Canal k ⁺ voltage dépendant
Epilepsie généralisée avec convulsions hyperpyrétiques (autosomal dominant)	Sous unité b1 canal sodique voltage dépendant
Epilepsie du lobe frontal avec crises nocturnes (autosomal dominant)	Sous unité A3,A4,A5 ou B4 rec.nicotinique
Epilepsie juvénile (transmission complexe)	Sous unité A7 du rec.nicotinique

Les crises épileptiques isolées, c-à-d survenant chez des individus qui ne sont pas épileptiques, sont le plus souvent généralisées d'allure grand mal. Elles peuvent être d'origine **métabolique** (hypoglycémie, hyponatrémie et autres troubles ioniques, insuffisance rénale ou hépatique), anoxique ou ischémique mais toujours dans un contexte aigu ou carenciel (carence en pyridoxine). Le plus souvent cependant ces



crises isolées seront la manifestation d'un sevrage et en quelque sorte révèlent un état de dépendance à l'alcool, aux benzodiazépines, plus rarement aux barbituriques.



L'étiologie **des épilepsies généralisées ou focalisées primaires** n'est par définition pas connue mais les facteurs génétiques paraissent prédominants. Dans les épilepsies primaires, les crises sont le symptôme dominant et constituent en quelque sorte la maladie. On peut parler **d'épilepsie maladie**.

Dans les épilepsies secondaires, qu'elles soient généralisées ou focalisées, les crises sont un des éléments de l'ensemble syndromique mais elles sont importantes et justifient une approche thérapeutique spécifique. Elles peuvent même être, dans un certain nombre de cas, l'élément révélateur de la maladie sous-jacente. On peut parler ici **d'épilepsie symptôme**. Dans le groupe des épilepsies généralisées secondaires symptomatiques, on retrouve par exemple le syndrome de West, la maladie de Lafora, la forme juvénile de la maladie de Gaucher, la forme infantile tardive ou encore la forme juvénile de la céréoid-lypofuscinose.

Beaucoup plus importante en pratique clinique chez l'adulte est l'enquête étiologique en cas **d'épilepsie focalisée secondaire**. Il est important de différencier dans ce groupe deux grandes catégories,

- 1) celles qui sont secondaires à une pathologie non évolutive que l'on pourrait caractériser comme des épilepsies cicatricielles
- 2) et celles qui sont secondaires à un processus évolutif ou potentiellement évolutif que souvent l'épilepsie révèle.

Le traitement de ces patients comportera donc deux aspects, le traitement (souvent chirurgical) de la cause et le traitement de l'épilepsie. Dans ces épilepsies secondaires, la lésion et donc le foyer épileptique est localisée au niveau du cortex mais il est opportun de signaler que toutes les régions corticales ne sont pas "égales devant l'épilepsie". En particulier, les cortex temporal et rolandique sont plus épileptogène que les cortex pariétal et occipital.

LES CAUSES NON ÉVOLUTIVES :

On y retrouve en premier lieu **les traumatismes en incluant les traumatismes obstétricaux**. Les crises peuvent apparaître dans les heures, les jours, les mois ou les années après un traumatisme crânien.

Les séquelles des **convulsions hyperthermiques** (sclérose temporale).

Les lésions cérébrales post-ischémiques ou post-hémorragiques peuvent être la cause d'une épilepsie particulièrement après 50 ans. Cette épilepsie vasculaire ne doit pas être confondue avec les crises épileptiques qui peuvent accompagner un accident vasculaire aigu surtout s'il est hémorragique.

LES CAUSES ÉVOLUTIVES

Au tout premier rang se trouvent les tumeurs. Chez l'adulte, l'épilepsie est d'origine tumorale dans 10% des cas. Si les crises sont focales, une lésion tumorale est retrouvée dans 1/3 des cas. Sont surtout épileptogène les tumeurs à croissance lente (méningiome, gliome de bas grade), et les angiomes. Les autres causes sont les abcès cérébraux, les lésions parasitaires, les encéphalites herpétiques...

21 TRAITEMENT DES EPILEPSIES

2.1 Traitement médical

Les médicaments antiépileptiques peuvent agir au niveau de diverses cibles moléculaires et toutes ne sont pas connues. Actuellement 4 mécanismes d'effet antiépileptique sont décrits :



- Effet au niveau des canaux sodiques voltage –dépendants avec inhibition de la décharge en salve.
- Inhibition des canaux calciques voltage-dépendants
- Potentiation de la neurotransmission inhibitrice GABAergique
- Inhibition de la neurotransmission excitatrice glutamaergique.



MECANISME D'ACTION	ANTIÉPILEPTIQUES CLASSIQUES	ANTIÉPILEPTIQUES RÉCENTS
Canaux NA+volt.dép.	PHT, CBZ, VPA	FBM,GBP,LTG,TPM,OCBZ ZNS
Canaux CA++ volt.dep.	ESM, VPA(?)	GBP.,ZNS,FBM,LTG,OCBZ
Pot. Neurotransmission GABAergique	BZD, PB, VPA(?)	VGB.,TGB...,GBP,FBM,TPM ZNS
Inhibition de la neurotransmission glutamaergique		FBM, TPM

BZD	Benzodiazepine	LTG	Lamotrigine	VGB	Vigabatrin
CBZ	Carbamazepine	OCZ	Oxcarbamazepine	VPA	Acide Valproïque
ESM	Ethosuccimide	PHT	Phénytoïne	ZNS	Zonisamide
FBM	Felbamate	TGB	Thiagabine		
GBP	Gabapentine	TPM	Topiramate		

. inhibe la GABA transaminase

.. inhibe le reuptake glial et neuronal de GABA

... augmente chez l'homme la concentration du GABA cérébral par un mécanisme inconnu

En règle générale, un traitement est indiqué si le patient a développé plusieurs crises ou si il a été victime d'une seule crise associée à des anomalies EEG intercritiques formelles ou à une lésion cérébrale visualisée à la RMN. Une monothérapie est commencée à dose croissante avec contrôle des taux plasmatiques jusqu'à suppression des crises. En cas d'échec ou de toxicité, une substitution du médicament en fonction du type de crises ou de syndromes ou une association avec un autre antiépileptique peut être envisagée. Une trithérapie n'est qu'exceptionnellement indiquée. En 1996, Engel a insisté sur le fait que l'essai de multiples combinaisons de médicaments n'était pas acceptable dans le cas où un traitement chirurgical pouvait être réalisé avec une bonne chance de succès comme dans le cas des scléroses méso-temporales (Engel J, 1996). Lorsqu'une éventuelle trithérapie ne permet pas de contrôler les crises ou s'il existe des effets secondaires trop importants du traitement médical, un traitement chirurgical, s'il est possible, doit donc être discuté.

2.2 Traitement chirurgical

HISTORIQUE

C'est à partir de la moitié du 19^{ème} siècle que les bases de l'épileptologie moderne et de la chirurgie de l'épilepsie ont été dressées grâce aux travaux de Lister sur l'asepsie et de Jackson sur l'organisation fonctionnelle du cerveau. Avant cette période, les essais de la chirurgie intracrânienne étaient grevés d'une morbidité importante largement liée à un taux élevé d'infection et à l'absence d'agent



anesthésique efficace. La chirurgie au niveau des zones cérébrales fonctionnelles sensitivo-motrices a marqué le début de la chirurgie de l'épilepsie puisque Victor Horsley a été le premier crédité de l'exérèse d'une lésion responsable de crises partielles motrices chez trois patients (Horsley V, 1886). Il s'est basé sur les travaux cliniques de John Hughlings Jackson qui ont contribué à définir la localisation d'une lésion en se basant sur la séméiologie des crises. Une étude électrophysiologique peropératoire inspirée des travaux de Ferrier (Ferrier D, 1875) était également réalisée de manière à s'assurer de la bonne localisation de la craniotomie. Jusqu'à la moitié du vingtième siècle, la chirurgie de l'épilepsie se limitait à l'exérèse de lésions et du cortex avoisinant supposés être responsables des crises. La prise en charge chirurgicale fut standardisée par Wilder Penfield et reposait principalement sur la clinique et l'électrostimulation corticale peropératoire (Penfield W, 1941). Notons toutefois que la sclérose hippocampique, qui est la pathologie lésionnelle la plus fréquente chez l'homme était largement ignorée.

Les travaux de Jasper décrivant les caractéristiques électroencéphalographiques de l'épilepsie temporale et ceux de Gibbs démontrant par l'EEG que les crises psychomotrices provenaient du lobe temporal ont permis de changer cette situation (Jasper HH et al, 1951, Gibbs EL et al, 1948). En 1947, Gibbs a pu convaincre Percival Bailey d'opérer des patients souffrant de crises psychomotrices dont l'identification était réalisée seulement par la présence de décharge interictale à l'EEG au niveau de la région antérieure du lobe temporal. En 1951, ils publièrent des résultats encourageants à partir d'une série de 25 patients ayant bénéficié d'une lobectomie temporale (résection corticale uniquement) dont la décision préopératoire fut prise en se basant seulement sur les données EEG (Bailey P et al, 1951). Ces résultats ont permis d'établir l'EEG comme la méthode de choix dans la mise au point préopératoire des crises d'épilepsie. C'est grâce à ce dernier et à l'utilisation d'électrodes profondes que l'implication des structures mésolimbiques dans les crises temporales fut démontrée et que ces structures furent incluses dans la résection chirurgicale (hippocampe, amygdales et cortex périrhinal et piriforme). En 1953, Murray Falconer décrivit la lobectomie temporale antérieure en bloc à Londres (Falconer MA, 1953). L'analyse histopathologique des spécimens révéla que la présence de sclérose hippocampique était associée à un bon résultat postopératoire, supportant donc l'hypothèse que cette lésion pouvait avoir un lien causal avec l'origine des crises (Falconer MA et al, 1963, 1968). C'est sur base de ces données que Paulo Niemeyer décrivit l'amygdalohippocampectomie sélective par voie transtemporale en 1958 (Niemeyer P, 1958) alors que Yasargil décrivit quant à lui l'amygdalohippocampectomie par voie transsylvienne ayant l'avantage selon les auteurs de préserver au maximum le cortex temporal et donc les fonctions neurocognitives des patients (Yasargil MG et al, 1985). Enfin, la lobectomie temporale antérieure décrite par Falconer fut améliorée dans un premier temps par Crandall (Crandall PH, 1991) puis par Spencer (Spencer DD et al, 1991) de manière à limiter au mieux la résection corticale et maximiser la résection des structures mésiotemporales. Il s'agit de la lobectomie antérieure mésiotemporale qui est la technique la plus couramment utilisée actuellement dans cette indication.

LES TECHNIQUES CHIRURGICALES

Les deux grands types de chirurgie sont la chirurgie de résection dont le but est curatif et dont le pourcentage de guérison est élevé et la chirurgie palliative dont le but n'est pas de guérir mais de diminuer la fréquence des crises. En règle générale au cours d'une chirurgie dite **curative**, la région corticale ou la lésion responsable des crises (tumeur, lésion vasculaire, malformation corticale ou encore sclérose mésiotemporale) est réséquée alors que au cours de la chirurgie **palliative**, la génèse ou la propagation des crises sont interrompues par lésion chirurgicale ou stimulation électrique au niveau des fibres nerveuses associatives.

Un exemple bien connu de chirurgie curative est la **lobectomie temporale antéromédiale** déjà évoquée plus haut. Il s'agit de la technique de référence dans le traitement des épilepsies partielles complexes d'origine temporale à laquelle les autres techniques sont comparées. Elle est indiquée :

- 1) si un patient souffre de crises partielles complexes avec une séméiologie compatible avec une origine temporale.
- 2) si la RMN démontre une atrophie hippocampique unilatérale,



- 3) si le PET scanner montre un hypométabolisme temporal unilatéral même si la RMN ne montre pas de lésion,
- 4) si l'EEG confirme bien l'origine temporale des crises du même côté que l'atrophie hippocampique ou encore de l'hypométabolisme. Les détails techniques seront discutés dans la première partie du travail.



L'amygdalohippocampectomie sélective est une autre technique chirurgicale dont les indications sont identiques à celle de la lobectomie temporale antéromédiale. La différence est liée au fait que l'exérèse chirurgicale est orientée exclusivement vers les structures mésiales avec essai de préservation du cortex temporal de manière à diminuer les risques de déficit neuropsychologique et visuel.

La voie transcorticale-transventriculaire se fait soit

- 1) à travers le gyrus temporal moyen décrit par Niemeyer (Niemeyer P, 1958)
- 2) soit à travers le gyrus temporal supérieur décrit par Olivier (Olivier A, 1987),
- 3) ou encore à travers le gyrus temporal inférieur décrit par Shimizu (Shimizu H et al, 1989).

La voie sous temporale nécessite une importante rétraction du lobe temporal. L'expérience est en outre limitée (Hori T et al, 1993).

La voie transsylvienne présente l'avantage par rapport aux autres techniques de minimiser la résection corticale et la rétraction cérébrale. Yasargil a décrit **la voie transsylvienne-transinsulaire** qui met toutefois les radiations optiques au niveau du toit du ventricule latéral à risque (Yasargil MG et al, 1985). Ce risque est minimisé par la voie **transsylvienne-transcisternale** décrite plus récemment mais qui a le désavantage comme la précédente d'être techniquement plus difficile et qui selon nous permet une exposition de l'hippocampe plus limitée et avec un plus grand risque de lésions vasculaires ou nerveuses (Vajkoczy P et al, 1998).

Parmi les techniques palliatives, on retrouve la **callosotomie**, qui fut décrite pour la première fois par Van Wagenen (Van Wagenen WP et al, 1940) et qui est indiquée dans les épilepsies généralisées réfractaires primaires ou secondaires et particulièrement dans les épilepsies atoniques. Les résultats rapportés sont variables en raison d'un manque de standardisation des techniques chirurgicales, des épilepsies traitées et de l'évaluation pré et postopératoire.

La transection sous-piale multiple (MST) décrite par Morell consiste à interrompre les connexions horizontales entre deux gyri adjacents en réalisant des coupes fines sous-piales de 5 mm (Morrel F et al, 1989). Cette technique permettrait d'interrompre la propagation des crises sans provoquer de perturbation au niveau des connexions cortico-sous-corticales. Elle est principalement indiquée dans les épilepsies dont le foyer est localisé au niveau de zones fonctionnelles comme l'aire de Broca ou le cortex sensitivomoteur. Une autre indication est la maladie de Landau Kleffner caractérisée par une aphasia progressive et des décharges épileptiformes à l'EEG.

SÉLECTION DES CANDIDATS POUR TRAITEMENT CHIRURGICAL DE L'ÉPILEPSIE

Les épilepsies réfractaires sont principalement des épilepsies focales ou partielles complexes et leur fréquence s'élève à 30% (Dreifuss FE, 1987, Engel J Jr, 1989). Les patients qui n'ont pas de rémission clinique dans les 5 ans suivant le début de la thérapeutique ne seront probablement pas en rémission après cette période (Hauser A et al, 1990). De plus, si le traitement par la thérapeutique classique n'est pas efficace, il y a à peine 10% de chance pour que ces crises soient contrôlées par un changement de thérapeutique (Dreifuss FE, 1987, McNaughton FL et al, 2004, Wyllie E et al, 1987, Cascino GD, 1993, Rasmussen TB, 1983, Shewmon DA et al, 1990).

Pour qu'une indication soit retenue, il faut

- 1) que le diagnostic de la nature épileptique des crises soit solidement établi,
- 2) que la résistance au traitement médical soit également établie, en particulier que la compliance thérapeutique du patient ne laisse aucun doute,
- 3) que le foyer épileptique soit défini de manière précise,
- 4) que l'exérèse de ce foyer puisse se faire avec une morbidité basse et surtout n'entraîne pas un déficit neurologique plus invalidant que les crises d'épilepsie.



Plusieurs études rétrospectives et une prospective et randomisée sur **les épilepsies mésiotemporales** ont montré que la morbidité et la mortalité associées à la chirurgie étaient moindres que celles liées au traitement médical avec également un meilleur contrôle des crises et une qualité de vie améliorée (Wiebe S et al, 2001, Spencer SS et al, 1996, , Engel J Jr, 1987, Engel J Jr et al, 1993, Elwes RD et al, 1991, Guldvog B et al, 1994).

3^e MOYENS D'INVESTIGATION DANS LA MISE AU POINT PRÉOPÉRATOIRE DE PATIENTS SOUFFRANT D'ÉPILEPSIE RÉFRACTAIRE

3.1 L'électroencéphalogramme

La démonstration par l'EEG d'anomalies témoins de crises réfractaires au traitement médical reste la condition sine qua non pour établir le diagnostic d'épilepsie et sélectionner un candidat à la chirurgie. **L'électroencéphalogramme de surface** est l'examen de référence. Il permet de déterminer la localisation du foyer épileptique et est essentiel pour exclure d'autres pathologies comme des crises psychogènes, des syncopes ou encore des mouvements anormaux. Un monitoring vidéo est utile pour corréler les données de l'EEG avec les manifestations cliniques. Il n'est pas rare de constater que l'activité ictale diffuse rapidement vers plusieurs régions cérébrales, ce qui rend l'interprétation de l'EEG difficile. De plus de nombreux foyers épileptiques se localisent dans les régions mésiotemporales ou frontobasales et sont donc parfois difficilement détectables sur un EEG de surface.

La mise en place d'électrodes semi-invasives en association avec un EEG de surface est donc parfois nécessaire et est particulièrement utile dans l'enregistrement de l'activité corticale au niveau de la base du crâne.

Les électrodes au niveau du nasopharynx sont habituellement utilisées pour l'enregistrement d'activités au niveau des foyers orbitofrontaux et mésiotemporaux. Elles ne permettent pas de préciser le côté du foyer au vu de leur proximité anatomique.

Les électrodes sphénoïdales sont plus adéquates pour un enregistrement prolongé car elles sont mieux tolérées que les électrodes nasopharyngées. Elles permettent l'enregistrement des régions temporales et frontales inférieures.

Les électrodes du foramen ovale permettent quant à elles d'enregistrer l'activité au niveau des régions mésiotemporales et temporales inférieures.

Les électrodes ethmoïdales sont utiles pour l'enregistrement d'activité au niveau de la région frontobasale et pour localiser le foyer dans le cadre d'anomalies bifrontales mises en évidence à l'EEG de surface.

Des méthodes de provocation peuvent être également utilisées. Elles peuvent consister en une déprivation de sommeil, une hyperventilation, une photostimulation ou encore l'arrêt des médicaments antiépileptiques.

Avec l'EEG de surface, on obtient en règle générale pour les crises temporales, une confirmation électrique dans 70 à 80 % des cas. Plus de la moitié des patients candidats à une intervention chirurgicale n'ont pas besoin d'autres études électrophysiologiques.

L'électroencéphalographie invasive est indiquée

- 1) si l'EEG de surface donne des indications discordantes de celles de la RMN dans le cas où elle visualise une lésion (tumeur ou atrophie),
- 2) si l'EEG de surface ne confirme pas la localisation des crises,
- 3) si la RMN démontre plusieurs lésions (par exemple, une lésion expansive et une atrophie de l'hippocampe),



- 4) si la RMN démontre une dysplasie corticale ou une large zone atrophique,
- 5) s'il est nécessaire de définir de manière précise la localisation d'une zone fonctionnelle lorsque le foyer se trouve à proximité ou au sein même de cette zone (Sperling MR et al, 1992, Wyllie E et al, 1993).



3.2 Evaluation neuropsychologique : l'évaluation de la mémoire et du langage

Le test de Wada ou test à l'amobarbital évalue le langage et la mémoire de manière indépendante. Il a été mis au point par WADA pour définir initialement l'hémisphère responsable du langage avant un traitement électroconvulsivant (Wada J, 1949). Ce test a ensuite été utilisé par le Montreal Neurological Institute pour définir la latéralisation du langage avant une intervention neurochirurgicale (Wada J et al, 1960) et pour localiser la participation dominante à la mémoire verbale avant une amygdalo-hippocampectomie afin d'évaluer le risque d'amnésie postopératoire (Milner B et al, 1962). Il n'est pas rare de rencontrer un dysfonctionnement de la mémoire au niveau du lobe temporal à l'origine des crises. L'apparition d'un déficit de mémoire au cours du test réalisé du côté controlatéral à l'amygdalo-hippocampectomie est une contre-indication à la chirurgie.

3.3 Imagerie structurale

LE CT SCAN CÉRÉBRAL

Il est supplanté par la RMN. Il peut toutefois être utile dans la mise au point d'un processus tumoral calcifié responsable de crises.

LA RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE (RMN)

La résonance magnétique nucléaire (RMN) est l'imagerie structurale la plus spécifique et la plus sensible (Bergen D, 1989). Elle permet la mise en évidence d'une lésion pathologique pouvant être responsable des crises et par conséquent permet d'orienter l'exploration électrophysiologique. Ces lésions vont des tumeurs aux malformations vasculaires en passant par des anomalies du développement cortical comme une hémimégalencéphalie. Elle permet également de mettre en évidence des lésions atrophiques comme les scléroses mésiotemporales et dans certains cas des dysplasies corticales focales. Elle est indispensable pour la mise au point des crises d'épilepsie en général et des crises mésiotemporales en particulier.

Une sclérose mésiotemporale est la pathologie la plus fréquemment rencontrée chez les patients souffrant d'épilepsie réfractaire. Les séquences utilisées sont des coupes sagittales en T1, des coupes coronales volumétriques 3D en T2, des coupes coronales en séquence FLAIR, et des coupes axiales en double spin echo. Les anomalies mises en évidence sont une altération de l'intensité du signal au niveau de la région mésiotemporale liée à une augmentation de la quantité d'eau libre (le mieux apprécié par les séquences FLAIR), une perte de l'architecture structurale interne de l'hippocampe et un amincissement de la substance blanche collatérale au niveau du gyrus parahippocampique.

Chez les sujets normaux, les séquences pondérées en T1 et en T2 sont habituellement isointenses par rapport à la substance grise. La présence d'une hyperintensité en T2 au niveau de la substance grise de l'hippocampe fait suspecter la présence de sclérose surtout si elle est localisée au milieu de la structure. Le diagnostic différentiel comprend les tumeurs comme les gliomes, les hamartomes, un élargissement de la fissure hippocampique ou encore des kystes de la tête de l'hippocampe. L'évaluation de la taille de l'hippocampe doit se faire au niveau des séquences coronales qui permettent en comparant la taille des structures hippocampiques, de retrouver souvent une atrophie unilatérale.

En se basant sur l'intensité et la morphologie de l'hippocampe, la latéralisation du foyer épileptique peut être obtenue dans 80% à 90 % des cas (Cascino GD et al, 1991, Kuzniecky RI et al, 1993). Jack et al ont développé une méthode de quantification de l'atrophie hippocampique et ont établi une correspondance entre le site d'origine de la crise d'épilepsie et le côté correspondant à l'atrophie (Jack CR et al, 1990). Comme nous le verrons plus loin, la présence d'une atrophie de l'hippocampe est un facteur favorable dans le résultat postopératoire et dans l'évolution neurocognitive des patients ayant



bénéficié d'une amygdalohippocampectomie. Alors qu'une série a montré 86 % de bons résultats si la RMN démontrait une atrophie de l'hippocampe, une autre série a décrit 97 % de bons résultats postopératoires si une corrélation était présente entre les données de la RMN et de l'EEG (Kuzniecky R et al, 1993, Jack CR et al, 1992).



Les lésions néoplasiques sont responsables de crises d'épilepsie réfractaire chez 15 à 20% des patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale. L'exérèse seule de la lésion va permettre de contrôler les crises dans 56 % des cas (Cascino GD et al, 1992) et les résultats sont encore meilleurs si la zone épileptogène corticale avoisinante est réséquée dans le même temps.

Les lésions acquises au cours du développement embryonnaire peuvent être également responsables de crises d'épilepsie réfractaires dans 15 à 20 % des cas. Parmi celles-ci on retrouve les dysplasies corticales, la polymicrogyrie, la schizencéphalie, l'hétérotopie sous-corticale nodulaire focale, l'hémimégaloencéphalie et les hamartomes présentant des caractéristiques radiologiques spécifiques qui ne seront pas détaillées dans ce travail.

Les lésions vasculaires regroupent les *malformations artérioveineuses* dont l'apparition des crises peut être due à la présence d'épisodes ischémiques focaux en relation avec un phénomène de vol vasculaire, à une gliose périlésionnelle ou encore à un dépôt d'hémosidérine. Les *angiomes caverneux* peuvent rentrer dans le cadre de maladie familiale selon un mode autosomal dominant et peuvent être multiples chez 20 à 40% des patients. Ils se manifestent cliniquement en majorité par des crises d'épilepsie qui peuvent devenir incontrôlables avec le temps. Leur résection associée à la gliose périlésionnelle permet un contrôle des crises dans la majorité des cas. Ils peuvent également se manifester par une hémorragie et le plus souvent à ce moment sont localisées à l'étage sous-tentorial. Une relation entre crises d'épilepsie et angiomes veineux est peu claire. Il s'agit de la malformation vasculaire la plus fréquente dont la résection est souvent grevée d'une morbidité élevée avec infarctus veineux.

3.4 Imagerie fonctionnelle

L'imagerie fonctionnelle prend une place prédominante dans l'exploration des crises d'épilepsie réfractaire en particulier dans l'identification du foyer épileptique à réséquer et dans la cartographie fonctionnelle et cognitive préopératoire.

RÉSONANCE MAGNÉTIQUE FONCTIONNELLE (RMNF)

Elle peut être très utile pour définir les zones fonctionnelles et orienter la résection. Elle permet également de définir le côté dominant responsable de la parole et de la mémoire. Il s'agit donc d'un examen prometteur qui pourrait remplacer le test de Wada.

LA TOMOGRAPHIE À ÉMISSION DE POSITONS (TEP)

Son application est limitée aux centres qui disposent d'un cyclotron puisque les isotopes utilisés ont une demi-vie courte. Les isotopes les plus couramment employés sont le ^{18}F , ^{15}O et ^{11}C . Couplés on obtient respectivement du 18-fluoro-2-deoxyglucose (^{18}FDG), du H_2^{15}O et $^{11}\text{CO}_2$. Leur demi-vie est de 110, 2 et 20 minutes respectivement.

^{18}FDG permet l'évaluation du CMRglc alors que H_2^{15}O et $^{11}\text{CO}_2$ sont principalement utilisés dans l'évaluation du débit sanguin cérébral et du métabolisme de l'oxygène. Les TEP scanners actuels peuvent produire une série de 30 à 50 images en 30 minutes avec des reconstructions possibles dans les différents plans et avec une résolution de 3 à 4 mm qui reste toutefois inférieure à la RMN.

Evaluation du métabolisme du glucose en période interictale

Dans les épilepsies d'origine temporale, un hypométabolisme unilatéral au niveau du lobe temporal est visualisé en période interictale dans 70 à 80 % des cas (Abou-Khalil BW et al, 1987). Cette diminution du métabolisme est en rapport avec la présence d'une sclérose hippocampique à l'analyse



anatomopathologique mais n'est pas proportionnelle à la sévérité de la perte neuronale ou à l'importance de la gliose (Henry TR et al, 1994). La précision de l'examen dépend principalement de la résolution du PET scanner. Un hypométabolisme focal n'est visualisé que dans 56 % des cas avec un scanner permettant de faire des coupes de 16 mm d'épaisseur alors qu'avec un scanner multibarrettes permettant de faire des coupes de 5 mm, il peut être mis en évidence dans 86 % des cas (Engel J Jr et al, 1990). Une proportion significative de patients avec des crises partielles complexes présente des régions d'hypométabolisme non seulement dans la région temporale mais également frontale ou pariétale même si l'EEG a démontré une activité ictale dans la région temporale. Chez 30% des patients, on peut également retrouver un hypométabolisme au niveau du thalamus. Cette activité est toutefois moins importante.

Dans les épilepsies extratemporales, un hypométabolisme bien localisé est plus rare. Swartz et al ont étudié 22 patients avec des données électrocliniques compatibles avec une épilepsie frontale. Le CT scanner démontrait des anomalies dans 32% des cas alors que la RMN et le PET scanner étaient positifs dans 45% et 64% des cas respectivement. Les zones hypométaboliques incluant le foyer épileptique s'étendaient souvent à une région voire à un hémisphère rendant donc l'examen peu précis (Swartz BE et al, 1989). Dans une autre étude, Radtke a montré un hypométabolisme corrélé aux données de l'électroencéphalogramme dans 77 % des cas pour les épilepsies temporales alors qu'elle n'était que de 32% dans les épilepsies d'origine frontale (Radtke RA et al, 1994).

Evaluation du métabolisme du glucose en période ictale

L'obtention de cet examen est plus aléatoire car le ^{18}F FDG doit être injecté pendant la crise. Une augmentation du métabolisme a été décrite au niveau de la zone d'hypométabolisme mise en évidence lors de la période interictale mais la zone est souvent plus large. De plus les crises sont plus courtes que les 30 à 40 minutes nécessaires à la captation du produit. On peut obtenir un examen qui inclut non seulement la période ictale mais également la période postictale et interictale avec par conséquent une combinaison de zone hyper- et hypométabolique.

Estimation du débit sanguin cérébral et du métabolisme en oxygène

L'injection de H_2^{15}O permet une évaluation du flux sanguin et de la distribution du traceur avec un coefficient sang sur tissu homogène. Il existe une relation linéaire entre la distribution tissulaire du produit et le débit sanguin cérébral et ce à plusieurs concentrations différentes. La courte demi-vie de ^{15}O (2 minutes) permet l'administration de multiples doses sans devoir déplacer le patient du scanner. L'utilisation de gaz comme C^{15}O est moins appropriée pour cette application. **En période interictale**, une diminution du métabolisme régional en oxygène (CMRO_2) et du flux sanguin a été démontrée du même côté que le foyer épileptique défini à l'EEG (Franck G et al, 1989, Leiderman DB et al, 1992). Au cours de crises partielles complexes, on a démontré une augmentation bilatérale de 40 à 130 % du débit sanguin cérébral au niveau du lobe temporal, de 30 à 40 % au niveau du thalamus et de 20 % au niveau de la région frontale. L'augmentation est plus importante du côté d'origine des crises. Les études réalisées en période interictale avec ^{15}O ne semblent pas aussi sensibles que celles avec ^{18}F FDG pour démontrer les foyers épileptogènes (Leiderman DB et al, 1992). Ceci pourrait être dû au fait que pour des raisons techniques liées entre autres à la plus grande énergie du photon ^{15}O , il y ait plus de bruit de fond ainsi qu'une résolution spatiale moins grande. On pourrait également expliquer cette moins grande spécificité par le fait que dans les scléroses mésiotemporales, une diminution du métabolisme cérébral soit présente sans diminution de perfusion surtout si la région entreprise par la gliose est petite.

TEP et neuropharmacologie

Epilepsie temporale

Le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur au niveau du cerveau. Flumazénil est un antagoniste spécifique et réversible des récepteurs de GABA de type A qui sont exprimés par la plupart des neurones (Olsen RW et al, 1990). ^{11}C -FMZ a été testé comme un marqueur utile des récepteurs GABA_A (Maziere M et al, 1984). Chez les patients avec épilepsie temporale et sclérose hippocampique



à la RMN, Koep et al ont montré une diminution plus importante de la fixation au ^{11}C -FMZ par rapport au degré de dégénérescence neuronale (Koepp MJ et al, 1997). Une analyse corrélative par autoradiographie et analyse neuropathologique d'hippocampes réséqués a confirmé une plus grande réduction du récepteur à FMZ par rapport à la perte neuronale ce qui laisse suggérer que ^{11}C FMZ-TEP pourrait être plus sensible que la RMN dans la détection d'anomalies subtiles au niveau de l'hippocampe (Koepp MJ et al, 1998). En pratique, le ^{11}C FMZ-TEP est plus utile lorsque la RMN est équivoque ou normale. Hammers et al ont étudié 18 patients souffrant d'épilepsie temporale réfractaire et dont la RMN était normale. Seize d'entre eux avaient une TEP anormale au ^{11}C -FMZ dont 7 étaient compatibles avec la clinique et les données de l'EEG. Trois patients ont bénéficié d'une lobectomie temporale antérieure avec un bon résultat postopératoire (Hammers A et al, 2002).

Les récepteurs au 5-HT_{1A} sont abondants au niveau du raphé médian mais également au niveau de l'hippocampe et du cortex temporal (Varnas K et al, 2004). L'apparition sur le marché de ligands qui se fixent spécifiquement au niveau des récepteurs au 5-HT_{1A} comme le ^{18}F FCWAY ou le ^{18}F p-MPPF (Plenevaux A, 2000) a permis l'utilisation de ceux-ci à la TEP. Deux études ont montré que chez les patients avec épilepsie temporale, il y avait une diminution de fixation au niveau des récepteurs sérotoninergiques (Toczek M et al, 2003, Merlet I et al, 2004) mais de plus amples validations sont nécessaires avant de l'utiliser en routine.

Epilepsie extratemporale

La TEP au ^{11}C -FMZ semble être plus efficace que le ^{18}F FDG dans la mise au point d'épilepsie extratemporale chez les enfants (Muzik et al, 2000). Une cortectomie réalisée à l'endroit correspondant au foyer de fixation de ^{11}C -FMZ peut être efficace même si la RMN n'a pas mis en évidence de lésion structurelle. Par contre une fixation étendue au ^{11}C -FMZ permet de prédire un mauvais résultat postopératoire (Juhasz et al, 2001).

TOMOGRAPHIE CÉRÉBRALE À ÉMISSION DE PHOTONS (SPECT)

Contrairement au TEP, la tomographie à émission de photons utilise des isotopes commercialisés dont le signal gamma est perçu par des caméras nucléaires classiques. La résolution de cet examen reste inférieure au TEP même en utilisant la technologie la plus récente. La base théorique sur laquelle se base l'utilisation de cet examen dans la mise au point des crises d'épilepsie vient des travaux de Penfield et de Horsley qui ont décrit une augmentation locale du débit sanguin cérébral lors de crises d'épilepsie provoquées (Horsley V, 1892). Il est nécessaire d'utiliser des isotopes et des ligands stables qui se fixent rapidement au tissu cérébral au cours du premier passage dans la circulation sanguine. Ceci permet d'utiliser le SPECT au cours de la période ictale d'une crise d'épilepsie.

Certains ligands sont principalement utilisés pour évaluer le débit sanguin cérébral, d'autres sont plus spécifiquement dirigés à des récepteurs comme les récepteurs à benzodiazépines et cholinergiques. **Le ^{123}I -iodoamines isopropyl-iodoamphetamine (IMP) et le trimethyl-(hydroxymethyl- ^{123}I -iodobenzyl)-propanediamine (HIPDM)** ont été les premiers ligands de perfusion à être utilisés pour évaluer le débit cérébral local. Ils pénètrent très rapidement dans le tissu cérébral après leur injection dans la circulation sanguine (Kung HF, 1983). De plus ils sont stables et peuvent donc être stockés près de la salle de monitoring de manière à être injecté précocement au cours d'une crise d'épilepsie. Le désavantage est qu'ils doivent être produits au cyclotron les rendant onéreux et difficilement disponibles. De plus, la demi-vie du ^{123}I est longue rendant impossible la réalisation d'examens rapprochés dans le temps.

L'examétazine ou hexamethyl-propyleneamineoxime (HMPAO) est lipophile et rapidement fixé au tissu cérébral. Il peut être lié au technetium $^{99\text{m}}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) qui est peu onéreux et facilement disponible. Sa demi-vie est beaucoup plus courte que ^{123}I et il peut donc être administré tous les jours si nécessaire. Le gros désavantage du produit est l'instabilité du composé ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO). Il est donc nécessaire de mélanger les deux composants juste avant l'injection du produit. Il est toutefois possible de mélanger les deux composants dans les trente secondes ce qui permet d'obtenir des images au cours



de la période ictale ou postictale précoce (Newton MR et al, 1993). **L'éthyl cystéinate dimère (ECD) couplé à ^{99m}Tc (neurolyte)** quant à lui est plus stable et peut donc être préparé à l'avance et gardé dans la salle de monitoring afin de pouvoir l'injecter dès le début d'une crise.



Les ligands de récepteurs

Le développement de **^{123}I -lomazenil** (analogue du flumazénil) et de **$2'$ -iododiazepam** (analogue du diazepam) a permis d'évaluer la distribution des récepteurs centraux à benzodiazépine au SPECT (Beer HF et al, 1990, Verhoeff NP et al, 1993, Saji H et al, 1993). On a pu démontrer que cette technique permettait de donner des informations sur la localisation du foyer épileptique en période interictale. Comme la TEP au ^{11}C Flumazenil, on remarque une diminution du nombre de récepteurs dans la région mésiotemporale (Savic I et al, 1998).

Enfin, le **^{123}I -iododexetimide** se fixe au niveau des récepteurs muscariniques cholinergiques. Muller-Gartner a montré une diminution de ces récepteurs au niveau du lobe temporal de 4 patients avec épilepsie temporale (Muller-Gartner HW et al, 1993). Boundy et al ont montré une diminution de la fixation du ligand du même côté que le foyer épileptogène chez 9/9 patients avec épilepsie temporale. Cet examen était plus sensible que le SPECT au HMPAO qui démontrait seulement le foyer épileptique dans 6 cas sur 9 (Boundy KL et al, 1996).

Le SPECT dans la mise au point de l'épilepsie temporale.

En période interictale, une hypoperfusion régionale au niveau de la partie antérieure du lobe temporal a été mise en évidence (Stefan H et al, 1987, Ryding E et al, 1988, Rowe CC et al, 1991). Pourtant, Newton et al ont conclu que le SPECT scanner en période interictale n'était pas assez sensible pour la localisation des foyers épileptogènes. Sur 119 patients dont le diagnostic d'épilepsie temporale était bien établi et dont le foyer épileptique était connu, le SPECT démontrait une hypoperfusion au bon endroit dans 48 % des cas, était non concluant dans 42% des cas et était incorrect dans 10 % des cas (Newton MR et al, 1995). Il reste toutefois utile pour comparer les données en période ictale et postictale.

SPECT en **période ictale** est par contre plus utile et précis. Lee et al ont montré dans une large série, une hyperperfusion au niveau du lobe temporal avec HIPDM (Lee BI et al, 1987). Biersack et Andersen (Biersack HJ et al, 1985, Andersen AR et al, 1990) ont confirmé cette hyperperfusion, principalement au niveau de la portion antérieure du lobe temporal en utilisant le HMPAO comme ligand. L'augmentation de la captation de ^{99m}Tc -HMPAO au niveau cérébral reflète l'augmentation régionale du débit sanguin cérébral au cours d'une crise d'épilepsie. On a pu calculer une augmentation de captation du produit de 30% entre la période interictale et ictale. Cette hyperperfusion dure encore une minute après la fin de la crise d'épilepsie avant que l'on obtienne les caractéristiques de la phase postictale au SPECT. Cette période de transition est appelée le **postictal switch**. En période **postictale**, on retrouve dans plus ou moins 70 % des cas une hypoperfusion au niveau de la partie latérale du lobe temporal alors que persiste une hyperperfusion au niveau de la partie mésiale (Rowe CC et al, 1989).

Il est important de noter que l'hyperperfusion du lobe temporal au cours d'une crise d'épilepsie est habituellement limitée au lobe ipsilatéral alors que l'activité électrique lors des crises enregistrées à l'EEG diffuse souvent au niveau de l'hippocampe controlatéral. Le SPECT doit être interprété avec les données de l'EEG car des cas ont été décrits où l'EEG montrait l'origine des crises à partir d'un lobe temporal controlatéral à celui où une hyperperfusion était démontrée au SPECT en période **ictale**. Ce phénomène pourrait être expliqué par le fait que le ligand avait été injecté à la fin de la crise.

Le SPECT dans la mise au point de l'épilepsie extratemporale

La localisation du foyer épileptique dans les épilepsies extratemporales est difficile et leur prise en charge compliquée d'autant plus que la RMN ne démontre pas de lésions structurales et que l'EEG et les données cliniques ne donnent pas d'informations utiles à la localisation du foyer épileptogène.

Le SPECT en période interictale ne donne que des informations limitées concernant la localisation des crises. Marks et al ont montré que cet examen montrait des zones larges d'hypoperfusion (Marks DA et al, 1992). Ho a montré que dans une série de 14 patients avec épilepsie pariétale, 4 seulement



montraient une hypoperfusion qui correspondait à des lésions structurales mises en évidence au préalable à la RMN (Ho SS et al, 1994).

Les crises d'origine extratemporale sont plus brèves que les crises temporales ce qui donne peu de temps pour l'injection du produit isotopique qui prend habituellement 30 secondes. **Le SPECT en période ictale** est plus précis et plus utile dans la localisation du foyer épileptique que le SPECT en période interictale. Une hyperperfusion locale au niveau du foyer est présente et observée dans de nombreuses études (Biersack HJ et al, 1985, Stefan H et al, 1990). Par exemple Marks et al ont montré qu'il était utile chez 10 des 11 patients étudiés (Marks DA et al, 1992). Ho et al ont montré que chez 14 patients avec épilepsie pariétale, une hyperperfusion focale était mise en évidence chez tous les patients et correspondait à une anomalie structurale présente à la RMN chez 9 d'entre eux. Par ailleurs, la présence d'anomalie à la RMN n'affecte pas les données du SPECT en période ictale dans l'épilepsie pariétale. En effet cinq des quatorze patients avec épilepsie pariétale n'avaient pas de lésion visible à la RMN et le SPECT de ces patients n'était pas différent de ceux dont la RMN démontrait une lésion. Ceci est expliqué par le fait que la RMN ne démontre pas des conditions pathologiques telles que par exemple les microdysgénésies corticales qui peuvent être à l'origine des crises extratemporales (Ho SS et al, 1994).

Le SPECT en période postictale semble de peu d'intérêt. Il a démontré une localisation chez seulement 10 des 26 patients souffrant d'épilepsie extratemporale alors qu'il était contributif chez 8 des 9 patients étudiés en période ictale. La période d'hypoperfusion prolongée mise en évidence dans l'épilepsie temporale n'est pas présente dans l'épilepsie extratemporale ce qui rend la valeur localisatrice de cet examen moins sensible (Newton MR et al, 1995).

Etude comparative entre les techniques d'imagerie par rapport aux données de l'EEG

Il existe peu d'études qui ont essayé de comparer la sensibilité et la spécificité de la TEP, du SPECT et de la RMN dans l'évaluation préchirurgicale des patients souffrant d'épilepsie réfractaire. L'étude réalisée par Spencer a montré que chez les patients dont la RMN et le CT scanner cérébral étaient normaux, la TEP au FDG permettait de mieux localiser le foyer épileptique que le SPECT au HMPAO en **période interictale**. Par contre le SPECT en **période ictale** est le plus sensible alors que la RMN est la plus spécifique (Spencer SS, 1994).

	TEMPORAL %		EXTRATEMPORAL %	
	Sensibilité	Spécificité	Sensibilité	Spécificité
PET	84	86	33	95
SPECT(interictal)	66	68	60	93
SPECT (ictal)	90	77	81	93
RMN	55	88	43	95

SISCOM

Cette technique sera revue en détail dans la deuxième partie du travail.

LA SPECTROSCOPIE PROTONIQUE

Plusieurs arguments plaident pour un rôle utile de la spectroscopie protonique (^1HMR) dans le diagnostic préopératoire de l'épilepsie et la localisation du foyer épileptique.

Une accumulation de lactate a été démontrée par la spectroscopie chez des lapins dont les crises d'épilepsie ont été provoquées par l'injection de bicuculline (Petroff OA et al, 1986). De même Matthews et al ont publié une augmentation locale de lactate chez des patients souffrant d'épilepsia partialis continua (Matthews PM et al, 1990). Une diminution du signal spécifique du N-Acetyl-Aspartate (NAA) est suggestif d'une perte neuronale et cette baisse de signal a été mise en évidence chez des patients



avec des épilepsies partielles réfractaires (Connelly A et al, 1991). Chez 82 patients épileptiques étudiés, l'étude du signal de la créatinine (CR), choline et NAA a démontré une diminution du signal pour NAA et une augmentation de celui relatif à choline et créatinine entraînant donc une diminution du rapport NAA /choline +CR (Gadian DG et al, 1994). NAA est surtout présent dans les neurones alors que la créatinine, la choline et la phosphocréatinine peuvent se retrouver dans d'autres types cellulaires et notamment les astrocytes et les oligodendrocytes. Une diminution du NAA et une augmentation de la choline et de la créatinine au niveau de la région mésiotemporale est donc en concordance avec la présence d'une perte neuronale et d'une gliose au niveau de l'hippocampe de patients souffrant de sclérose mésiotemporale (Urenjak J et al, 1993).

Cette anomalie relative à la perte neuronale n'est pas seulement localisée à l'hippocampe mais également aux structures avoisinantes même si elles ne sont pas toujours visibles en résonance magnétique. Ceci est similaire aux données du PET et du SPECT où la zone d'hypométabolisme est plus étendue que le foyer anatomique (Sackellares JC et al, 1990).

Une augmentation locale du taux de lactate a été démontrée en période postictale et pourrait être un marqueur très utile de l'activité épileptique (Ng TC et al, 1994). Une bonne corrélation a été montrée entre les données de l'EEG, de la résonance magnétique et le NAA/choline dans les épilepsies temporales. Dans le cadre d'anomalie bilatérale à la spectroscopie, une augmentation unilatérale du taux de lactate permet de connaître le site de la crise la plus récente. Plusieurs spectroscopies postictales permettraient de savoir si un côté est constamment le siège de crises d'épilepsie.

En ce qui concerne les épilepsies extratemporales, son utilité est moins bien établie. Garcia et al ont étudié huit patients avec une épilepsie frontale et ont montré une diminution du NAA au niveau du lobe frontal du même côté que les crises chez tous les patients (Garcia PA et al, 1994).

¹H MRS semble être utile pour détecter des anomalies métaboliques régionales. Il peut contribuer à la définition du foyer épileptique en se basant sur les valeurs du NAA et sur les altérations dynamiques associées à l'activité épileptique au travers des valeurs du lactate. Ces données pourraient diminuer la dépendance à des méthodes plus invasives et coûteuses comme l'EEG invasif. Actuellement, elle ne remplace pas les explorations plus classiques et d'autres études sont nécessaires afin de définir un rôle plus précis de celle-ci.

LA MAGNÉTOENCÉPHALOGRAPHIE (MEG)

Par la simple utilisation de la RMN, la localisation du sillon central est parfois difficile d'autant plus que l'anatomie peut être déformée par un processus pathologique comme une lésion tumorale ou encore une malformation vasculaire. Afin de déterminer les zones fonctionnelles, on se base habituellement sur des méthodes invasives comme l'électrocorticographie et la corticostimulation en per- ou postopératoire, ce qui n'est pas dépourvu de risques.

Parmi les techniques non invasives métaboliques et hémodynamiques incluant entre autre la TEP, le SPECT et la fMRI, la MEG semble être la plus performante.

Cet examen consiste en l'enregistrement externe de champs magnétiques faibles générés par des courants intracellulaires (Hari R et al, 1986, Lewine JD, 1990). Le courant postsynaptique provenant des dendrites de cellules pyramidales orientées parallèlement au crâne est celui qui contribue le plus à la genèse de ce champ magnétique. Pour ce faire, il convient que l'activité de milliers de neurones soit synchrone et c'est ce qui arrive habituellement au niveau du cortex sensitivo-moteur après un mouvement, suite à un stimulus sensitif ou encore lors d'une crise d'épilepsie. Il est primordial que l'examen soit réalisé dans une pièce faradisée car le signal électromagnétique est 1 million de fois plus faible que le signal généré par les instruments hospitaliers. La stimulation électrique du nerf médian permet une identification rapide et précise du gyrus postcentral qui est confirmée à 100% par l'électrocorticographie (Sutherling WW et al, 1988, Gallen CC et al, 1993). L'évaluation des données motrices est par contre plus difficile car le patient doit réaliser des mouvements lents et bien contrôlés.

En épilepsie, l'utilisation la plus fréquente de MEG est la caractérisation d'un foyer au niveau **de la région temporale** de manière à évaluer l'étendue de la résection à réaliser au niveau du lobe temporal. Une bonne corrélation semble exister entre les données du MEG et celles de l'EEG obtenu avec des électrodes profondes (Ebersole JS et al, 1992).



Dans le cas de l'épilepsie extratemporale, MEG peut être utile surtout dans le cas d'épilepsie frontale où l'imagerie traditionnelle n'a pu démontrer aucune anomalie. Il est particulièrement utile lorsque le foyer se situe dans la région interhémisphérique. MEG permet de définir non seulement des décharges interictales mais également des ralentissements focaux de l'activité cérébrale dénommés ALFMA. Dans une étude de 50 patients épileptiques, Lewine et al ont enregistré des ALFMA chez 80 % des sujets alors que des décharges interictales n'étaient présentes à l'EEG que dans 30% des cas. De plus ces ALFMA correspondaient dans 90 % des cas au foyer épileptique défini par l'EEG de surface ou l'EEG invasif (Lewine JD et al, 1993).

4| PHYSIOPATHOLOGIE DES CRISES D'ÉPILEPSIE

4.1 Introduction

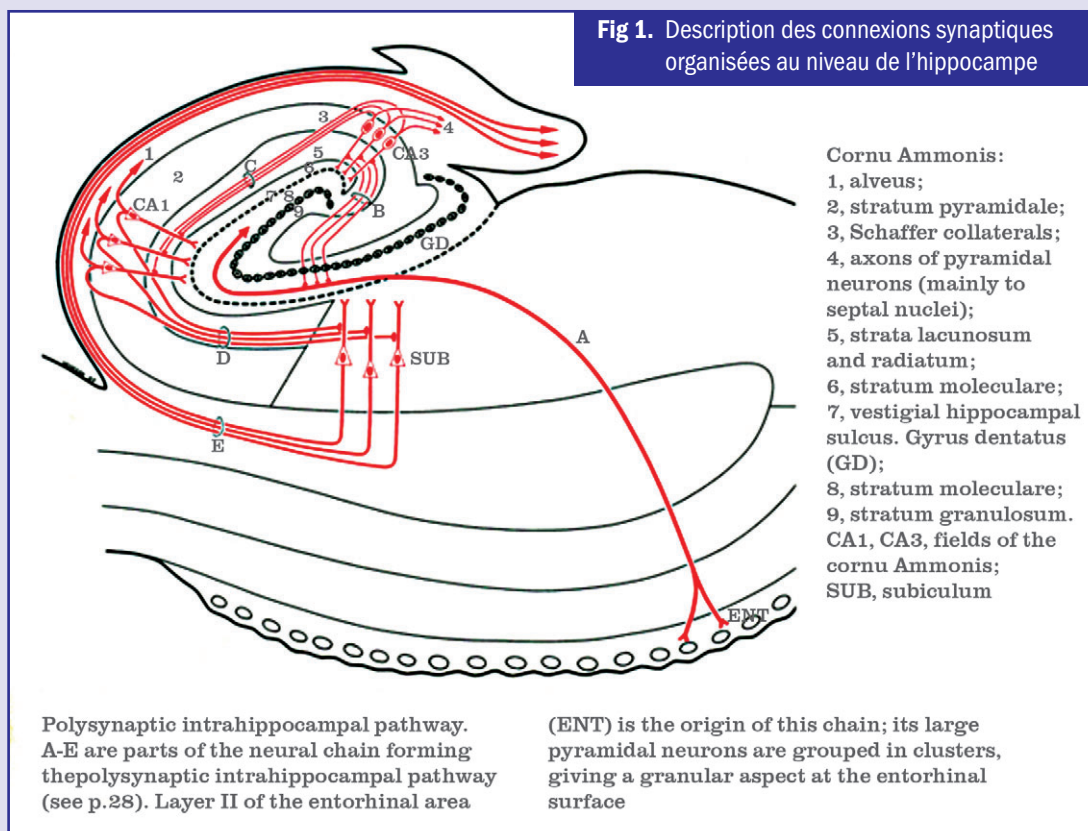
En dépit de la masse de données expérimentales accumulées et des théories formulées, on ne connaît pas actuellement la physiopathologie des épilepsies. La diversité des crises, des maladies, des syndromes et des étiologies permet d'anticiper une égale diversité de mécanismes physiopathologiques. Les études électrophysiologiques expérimentales ou humaines (EEG, électrocorticographie, stéréoEEG) ont abouti à la notion de foyer épileptique au niveau duquel les neurones présentent une activité anormale. C'est ce foyer qui est responsable des décharges intercritiques dont l'importance diagnostique est considérable. L'hyperexcitabilité se traduit au niveau de l'EEG par des activités paroxystiques (pointes-ondes, pointes, polypointes). L'enregistrement intracellulaire des neurones localisés dans le foyer montre des dépolarisations membranaires paroxystiques (Paroxysmal Depolarization Shifts ou PDS), dépolarisations prolongées au sommet desquelles survient une salve de potentiels d'action. Une des questions primordiales à éclaircir est de savoir si c'est le neurone qui est hyperexcitable, le réseau neuronal présent au sein du foyer ou les deux. Les structures gliales formées par les astrocytes et les oligodendrocytes jouent-elles un rôle accessoire ou principal dans ce phénomène?

L'hyperexcitabilité pourrait résulter d'un déséquilibre entre afférences excitatrices ou inhibitrices, d'une anomalie des canaux ioniques membranaires ou encore d'un trouble du métabolisme neuronal ou glial. Une perte neuronale et une astroglie sont présentes de façon constante dans les foyers épileptiques. Il est difficile d'interpréter les spécimens obtenus après résection chirurgicale dans la mesure où on ne peut faire la part des choses entre ce qui est la cause ou la conséquence des crises. On peut toutefois stipuler que la déperdition neuronale comme phénomène initial est la conséquence immédiate de l'agression qui à terme aura pour conséquence la constitution du foyer épileptique. Cette perte neuronale peut secondairement induire un processus constructeur axonal ou sprouting qui aboutit à une anomalie de l'organisation synaptique. Ceci est particulièrement vrai en ce qui concerne l'hippocampe, zone très épileptogène dont la résection chirurgicale amène à un taux élevé de guérison dans le cadre des épilepsies partielles complexes d'origine temporale. L'obtention aisée de ce tissu a permis de réaliser des études tant anatomiques que immunohistochimiques ou électrophysiologiques permettant d'apporter un élément de réponse à la physiopathologie de ce type d'épilepsie

4.2 Le cas particulier de l'hippocampe

L'hippocampe est organisé en plusieurs régions comprenant le gyrus denté, la corne d'Amon divisée en 4 parties (CA1 à CA4) et le subiculum qui sont interconnectées entre elles de manière organisée. Le circuit le mieux connu (circuit perforant) est celui où des axones excitateurs partant du cortex entorhinal forment des connexions synaptiques excitatrices au niveau de la couche moléculaire du gyrus denté et au niveau du stratum radiatum de l'hippocampe dans ses sous-régions CA1 et CA3 (Witter MP, 1989). Les cellules granulaires du gyrus denté envoient des connexions excitatrices appelées fibres moussues au niveau des régions CA4 (hile) et CA3 mais pas au niveau des régions CA2 et CA1. Les neurones

pyramidaux glutamaergiques de la région CA3 sont quant à eux excitateurs et envoient des axones au niveau de la région CA1 via le circuit collatéral de Schaffer. Enfin les neurones de la région CA1 envoient des axones au niveau du subiculum à partir duquel part un faisceau vers le cortex entorhinal mais aussi vers les autres régions corticales via la fimbria. Ils envoient également des axones excitateurs vers la région CA3 et notamment au niveau des neurones pyramidaux. Au niveau du hile, se situent des neurones excitateurs incluant les cellules moussues de type glutamaergique qui envoient non seulement des axones localement mais également vers les dendrites du gyrus denté dans sa portion moléculaire. Ces connexions pourraient être impliquées dans des circuits locaux d'inhibition (fig 1).



Dans les épilepsies d'origine temporale idiopathique, il existe un degré variable de gliose avec perte neuronale. Ce phénomène est surtout distribué au niveau des régions CA1, CA3 et CA4. Alors que le gyrus denté est plus épargnée, la région CA2 est elle en général conservée (Babb TL et al, 1987, Burton C, 1988). Dans les cas les plus sévères, la gliose peut être très importante avec un nombre de neurones résiduels très faible amenant la question de savoir comment les crises d'épilepsie peuvent survenir avec un minimum de neurones restants. Les cellules moussues sont les neurones les plus nombreux au niveau du hile à recevoir des afférences provenant à la fois du gyrus denté et du cortex entorhinal (via le circuit perforant). Comme décrit plus haut, elles donnent des afférences excitatrices au niveau de la couche moléculaire du gyrus denté où sont situés les dendrites des neurones granulaires (Schwartzkroin PA et al, 1990). Une activité synaptique intense, comme on peut la retrouver lors des crises d'épilepsie répétées, peut entraîner la mort des cellules moussues par un effet excitotoxique lié à l'activation des récepteurs glutamaergiques de type NMDA. L'activation de ces récepteurs entraîne une augmentation intracellulaire excessive de calcium avec une cascade d'événements aboutissant à une mort cellulaire. Des études immunohistochimiques au niveau de l'hippocampe provenant de modèles animaux avec épilepsie temporale mais également humains obtenus après amygdalo-hippocampectomie, ont montré que les cellules moussues manquent de manière générale au niveau de la région CA4 et au niveau de la portion interne du gyrus denté alors que les interneurons GABA sont préservés (Sloviter RS, 1987, Babb TL et al, 1989, Houser CR, 1991). En fonction de ces données, deux théories complémentaires ont été élaborées afin d'expliquer le mécanisme par lequel une mort



neuronale et une gliose au niveau de régions spécifiques de l'hippocampe peuvent entraîner des crises d'épilepsie.

III

| 24

La théorie des “dormant basket cells” est basée sur le fait que les cellules GABA sont conservées et que les cellules moussues sont elles dégénérées. La mort des cellules moussues au niveau du hile liée à la répétition de crises d'épilepsie a pour conséquence une diminution de la stimulation tonique des interneurons GABA inhibiteurs (basket cells) au niveau du gyrus denté. Ceci pourrait entraîner une désinhibition des neurones du gyrus et en particulier des neurones granulaires qui en conjonction avec des afférences excitatrices pourraient être activées de manière répétitive et intense provoquant une perte supplémentaire des cellules moussues, une augmentation de la désinhibition des basket cells et donc un contexte favorable à l'apparition des crises d'épilepsie. On peut trouver une similitude d'organisation au niveau des régions CA1 et CA3.

La seconde théorie est la “**mossy fiber sprouting hypothesis**”. Selon cette hypothèse, l'hyperexcitabilité des cellules du gyrus denté est liée à une réorganisation neuronale où celles-ci s'auto-innervent via les fibres moussues par le phénomène de *sprouting* provoqué par la perte de connexion synaptique entre les cellules moussues et les neurones du gyrus denté.

Ces deux théories se basent principalement sur une réorganisation structurelle des connexions synaptiques entre neurones amenant un déséquilibre entre afférences excitatrices et inhibitrices mais ne tiennent pas compte d'autres types de transmission cellulaire tels que par exemple, les connexions électrotoniques. Celles-ci pourraient en effet jouer également un rôle dans l'apparition et la propagation des crises d'épilepsie. Elles sont formées par un conduit transmembranaire appelé jonction communicante constitué par un hexamère de protéines, les connexines (cx), qui permet le passage rapide d'ions et de petites molécules entre cellules avoisinantes. Le rôle de ces jonctions communicantes (jcs) dans la physiopathologie de l'épilepsie sera étudié dans la troisième partie de ce travail.

#2. RÉSULTAT CHIRURGICAL À LONG TERME DES ÉPILEPSIES TEMPORALES ET EXTRA-TEMPORALES NON LÉSIONNELLES. A PROPOS D'UNE SÉRIE DE 399 PATIENTS (PUBLICATION 1)

1| INTRODUCTION

Nous connaissons ces 15 dernières années un regain d'intérêt pour la chirurgie de l'épilepsie. Celui-ci est principalement lié à l'arrivée de nouvelles techniques d'imagerie, décrites au chapitre précédent, et qui permettent une meilleure définition du foyer épileptogène et par conséquent une meilleure sélection des patients pouvant bénéficier d'une intervention chirurgicale (Shaefi S et al, 2003, Engel J, 1996). Pourtant, de nombreux patients ne sont toujours pas orientés vers des centres d'épilepsie afin de bénéficier d'une évaluation et d'un traitement chirurgical éventuel. Aux Etats-Unis, sur les deux millions de patients épileptiques, 400 000 à 600 000 présentent des crises réfractaires au traitement médical (Hauser A et al, 1990). Alors que 25% de ces patients (100000 à 150000) pourraient bénéficier d'une intervention chirurgicale, seulement 1500 interventions par an y sont réalisées (Engel J Jr et al, 1993). Une des raisons pourrait être liée à la nécessité de recourir, du moins il y a une quinzaine d'années, à des investigations invasives pour définir la localisation du foyer. Les autres raisons sont liées à une mauvaise connaissance du traitement chirurgical des épilepsies réfractaires en raison du manque d'études comportant un nombre suffisant de patients. Alors que les résultats à court terme sont encourageants et montrent clairement une efficacité supérieure de la chirurgie par rapport au traitement médical dans des pathologies spécifiques telles que les épilepsies mésiotemporales (Wiebe S et al, 2001), les résultats à long terme sont moins clairs (Spencer SS, 1996, Engel J Jr, 1987, Engel J Jr et al, 1993, Elwes RD et al, 1991, Guldvog B et al, 1994).

Deux ans sont classiquement considérés comme le suivi minimum nécessaire permettant d'évaluer avec précision et de prédire le résultat à long terme de la chirurgie (Engel J Jr, 1987). Plusieurs études ont montré des résultats contradictoires liés probablement à la durée variable du suivi postopératoire, à la diversité des pathologies sous-jacentes ou encore à un manque d'homogénéité des techniques opératoires (Lieb JP et al, 1986, Wyllie E et al, 1987, Guldvog B et al, 1991, Spencer SS 1996, et al, 2003).

Une étude basée sur l'analyse à long terme d'une large population de patients souffrant d'épilepsie réfractaire et ayant tous bénéficié d'un même bilan préopératoire et de la même technique chirurgicale nous semble être la manière la plus adéquate pour analyser l'efficacité à long terme de la chirurgie. Elle nous permettrait également de mieux conseiller nos patients sur la nécessité ou non de continuer le traitement médicamenteux et de mettre en évidence les facteurs de risques liés à une récurrence des crises à court, moyen ou long terme. Plus spécifiquement, il serait intéressant de savoir si l'âge de début des crises ou encore le laps de temps entre l'apparition des crises et le traitement chirurgical influencent le résultat postopératoire. Existe-t-il une corrélation entre le résultat anatomopathologique des spécimens



chirurgicaux, le type séméiologique des crises ou encore une histoire de convulsions hyperthermiques et le contrôle à long terme des crises ? Les patients souffrant d'épilepsie temporale ont-ils plus de chance de voir leurs crises contrôlées que ceux dont le foyer épileptogène est localisé en dehors de la région temporale?



2| MATÉRIEL ET MÉTHODE

Les dossiers médicaux de 399 patients, ayant bénéficié entre juillet 1988 et juin 1996 d'une chirurgie de l'épilepsie à la Mayo Clinic, furent revus de manière rétrospective.

L'évaluation préchirurgicale fut basée sur les données de l'histoire et de l'examen clinique, de l'électroencéphalographie avec monitoring vidéo, d'un bilan neuropsychologique et d'une RMN. L'utilisation d'autres techniques comme le SPECT, le PET, le SISCOM et la RMNf s'est faite au cas par cas. L'évaluation du résultat postopératoire fut basée sur la classification de Engel (tableau I) (Engel Jr, 1993). Elle s'est faite après 3, 6 et 12 mois, puis toutes les années après le traitement chirurgical. Deux groupes de patients ont été définis. Le premier regroupe les patients en classe 1, le second regroupe tous les autres (classes 2 à 4). Cette classification est habituelle et est basée sur le constat que la qualité de vie est améliorée lorsque les patients ne présentent plus de crises (Kellet MW et al, 1997, Wilson SJ et al, 1998). Les crises d'épilepsie qui ont eu lieu juste après la chirurgie (neighborhood seizures) n'ont pas été enregistrées car on sait qu'elles sont de peu d'importance dans le pronostic à long terme (Ojemann G et al, 1993). Les facteurs qui furent pris en compte dans l'évaluation du risque de récurrence sont le sexe, l'âge relatif à l'apparition des crises et lors de la chirurgie, la durée de la maladie épileptique, le diagnostic histopathologique, la séméiologie des crises (partielle, partielle complexe, généralisée), une histoire d'épilepsie fébrile ou encore de status epilepticus, des antécédents de chirurgie pour l'épilepsie, et la localisation du foyer épileptique.

TABLEAU I. CLASSIFICATION D'ENGEL	
CLASSE I:	patient ne présentant plus de crise ou ne présentant que des crises de type aura ou qui ont présenté des crises partielles complexes après la chirurgie mais n'en présente plus depuis 2 ans ou qui présente des crises généralisées mais seulement lors de l'arrêt du traitement antiépileptique.
CLASSE II:	crises rares (>85% de réduction)
CLASSE III:	plus de 50% de réduction
CLASSE IV:	pas d'amélioration

3| RÉSULTATS

3.1 Caractéristiques des patients

L'âge moyen au moment de la chirurgie et au moment du début des crises était respectivement de 32 ±12 ans (DS 3-69) et de 12 ±11 ans (DS 0-55). La population était composée de 214 (54%) femmes

et de 185 (46%) hommes. La durée moyenne de l'épilepsie était de 20 ± 12 ans (1-56 ans). 237 patients (59%) présentaient une épilepsie partielle complexe, 136 (34%) une épilepsie généralisée et 26 (6%) une épilepsie partielle simple. 85 patients (21%) avaient une histoire d'épilepsie fébrile avant l'âge de 4 ans et 43 (11%) avaient eu au moins un épisode de status epilepticus. Les caractéristiques cliniques de ces patients sont résumées au tableau II. La durée moyenne du suivi était de $6,2 \pm 4.5$ (DS 0.6-15.7). Notons que 27 patients (7%) avaient déjà bénéficié d'une chirurgie de l'épilepsie. La majorité des récurrences est apparue au cours de la première année après la chirurgie (fig 1). Deux cent quatre-vingts des 399 patients étaient considérés comme guéris après un an de suivi. La probabilité de rester en classe I à six mois était de 81% (CI: 0.77-0.85), de 78% (CI: 0.74-0.82) à un an, de 76% (CI: 0.72-0.80) à 2 ans, de 74% (CI: 0.69-0.78) à 5 ans, et de 72% (CI: 0.67-0.77) à 10 ans. Septante-deux pour cent des patients étaient toujours en classe I après dix ans de suivi (N=73). Si un patient était en classe I après un an, la probabilité de rester en classe I à dix ans était de 92% (CI: 0.89-0.96). Pour les patients qui étaient guéris de leur épilepsie après un an de suivi, le résultat à long terme n'était pas associé au diagnostic histopathologique ($p = 0.67$).



Fig 1. Courbe de Kaplan-Meier démontrant la proportion des patients en classe I en fonction du temps selon la classification de Engel.

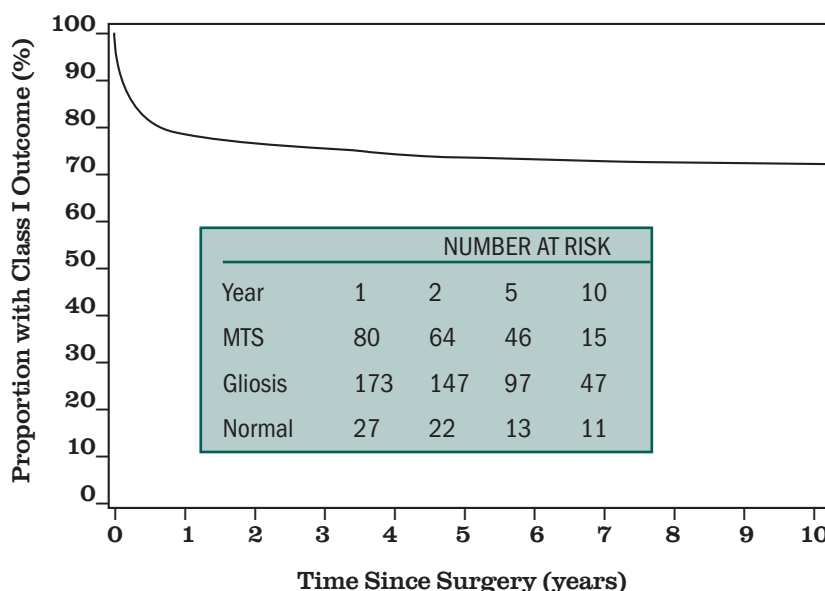


TABLEAU II. FACTEURS DE RISQUE ET CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS

	SEXE FÉMININ N=214	SEXE MASCULIN N=18	TOTAL N=399
AGE LORS DU TRAITEMENT CHIRURGICAL			
Moyenne (SD)	33.0 (11.87)	31.5 (11.73)	32.3 (11.82)
AGE LORS DE L'APPARITION DES CRISES (ANNÉES)			
Moyenne (SD)	12.5 (11.48)	11.6 (10.90)	12.1 (11.21)
DURÉE DE L'ÉPILEPSIE (ANNÉES)			
Moyenne(SD)	20.4 (12.23)	19.8 (11.86)	20.1 (12.05)
DURÉE DU SUIVI			
Moyenne (SD)	6.2 (4.22)	6.1 (4.75)	6.2 (4.47)



	SEXE FÉMININ N=214	SEXE MASCULIN N=18	TOTAL N=399
PATHOLOGIE			
Sclérose mesiotemporale	58 (27.1%)	55 (29.7%)	113 (28.3%)
Gliose	134 (62.6%)	103 (55.7%)	237 (59.4%)
Normale	22 (10.3%)	27 (14.6%)	49 (12.3%)
EPILEPSIES PARTIELLES COMPLEXES			
Non	78 (36.4%)	84 (45.4%)	162 (40.6%)
Oui	136 (63.6%)	101 (54.6%)	237 (59.4%)
EPILEPSIES SECONDAIREMENT GÉNÉRALISÉES			
Non	151 (70.6%)	129 (69.7%)	280 (70.2%)
Oui	63 (29.4%)	56 (30.3%)	119 (29.8%)
EPILEPSIES PARTIELLES SIMPLES			
Non	197 (92.1%)	176 (95.1%)	373 (93.5%)
Oui	17 (7.9%)	9 (4.9%)	26 (6.5%)
HISTOIRE DE CONVULSIONS HYPERTHERMIQUES			
Non	172 (80.4%)	142 (76.8%)	314 (78.7%)
Oui	42 (19.6%)	43 (23.2%)	85 (21.3%)
STATUS EPILEPTICUS			
Non	190 (88.8%)	166 (89.7%)	356 (89.2%)
Oui	24 (11.2%)	19 (10.3%)	43 (10.8%)
HIST FAMILIALE D'ÉPILEPSIE			
Non	197 (92.1%)	166 (89.7%)	363 (91%)
Oui	17 (7.9%)	19 (10.3%)	36 (9%)
TRAUMATISME			
Non	190 (88.8%)	161 (87%)	351 (88%)
Oui	24 (11.2%)	24 (13%)	48 (12%)
PROBLÈMES PÉRINATAUX			
Non	204 (95.3%)	177 (95.7%)	381 (95.5%)
Oui	10 (4.7%)	8 (4.3%)	18 (4.5%)
CHIRURGIE ANTÉRIEURE			
No	200 (93.5%)	172 (93%)	372 (93.2%)
Yes	14 (6.5%)	13 (7%)	27 (6.8%)
LOCALISATION			
Extratemporale	12 (5.6%)	15 (8.1%)	27 (6.8%)
Temporale	202 (94.4%)	170 (91.9%)	372 (93.2%)

3.2 Localisation chirurgicale

Dans notre population, 372 (93%) patients présentaient des crises temporales et 27 (7%) des crises extratemporales. Le résultat à long terme de la chirurgie en région temporale était statistiquement

meilleur que celui dans les régions extratemporales ($p < 0.001$) (figure 2). La probabilité d'être en classe I à 0,5, 1, 2, 5, et 10 ans pour le groupe temporal était de 0,83 (CI: 0.80-0.87), 0.80 (CI: 0.76-0.85), 0.78 (CI: 0.74-0.83), 0.76 (CI: 0.71-0.81), et 0.74 (CI: 0.69-0.79), respectivement. Pour le groupe ayant bénéficié d'une chirurgie dans une région extratemporale, la probabilité d'être en classe I à 0.5, 1-10 ans était de 0.50 (CI: 0.34-0.74) et 0.42 (CI: 0.26-0.66), respectivement. Tous les patients dans le groupe extratemporal qui étaient en classe I à un an ($N=9$), le restaient pour le reste du suivi (Figure 2). Le nombre de patients pour chaque catégorie de la classification de Engel est résumé dans le tableau III.

Comme la majorité des patients ont bénéficié d'une chirurgie au niveau temporal, nous avons fait une analyse des différents sous-groupes en fonction du type de pathologie (figure 3). L'âge lors de la chirurgie, la durée de la maladie ou enfin la pathologie sous-jacente n'étaient pas des facteurs de pronostic. Le sexe mâle tend à être de mauvais pronostic ($p = 0.06$).

Fig 2. Proportion des patients en classe I basée sur la localisation du foyer épileptique (temporal versus extratemporal).

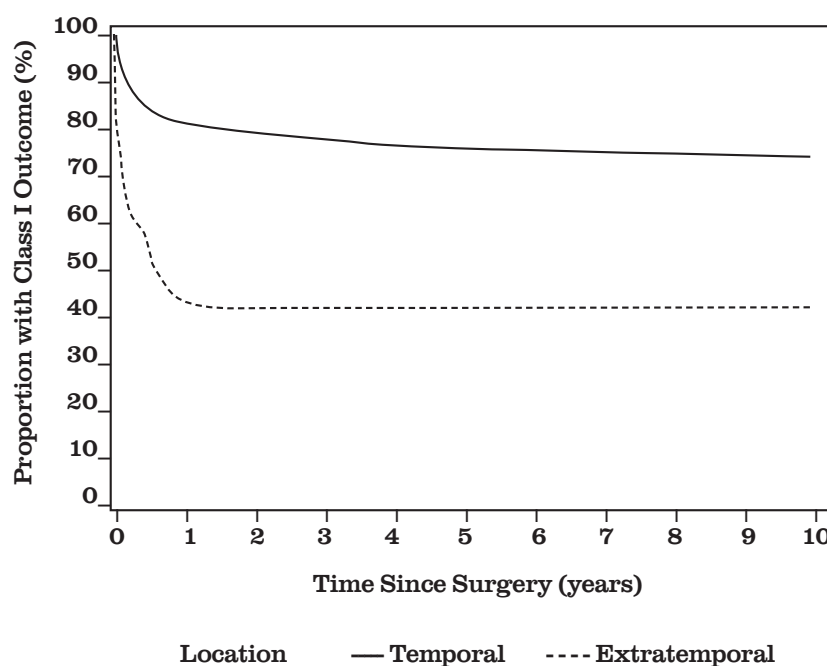
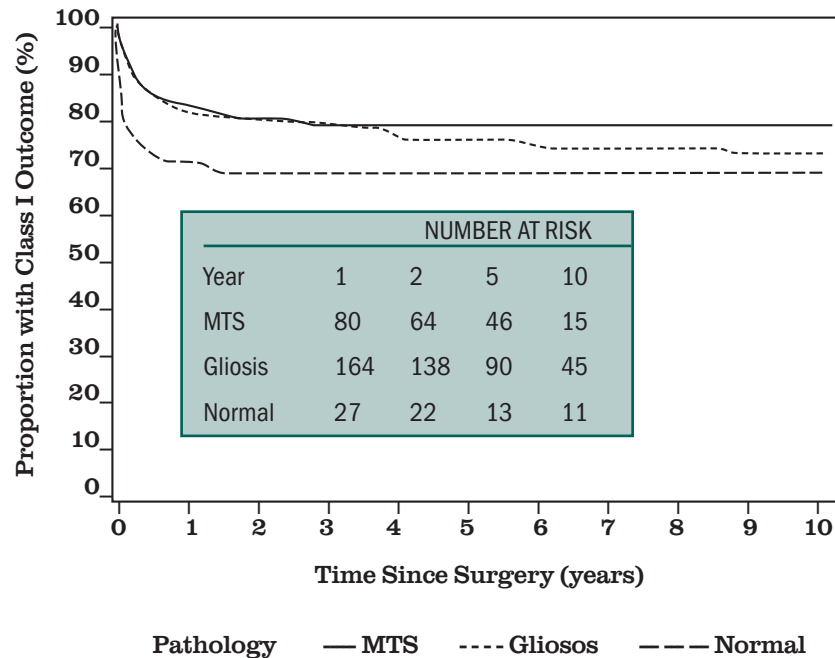


TABLEAU III. RÉSULTATS POSTOPÉRATOIRES BASÉS SUR LA CLASSIFICATION DE ENGEL

CLASSIFICATION DE ENGEL	SEXE FÉMININ	SEXE MASCULIN	TOTAL
1	168 (78.5%)	130 (70.3%)	298 (74.7%)
2	18 (8.4%)	16 (8.6%)	34 (8.5%)
3	14 (6.5%)	19 (10.3%)	33 (8.3%)
4	14 (6.5%)	20 (10.8%)	34 (8.5%)

Fig 3. Proportion des patients en classe I qui ont bénéficié d'une résection du foyer en région temporale et ceci en rapport avec la pathologie. Le tableau interne présente le nombre de patients à risque en fonction de la pathologie après 1, 2, 5 et 10 ans en postopératoire.



3.3 Les sous-groupes pathologiques

L'étude histopathologique des spécimens chirurgicaux a révélé une sclérose mésiotemporale chez 113 patients (28%), une gliose chez 237 patients (59%) et un aspect normal chez 49 des patients (12%). Le diagnostic différentiel entre sclérose et gliose est la perte de plus de 50% des neurones dans la sclérose. Une courbe de Kaplan-Meier montrant la probabilité d'être en classe I en fonction des différentes pathologies est illustrée en figure 4. Les résultats postopératoires étaient différents pour les trois types de pathologie ($p = 0.038$).

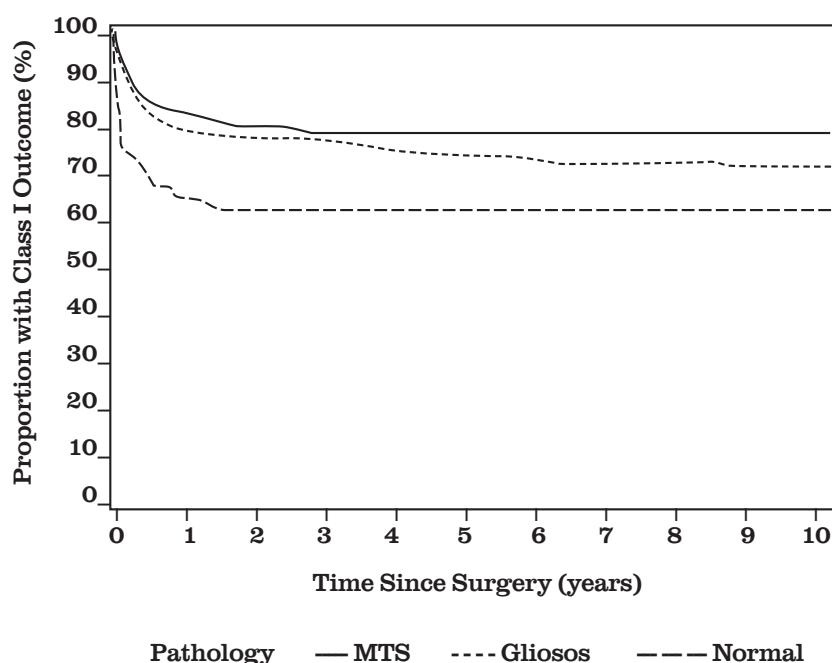
La sclérose mésiotemporale est associée à un taux de rechute inférieur par rapport à l'aspect histopathologique normal ($p=0.012$) et à une gliose ($p=0.27$). Presque tous les patients avec une sclérose mésiotemporale qui était en classe I après deux ans de suivi sont restés en classe I (Figure 3). La probabilité d'être en classe I était de 0.86 (CI: 0.79-0.92) à six mois, de 0.83 (CI: 0.76-0.90) à un an, de 0.80 (CI: 0.73-0.88) à deux ans et de 0.79 (CI: 0.71-0.87) à 5 et 10 ans. Les facteurs de risque comme le sexe, l'histoire d'épilepsie fébrile, le status epilepticus et une notion d'épilepsie généralisée n'avaient pas d'influence significative sur l'évolution postopératoire ($p>0.26$).

Tissu normal et gliose. Les patients dont le tissu analysé démontre la présence de gliose ont un meilleur pronostic que ceux dont le spécimen prélevé est dans la limite de la normale ($p = 0.055$). Par contre, le risque de voir une récurrence des crises est plus important pour ceux avec une gliose par rapport à ceux dont l'analyse histopathologique démontre une sclérose mésiotemporale. Les patients avec un tissu dans les limites de la normale sont ceux qui bénéficient le moins du traitement chirurgical bien que le résultat obtenu après un suivi de 1 à 2 ans reste un bon prédicteur du résultat à plus long terme. Dans ce même groupe, la probabilité d'être en classe I de Engel était de 0.66 (CI: 0.54-0.81) à six mois, de 0.64 (CI: 0.52-0.80) à un an et de 0.62 (CI: 0.49-0.78) à deux, cinq et dix ans après le traitement.

chirurgical. Dans le groupe avec gliose, elle était de 0.82 (CI: 0.77-0.87) à six mois, de 0.78 (CI: 0.73-0.84) à un an, de 0.77 (CI: 0.72-0.83) à deux ans, de 0.74 (CI: 0.68-0.80) à cinq ans et de 0.71 (CI: 0.65-0.78) à dix ans. Après analyse multivariable de Cox, le risque de récurrence des crises était 2.04 (95% CI: 1.07, 3.89) fois plus grand dans le groupe à histopathologie normale par rapport au groupe avec sclérose mésiotemporale après ajustement pour l'âge, le sexe, la durée de la maladie et la localisation du foyer épileptogène. Dans la même analyse multivariable, le risque de récurrence des crises était 1.67 (CI: 0.97-2.80) fois plus grand dans le groupe « normal » par rapport au groupe avec gliose alors que le risque de récurrence pour le groupe gliose était de 1.22 (CI: 0.74-2.01) fois plus grand que pour le groupe avec sclérose mésiotemporale.



Fig 4. Proportion des patients en classe I basée sur la pathologie



3.4 Autres facteurs de pronostic

En se basant sur une analyse univariable de Cox, les facteurs de mauvais pronostic postopératoires sont : 1) l'aspect histopathologique normal ($p = 0.038$), 2) le sexe mâle ($p = 0.035$), 3) des antécédents de chirurgie pour le même problème ($p < 0.001$) et 4) une origine extratemporale des crises ($p < 0.001$).

L'âge au moment de la chirurgie. L'âge au moment du début des crises ($p=0.13$) n'a pas d'influence significative sur le pronostic à long terme. Par contre les patients les plus jeunes (<18 ans) et les plus vieux (>40 ans) ont tendance à avoir des résultats moins satisfaisants que les patients d'âge intermédiaire (Figure 5). En se basant sur une analyse multivariable en tenant compte du sexe, de la durée de la maladie, de la localisation du foyer épileptogène, du diagnostic histopathologique, la relation entre l'âge et le risque de récurrence des crises était quadratique, avec les patients de 21 ans qui présentaient les meilleurs résultats ($p = 0.011$) (Figure 6). En se basant sur un modèle multivariable étudiant l'âge, la durée de la maladie, la localisation du foyer et le diagnostic histopathologique, le sexe mâle augmentait le risque de récurrence de 49% ($p = 0.048$). Il n'y avait pas d'interaction entre l'âge et le sexe dans le modèle final ($p = 0.15$).

Fig 5. Proportion de patients en classe 1 basé sur l'âge

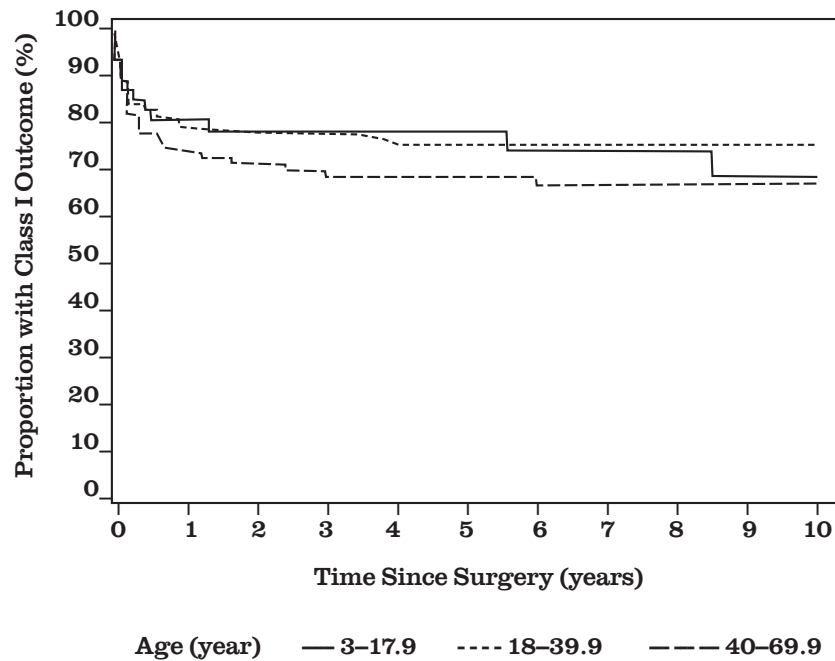
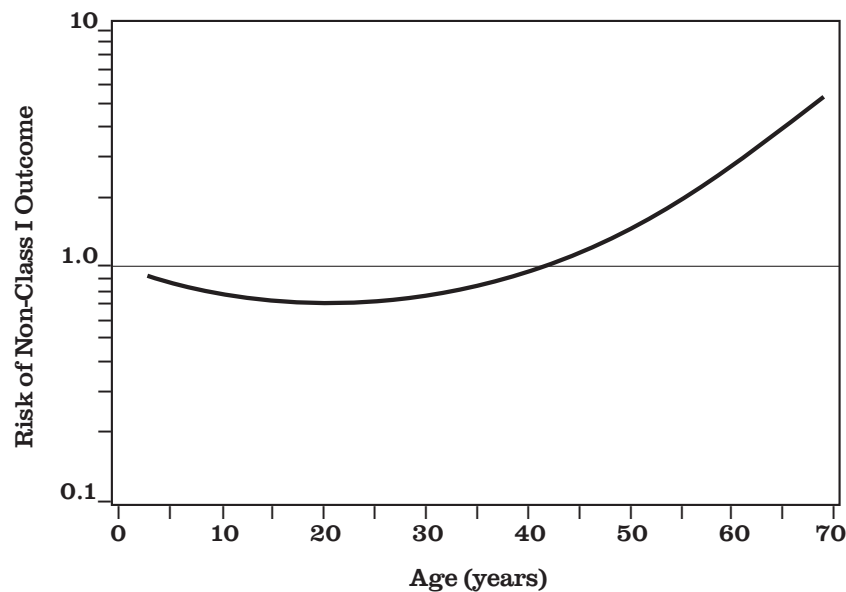


Fig 6. Relation quadratique entre âge et résultats postopératoires. Les patients les plus jeunes et les plus vieux ont les résultats postopératoires les moins satisfaisants.

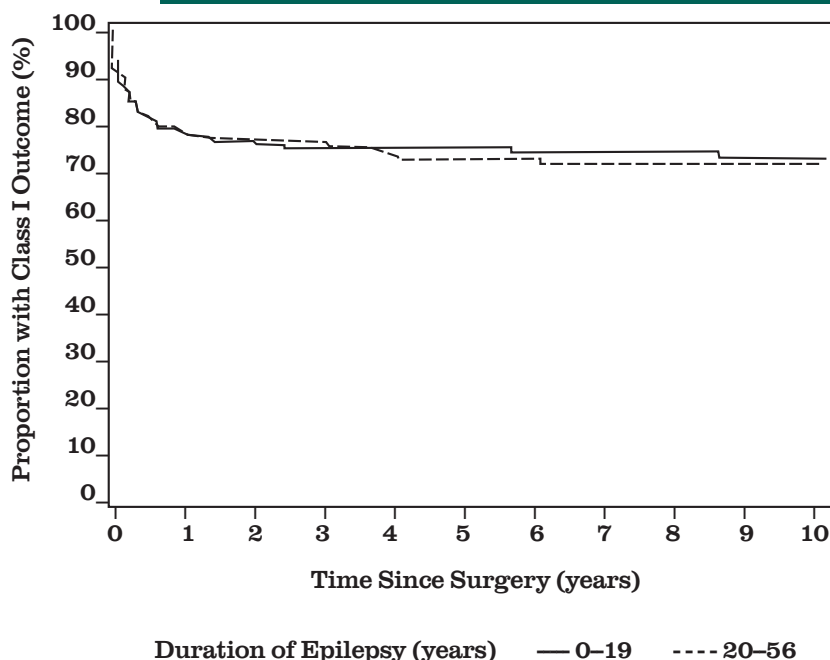


Durée de l'épilepsie. Lorsque toutes les pathologies sont prises en compte, la durée de la maladie avant le traitement chirurgical n'influence pas le pronostic ($p = 0.40$) (Figure 7). Pour les patients ayant une histoire de moins de 20 ans au moment de la chirurgie, la probabilité de rester en classe I à 6 mois, un an, deux ans, cinq ans, et dix ans était de 0.81 (CI: 0.76-0.87), 0.78 (CI: 0.72-0.84), 0.76 (CI: 0.70-0.82), 0.75 (CI: 0.69-0.81), et 0.73 (CI: 0.66-0.80), respectivement. Les patients ayant une histoire de plus de vingt ans avaient une probabilité de rester en classe I à six mois, un an, deux ans, cinq ans et dix ans respectivement de 0.81 (CI: 0.76-0.87), 0.78 (CI: 0.72-0.84), 0.77 (CI: 0.71-0.83), 0.72 (CI: 0.66-0.79) et 0.71 (CI: 0.65-0.79). Par contre les patients avec une épilepsie extratemporale présentaient un meilleur pronostic si le délai entre le début des crises et le traitement chirurgical était

court ($p < 0.001$). En se basant sur un modèle de Cox avec analyse multivariable comprenant l'âge, le sexe, et le diagnostic histopathologique, le risque de récurrence était augmenté de 48% sur la durée à dix ans de l'épilepsie. (HR: 1.48; CI: 1.01-2.18).



Fig 7. Proportion des patients en classe I basée sur la durée préopératoire des crises.



3.5 Complications

La morbidité était évaluée à 4% (15 patients). Un patient a dû être réopéré pour vidange d'un hématome après une lobectomie temporale. Un autre a développé un accident vasculaire avec une hémianopsie latérale homonyme gauche. Deux patients ont développé une hémiparésie temporaire après résection du foyer localisé dans une zone fonctionnelle. Quatre ont développé une ostéite de leur volet nécessitant une réintervention. Un a développé une dysphasie persistante après chirurgie au niveau de lobe temporal gauche. Deux autres ont développé une perte de mémoire et trois un hématome sous-dural après insertion d'électrodes intracrâniennes.

Nous n'avons pas eu de mortalité opératoire. Dans le suivi à long terme, nous avons 3% de mortalité (13 patients) incluant un status epilepticus responsable de la mort de 5 patients et un infarctus du myocarde. Les sept derniers sont décédés en dehors de l'hôpital sans cause connue.

4 DISCUSSION

Peu d'études évaluant à plus de cinq ans l'efficacité de la chirurgie de l'épilepsie ont été réalisées et nous donnent de surcroît des renseignements qui sont parfois contradictoires (Berkovic SF et al, 1995, Paillas JE et al, 1983, Eliashiv SD et al, 1997, Spencer SS et al, 2003). Mettre en évidence des facteurs de bons et de mauvais pronostics nous semble primordial dans l'évaluation préchirurgicale des candidats et dans le suivi de ceux-ci en période postopératoire. Il est connu entre autres que des patients qui ne présentent plus de crises immédiatement après le traitement chirurgical peuvent



récidiver alors qu'au contraire des patients qui continuaient à faire des crises en postopératoire peuvent rentrer en rémission (Wingkun EC et al, 1991). Notre étude est donc intéressante de ce point de vue car elle est large, s'échelonne sur 10 ans, et est homogène tant du point de vue de la mise au point préopératoire que du traitement chirurgical ou encore du suivi postopératoire.

RÉSULTATS POSTOPÉRATOIRES EN FONCTION DE LA LOCALISATION

Nos résultats (72% de patient en classe I selon l'échelle de Engel) sont en concordance avec ceux décrits par les rares études ayant évalué l'efficacité de la chirurgie dans le contrôle à long terme des crises d'épilepsie réfractaires (Elwes RD et al, 1991, Rougier A et al, 1992, Walczak TS et al, 1990). Elle confirme donc le rôle important de la chirurgie dans le traitement des épilepsies non lésionnelles.

Notre étude renforce la notion selon laquelle le résultat postopératoire à un an est souvent un prédicteur fiable sur l'évolution du contrôle des crises à plus long terme (Elwes RD et al, 1991, Berkovic SF et al, 1995, Hennessy MJ et al, 2001, Eliashiv SD et al, 1997). Cette tendance était plus affirmée chez les patients avec une sclérose mésiotemporale ou dont le prélèvement était étiqueté normal par rapport aux patients dont le spécimen chirurgical démontrait une gliose. Dans notre étude, 92% des patients qui étaient en classe I de Engel après un an le restaient jusqu'à 10 ans de suivi (N=73). Ce résultat est en accord avec ceux de Elwes qui a décrit que la probabilité de rester en classe I était de 94% si les crises avaient été contrôlées pendant deux années consécutives (Elwes RD et al, 1991). De même une métaanalyse réalisée récemment sur 76 articles a confirmé l'efficacité de la chirurgie sur le contrôle à long terme des crises (> 5ans) ainsi que la valeur prédictive du résultat postopératoire à court terme (Tellez-Zenteno J et al, 2005).

Ces données sont toutefois en contradiction avec les résultats d'autres études qui ont montré une dégradation des résultats postopératoires au fil du temps et plus particulièrement que le risque de récurrence était plus élevé pour les patients avec sclérose mésiotemporale (Engel J Jr, 1987, Yoon HH et al, 2003, McIntosh AM et al, 2004). Cette contradiction dans les résultats peut être liée à une sélection différente des candidats ou à l'utilisation d'autres échelles de valeur dans la définition du résultat postopératoire ou encore à la technique chirurgicale (Wyllie E et al, 1987).

En ce qui concerne la chirurgie de l'épilepsie extratemporale, il existe peu d'études ayant évalué spécifiquement le résultat à long terme. En effet la plupart des séries sont hétérogènes, incluant des patients avec des lésions vasculaires et/ou tumorales (Tellez-Zenteno J et al, 2005). Certaines études ont montré que les récurrences de crises après chirurgie extratemporale étaient plus difficiles à contrôler (Wingkun EC et al, 1991) alors que d'autres ne montraient pas de différence entre le taux de récurrence à long terme des crises temporales par rapport à celui des crises extratemporales (Yoon HH et al, 2003). Dans notre série, le résultat postopératoire des patients avec épilepsie temporale est de loin supérieur à celui des patients avec épilepsie extratemporale. Ceci est probablement lié au fait que le foyer épileptique dans les épilepsies extratemporales est souvent plus étendu et peut se retrouver dans des zones fonctionnelles ce qui rend son exérèse plus aléatoire (Wyllie E et al, 1987, Wyler AR et al, 1989). De plus, nous avons remarqué que les récurrences des crises dans le groupe extratemporal survenaient toutes dans la première année de suivi postchirurgical.

Si on compare cette étude avec celle qui fut réalisée dans la même institution sur 245 patients traités entre 1972 et 1985, on remarque que les résultats chirurgicaux sont meilleurs dans l'étude actuelle avec 72% de patients en classe I sur un suivi de maximum 10 ans par rapport à un taux de 58% sur un suivi de 3 ans dans l'ancienne étude (Wass ST et al, 1996). Cette amélioration des résultats est selon nous liée à l'introduction de la RMN et des autres techniques d'imagerie qui permettent une localisation plus précise du foyer épileptogène. De plus l'apport de la microchirurgie et de la neuronavigation a rendu l'acte chirurgical plus sûr et plus efficace.

LES PATIENTS AVEC SCLÉROSE MÉSIOTEMPORALE

Les épilepsies mésiotemporales sont les épilepsies les plus fréquentes chez l'adulte. Elles sont souvent liées à la présence d'une sclérose mésiotemporale et leur traitement chirurgical est souvent efficace

(Jack CR et al, 1992, Kuzniecky RI et al, 1993, Garcia PA et al, 1994, Williamson PD et al, 1993). Dans notre série, 79% des patients étaient en classe I de Engel avec un recul maximum de dix ans, ce qui est un résultat favorable par rapport à d'autres études qui mentionnent un taux de bons résultats allant de 37 à 67% (Falconer MA et al, 1963, Guldvog B et al, 1994, Rasmussen T, 1983, Rougier A et al, 1992, Engel J Jr, 1987). Nous confirmons la notion selon laquelle un résultat satisfaisant à un voire deux ans après traitement chirurgical est un facteur de bon pronostic à plus long terme (Walczak TS et al, 1990, Salanova V et al, 1999, Wieser HG et al, 2003).

Les candidats idéaux à la chirurgie sont ceux dont la RMN a montré une atrophie de l'hippocampe d'un seul côté avec changement de signal en T2 et la mise en évidence à l'EEG de décharges interictales au même endroit (Radhakrishnan K et al, 1998). Les patients dont l'EEG a démontré des décharges localisées en dehors du site opératoire présentent un moins bon pronostic de guérison (Walczak TS et al, 1990). L'étendue de la résection de l'hippocampe est également un facteur pronostic important avec une exérèse qui doit se faire jusqu'à la plaque tectale (Wyler AR et al, 1995). En effet, la mise en place d'électrodes profondes tout le long de l'hippocampe a permis de définir que chez 20 % des patients ayant bénéficié d'une amygdalohippocampectomie, le foyer épileptogène était localisé au niveau de la portion postérieure de celui-ci (Spencer DD et al, 1984).

Une histoire de convulsions hyperthermiques et l'absence de crises généralisées secondaires ont été décrites comme des facteurs pronostics favorables (Spencer SS et al, 1993). La seule étude homogène, comprenant 56 patients avec sclérose mésiotemporale qui a évalué comme facteurs de pronostic l'âge lors de la chirurgie, la présence d'épilepsie fébrile, la durée de l'épilepsie et la présence de convulsions généralisées n'a pas démontré d'influence significative de ces facteurs sur le résultat postopératoire (Kilpatrick C et al, 1999). Les résultats de notre étude sont en accord avec ces données renforçant la notion que les rapports contradictoires reportés dans d'autres études peuvent être mis en relation avec un manque d'homogénéité dans la sélection des patients et dans l'évaluation des résultats.

LA DURÉE DES CRISES

La durée des crises en préopératoire pourrait (Eliashiv SD et al, 1997, Salanova V et al, 1994, Sirven JI et al, 2000, Morris HH et al, 1998) ou ne pourrait pas influencer le risque de récurrence (Foldvary N et al, 2000, Jeong SW et al, 1999, Kilpatrick C et al, 1999, Mosewich RK et al, 2000, Radhakrishnan K et al, 1998). L'explication pour la première hypothèse est la possibilité de formation de foyers à distance par le phénomène de kindling (Eliashiv SD et al, 1997, Salanova V et al, 1994). Cette notion est importante à éclaircir puisqu'elle pourrait définir la nécessité d'un traitement chirurgical précoce si la durée de la maladie avait une influence sur le résultat postopératoire.

Nous n'avons pas observé dans notre étude de relation entre ces deux paramètres à la fois pour la totalité de la série mais également pour le groupe de patients avec sclérose mésiotemporale, ce qui est en accord avec la majorité des publications sur le sujet (Goldstein R et al, 1996, Radhakrishnan K et al, 1998, Salanova V et al, 1996, Sperling MR et al, 1996). Il est toutefois intéressant de reconnaître que dans les études évaluant l'effet de l'arrêt des antiépileptiques chez les patients ayant bénéficié du traitement chirurgical, le risque de récurrence des crises au cours ou à l'arrêt du traitement était plus important chez les patients dont l'intervalle entre le début de la maladie et le traitement chirurgical était long (Kim YD et al, 2005, Schmidt D et al, 2004).

Par contre nous avons trouvé que la durée de la maladie dans les épilepsies extratemporales influençait négativement le résultat postopératoire. Cela pourrait être mis en relation avec une épileptogenèse secondaire à distance du foyer d'origine ou encore la présence d'une zone de recrutement plus large qu'en temporel permettant le passage de l'activité électrique via une circuiterie neuronale différente.



AGE ET SEXE

En ce qui concerne l'âge, nous avons trouvé que les patients entre 18 et 40 ans présentaient le meilleur pronostic. Les patients plus âgés pourraient présenter un risque accru de récurrence en fonction de leur histoire ancienne d'épilepsie (Jansky J et al, 2005, Yoon HH et al, 2003) alors que pour les plus jeunes, les moins bons résultats pourraient être liés à la présence de foyer épileptogène diffus en relation à des problèmes périnataux ou congénitaux. Le sexe masculin est dans notre étude un mauvais facteur de pronostic. Nous n'avons pas d'explication claire à cette donnée d'autant plus que d'autres études ne mentionnent pas ce facteur comme facteur de pronostic (Kumlien E et al, 2002, Prevedelo DM et al, 2000).

LE PHÉNOMÈNE DU RUNNING DOWN

Il est caractérisé par une rémission tardive des crises après traitement chirurgical. Nous avons pu l'observer dans notre étude bien que la tendance ne fut pas représentée par la courbe de Kaplan-Meier. Nous n'avons pas réalisé une étude longitudinale mais plutôt à points fixes dans le temps où un résultat était considéré comme favorable si les crises étaient contrôlées les deux années précédant l'évaluation. Les facteurs qui peuvent influencer ce phénomène sont l'étendue de la résection chirurgicale de l'hippocampe, un âge inférieur à trente ans au moment de la chirurgie et l'absence de crises habituelles en postopératoire immédiat. Berkovic et al ont suggéré que ce phénomène pouvait survenir dans toutes les catégories de patients (Berkovic SF et al, 1995). Ce phénomène est donc à considérer dans l'évaluation des résultats à long terme et dans les conseils à donner aux patients.

RÉOPÉRATION ET RÉCIDIVE DES CRISES

Le taux de réopération décrit dans la littérature se situe entre 5 et 15 % et est habituellement plus élevé dans le cadre des épilepsies extratemporales. Le taux de succès est évalué entre 37 et 63% (Awad IA et al, 1991, Germano IM et al, 1994, Salanova V et al, 1994, Wyler AR et al, 1989). Une résection partielle du foyer épileptogène est une cause importante de récurrence des crises qui sont habituellement identiques à celles observées en préopératoire. Une récurrence des crises peut être observée à la fois à partir du lobe temporal contralatéral chez des patients avec sclérose mésiotemporale (Hennessy MJ et al, 2000) ou à partir d'un foyer extratemporal dans le cadre de pathologie mixte (Raymond AA et al, 1994, Cendes F et al, 1995).

TECHNIQUE CHIRURGICALE ET MORBIDITÉ

Les 4% de complications dans notre série sont superposables aux 5,4% mentionnés dans la littérature (Behrens E et al, 1997). Les 13 décès ne sont pas une conséquence directe de la chirurgie puisque notre mortalité opératoire est nulle mais en rapport pour certains à l'échec du contrôle des crises. En effet, il est établi que les patients dont le contrôle des crises n'est pas efficace présentent un risque plus élevé de mortalité (Salanova V et al, 2002, Sperling MR et al, 1999). Nous pensons que nos résultats qui montrent une stabilité du contrôle à long terme des crises d'épilepsie sont non seulement liés à une bonne sélection des candidats mais également à notre technique chirurgicale. En effet, nous réalisons une exérèse en bloc de l'hippocampe jusqu'au niveau de la plaque tectale de manière à nous assurer de l'exérèse de la portion postérieure de l'hippocampe (Wyler AR et al, 1989). De plus, une électrocorticographie à la fois de surface et profonde est réalisée en peropératoire, permettant de mettre en évidence d'éventuelles décharges au niveau cortical et de l'hippocampe et par conséquent de guider l'exérèse chirurgicale du foyer.

Les résultats à long terme du traitement chirurgical des épilepsies temporales par amygdalo-hippocampectomie sélective furent publiés récemment par Wieser (Wieser HG et al, 2003). Cette série est composée de deux populations distinctes, la première porteuse de lésions tumorales ou vasculaires, la seconde présentant une sclérose mésiotemporale. De cette seconde population composée de 151 patients, environ 80% étaient en classe I de Engel sur une durée d'au moins 4 ans (Wieser HG et al, 2003). La technique employée comportait une amygdalohippocampectomie sélective par voie transinsulaire associée à une électrocorticographie peropératoire permettant d'étendre la résection du



foyer en se basant sur les données peropératoires. La morbidité était de 4,64%. En ce qui concerne le bilan neuropsychologique postopératoire, Paglioli a montré que, dans le cadre de la chirurgie au niveau du lobe dominant, la mémoire verbale était mieux conservée lorsqu'une amygdalohippocampectomie sélective était réalisée par rapport à une lobectomie temporale antéromédiale. Les résultats à moyen terme (4 à 6 ans) étaient comparables (Paglioli E et al, 2006). A la lumière de ces résultats, on peut donc considérer que les deux techniques sont équivalentes du point de vue de leur efficacité dans le contrôle à long terme des crises et qu'il existerait une meilleure préservation des fonctions neurocognitives lorsqu'une amygdalohippocampectomie sélective est réalisée au niveau du cortex dominant. Ces résultats sont à évaluer avec prudence compte tenu du fait qu'ils proviennent de centres ayant une large expérience dans cette technique. Celle-ci reste en effet techniquement difficile avec un risque potentiellement plus élevé de morbidité en regard d'une exposition et d'une manipulation nécessaires des structures vasculaires. Elle ne permet pas une exposition large et aisée de la totalité de l'hippocampe et ne semble pas montrer, même dans des mains expertes, des résultats supérieurs à la lobectomie temporale classique. Nous pensons en outre que cette dernière doit être réalisée avec un enregistrement électrocorticographique car comme nous l'avons déjà mentionné, le foyer épileptogène peut être localisé au niveau de la portion postérieure de l'hippocampe dans 20% des cas et qu'il est suggéré que le cortex temporopolaire jouerait un rôle non négligeable dans la séméiologie des crises temporales (Spencer DD et al, 1984, Chabardes S et al, 2005). Pour toutes ces raisons, la lobectomie temporale antéromédiale reste selon nous la technique la plus fiable, permettant une exposition parfaite et aisée de l'entièreté des structures mesiolimbiques avec une morbidité faible.

51 CONCLUSION

Cette étude permet selon nous de clarifier certains points concernant les facteurs de pronostic de la chirurgie d'épilepsie. Les résultats sont d'autant meilleurs que le patient souffre d'épilepsie mésiotemporale confirmée par l'EEG et la RMN préopératoire, qu'il a entre 18 et 40 ans et que l'anatomopathologie montre que le tissu hippocampique est le siège d'une sclérose. Ni la durée de l'épilepsie, ni une histoire de convulsions hyperthermiques, ni une histoire de crise généralisée ne semblent influencer sur le résultat à court ou à long terme. Une épilepsie extratemporale et le sexe mâle semblent par contre être de mauvais pronostic. Une lobectomie temporale associée à une amygdalohippocampectomie est une technique chirurgicale fiable, grevée de peu de complications et qui permet un contrôle stable des crises à court et à long terme.

L'arrêt à un an des médicaments nous semble raisonnable d'autant plus que le patient est jeune et n'a plus présenté aucune crise.

#3. LES ÉPILEPSIES EXTRA-TEMPORALES NON LÉSIONNELLES À POINT DE DÉPART DU CORTEX SENSITIVOMOTEUR. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE (PUBLICATION 2)

1) INTRODUCTION

La chirurgie au niveau des zones cérébrales fonctionnelles sensitivo-motrices a marqué le début de la chirurgie de l'épilepsie puisque Victor Horsley a été le premier crédité de l'exérèse d'une lésion responsable de crise partielle motrice chez trois patients (Horsley V, 1886). Il s'est basé sur les travaux cliniques de John Hughlings Jackson afin de définir précisément la localisation des lésions. Une étude électrophysiologique peropératoire inspirée des travaux de Ferrier était également réalisée de manière à s'assurer de la bonne localisation de la craniotomie (Ferrier D, 1875). Ceci démontre que les bases de la chirurgie de l'épilepsie moderne ont été dressées plus de 100 ans avant l'apparition des techniques d'imagerie moderne et que la contribution entre un neurologue, un neurochirurgien et un électrophysiologiste est indispensable au succès de l'acte chirurgical.

Au cours de la première moitié du 20^{ème} siècle, la chirurgie au niveau des zones fonctionnelles était limitée au traitement des crises partielles dont la localisation du foyer pouvait être définie en préopératoire sur base de la séméiologie et en peropératoire par visualisation d'une lésion responsable des crises et par la reproduction de la symptomatologie lors de la stimulation électrique du cortex avoisinant. En 1947, Pilcher a toutefois présenté une série de 41 patients souffrant d'épilepsie partielle sensitivo-motrice non lésionnelle ayant bénéficié d'une cortectomie partielle. Ils décrivaient que cette cortectomie était relativement bien tolérée puisque 15 patients ne présentaient aucun déficit sensitivo-moteur postopératoire et 17 patients n'avaient qu'une parésie modérée à 1 an de suivi. En ce qui concerne la chirurgie spécifiquement au niveau du gyrus postcentral, une résolution des paresthésies et du déficit de proprioception était la règle après quelques mois. Le taux de contrôle des crises était évalué à 19,5% (Pilcher C et al, 1947).

L'exérèse chirurgicale d'un foyer localisé au niveau de zones fonctionnelles est pourtant encore mal systématisée et acceptée par le monde neurochirurgical probablement en rapport avec les travaux de Penfield et Rasmussen qui postulaient que l'organisation fonctionnelle du cortex moteur et sensitif était unique et qu'une lésion à ce niveau résulterait en un déficit neurologique immédiat et définitif (Penfield W et al, 1950). Peu d'études sur le sujet ont donc été réalisées avec des résultats mitigés et l'absence d'informations sur la localisation exacte de la cortectomie à réaliser ainsi que sur sa profondeur en rapport avec la substance blanche (Alajouanine T et al, 1947, Chassoux F et al, 1999). Nous savons que la chirurgie de résection unilatérale au niveau de la zone motrice et sensitive de la face est bien tolérée en relation avec sa représentation bilatérale au niveau cortical (Lehman R et al, 1994). Nous savons également qu'une résection limitée du cortex jusqu'à l'apparition d'un déficit neurologique est permise si la substance blanche ainsi que les vaisseaux avoisinants sont préservés. Ceci s'applique d'autant mieux aux zones de motricité proximale (Bucy PC, 1944, Rasmussen T, 1975).

Une réorganisation fonctionnelle du cortex au cours de maladies chroniques comme l'épilepsie a été décrite et l'existence de plusieurs unités motrices organisées pouvant remplir la même fonction a été démontrée au cours d'intervention chirurgicale au niveau du cortex sensitivo-moteur (Merzenich MM et al, 1993, Rauschecker JP, 1995, Sanes J et al, 1995). La partie inférieure du lobule central peut en effet être réséquée, même dans l'hémisphère dominant, et plus particulièrement au niveau de la localisation de la face. La résection peut s'étendre jusqu'à trois centimètres au dessus de la vallée sylvienne à condition que la position de la langue, le pouce et les lèvres soit identifiée lors de l'électrostimulation. Nous nous sommes intéressés à savoir si une chirurgie d'exérèse à ce niveau est possible, efficace du point de vue du contrôle des crises et reproductible. Ce traitement peut-il être une alternative aux transections sous-piales multiples décrites par Morrell (Morrell F et al, 1989) ? Quelle profondeur notre exérèse doit-elle atteindre avant l'apparition d'un déficit neurologique définitif ?

Comme nous allons le décrire, la difficulté de la prise en charge de ces patients n'est pas tant le geste chirurgical mais la définition et la localisation exacte du foyer épileptogène. Pour ce faire nous nous sommes basés sur les techniques d'imagerie et d'électrophysiologie décrites dans la première partie mais surtout sur une technique d'imagerie récente et prometteuse dans la mise au point des épilepsies extratemporales, à savoir le SISCOM.

2| SISCOM DANS LES ÉPILEPSIES EXTRATEMPORALES

2.1 Introduction

Siscom est une technique d'imagerie qui consiste dans un premier temps en la soustraction des images SPECT en période ictale et interictale puis à la fusion de celles-ci avec la RMN (O'Brien TJ et al, 1998, 1999, Zubal IG et al, 1995, Spanaki MV et al, 1998, 1999, Vera P et al, 1999). Des études ont montré que les données du SISCOM permettent de prédire les résultats chirurgicaux dans les épilepsies partielles temporales et extratemporales (O'Brien TJ et al, 1998, 1999). En ce qui concerne la chirurgie des crises partielles temporales, nous avons vu que la mise au point préopératoire incluant le videoEEG et la RMN est en règle générale suffisante pour définir la localisation du foyer épileptogène et qu'une amygdalohippocampectomie est efficace dans le contrôle des crises.

Dans les épilepsies extratemporales, la localisation précise du foyer est plus aléatoire mais est rendue plus aisée par SISCOM. Cette technique non invasive s'est révélée fiable et très utile dans l'exploration des épilepsies extratemporales et a permis, comme nous allons le définir, d'augmenter le taux de localisation du foyer épileptogène mais également le pourcentage de bons résultats postopératoires.

2.2 Siscom et épilepsie extratemporale

Comme nous l'avons décrit dans la première partie de notre travail, les résultats de la chirurgie de l'épilepsie extratemporale sont moins favorables que ceux obtenus dans les épilepsies temporales (30-50% versus 80 %) (Van Ness PC, 1992, Newton MR et al, 1996, Engel J Jr et al, 1993, Williamson PD et al, 1993). La cause en est principalement liée à la difficulté de définir la zone épileptogène, particulièrement en l'absence de lésion visible en RMN (Williamson PD et al, 1993, Quesney LF, 1992). Il est souvent nécessaire de réaliser une électroencéphalographie intracrânienne qui peut entraîner une morbidité non négligeable (4%) et même une certaine mortalité (Spencer SS et al, 1998, Swartz BE et al, 1996, Fernandez G et al, 1997).

La TEP au FDG est très utile pour définir le côté du foyer épileptique dans les épilepsies temporales (Ho SS et al, 1995, Engel J Jr et al, 1982, Theodore WH et al, 1983) mais l'est beaucoup moins pour les

épilepsies extratemporales puisqu'il ne permet une définition correcte du foyer épileptique que dans seulement 30 % des cas (Hogan RE, 1997). L'utilisation de marqueurs pour les neurorécepteurs (benzodiazépine, sérotonine) est séduisante mais aucune grande série n'a à ce jour été rapportée.



Le SPECT en période ictale est, comme nous l'avons vu également, utile dans la mise au point des épilepsies temporales mais est plus difficile à réaliser dans les épilepsies extratemporales car les crises sont plus courtes, hypermotrices, diffusent plus vite et apparaissent plutôt la nuit (Newton MR et al, 1993, O'Brien TJ et al, 1999, Spanaki MV et al, 1998, Rowe CC et al, 1991). L'introduction du 99mTc-bicisate pourrait limiter ces inconvénients car le produit peut être injecté plus tôt dans la période ictale (O'Brien TJ et al, 1999).

Une étude sur 36 patients souffrant d'épilepsie extratemporale réfractaire et ayant été explorés par SISCOM a montré qu'il était possible de définir le foyer épileptogène chez 2/3 des patients alors que l'EEG de surface localisait de manière correcte le foyer dans 61% des cas (22/36), la RMN dans 52,8% des cas (19/36), et l'EEG intracrânien dans 85,7 % des cas (18/21). Lorsque l'EEG de surface et SISCOM localisaient correctement le foyer épileptique (17 patients), on retrouvait une concordance des résultats chez 15 patients (88,2%), alors que pour la RMN, la correspondance était de 81,8 % (9 / 11) et pour l'EEG intracrânien, elle était de 92,3% (12/13). En outre, le SISCOM permettait une localisation correcte chez 7 patients sur 14 (50%), chez 13 patients sur 17 (76,5%) et chez 1 patient sur 3 (33%) lorsque l'EEG de surface, la RMN et l'EEG intracrânien n'étaient pas contributifs. Il est encourageant de remarquer qu'une localisation correcte était aussi fréquente chez les patients dont la RMN n'avait pas défini d'anomalie structurelle.

En ce qui concerne les résultats postopératoires, la série montre que 39% des patients présentaient un résultat postopératoire excellent (Engel classe I : guérison ou quelques crises partielles non invalidantes) alors que 72,2 % avaient au moins une évolution favorable (Engel classe II : >75 % de réduction des crises). Par contre s'il existait une correspondance entre le site opératoire et la localisation du foyer définie par le SISCOM, ce qui était le cas dans 52,8% des cas (19/36), le pourcentage de résultats excellents s'élevaient à 57,9% contre 17,6% et si le foyer était complètement réséqué, il s'élevait alors à 100% contre 60 % dans le cas contraire (O'Brien TJ et al, 1998, 1999).

Il s'agit donc non seulement d'un complément très utile dans la localisation du foyer épileptogène sans redondance avec les autres moyens d'investigation mais également d'un outil très important lors du traitement chirurgical puisque les images peuvent être transférées dans un système de neuronavigation. Il permet en effet dans certaines situations où une electrocorticographie invasive est nécessaire, de guider non seulement la mise en place des électrodes intracrâniennes mais également la stimulation corticale. Elle permet en outre de définir la zone de résection chirurgicale et est un moyen d'évaluer le résultat postopératoire en fonction de l'étendue de l'exérèse par rapport à la zone de fixation. Le SISCOM a toutefois tendance à surestimer l'étendue du foyer car dans le cas d'exérèse partielle, un excellent résultat peut être obtenu dans 60 % des cas (O'Brien TJ et al, 1998, 1999).

31 CONTRIBUTION PERSONNELLE

3.1 Introduction

Comme nous l'avons exposé plus haut, des arguments à la fois historiques et physiologiques justifient une chirurgie d'exérèse d'un foyer épileptique dans le traitement des épilepsies extratemporales non lésionnelles réfractaires au traitement médical. Il n'existe pas dans la littérature moderne de séries qui

permettent d'évaluer l'efficacité de cette prise en charge et de la comparer avec d'autres techniques chirurgicales comme par exemple les transections sous-piales multiples. Nous nous proposons de présenter une série de cinq patients ayant bénéficié d'une chirurgie d'exérèse du foyer épileptique au niveau du cortex sensitivomoteur.



3.2 Matériel et Méthode

POPULATION

Entre 1996 et 2001, cinq patients souffrant de crises d'épilepsie réfractaires dont le foyer était localisé au niveau du cortex sensitivo-moteur ont bénéficié d'une chirurgie d'exérèse. La population est composée de 4 hommes et de 1 femme avec une moyenne d'âge de 28,6 ans (16-56 ans) (tableau I). La mise au point préopératoire a consisté en une anamnèse et un examen clinique exhaustif, un EEG de surface couplé à un enregistrement vidéo, une RMN de l'encéphale et un SISCOM. Une RMN fonctionnelle a été réalisée dans des cas spécifiques. Les patients dont la RMN démontrait une lésion étaient exclus de l'étude.

Le résultat postopératoire était évalué selon l'échelle d'Engel. L'étude a été approuvée par le comité de revue de la Mayo Clinic et tous les patients ont donné leur consentement éclairé.

ÉVALUATION PRÉCHIRURGICALE

La RMN de l'encéphale a comporté les séquences suivantes : coupes sagittales en pondération T1, coupes coronales en T1 avec étude volumétrique, coupes coronales en inversion de séquences et des coupes axiales en spin-echo.

Ensuite les patients étaient admis dans une unité de monitoring pour enregistrement EEG sous vidéomonitoring et réalisation d'une étude SISCOM. Pour cette dernière, les images en période ictale et interictale dont les pixels avaient une différence de deux déviations au dessus de zéro étaient sélectionnées et fusionnées avec la RMN.

Avant toute intervention chirurgicale, le cas de chaque patient était discuté au cours d'un colloque multidisciplinaire. Ensuite, les patients bénéficiaient d'une intervention chirurgicale en deux étapes, toutes deux réalisées sous anesthésie locale.

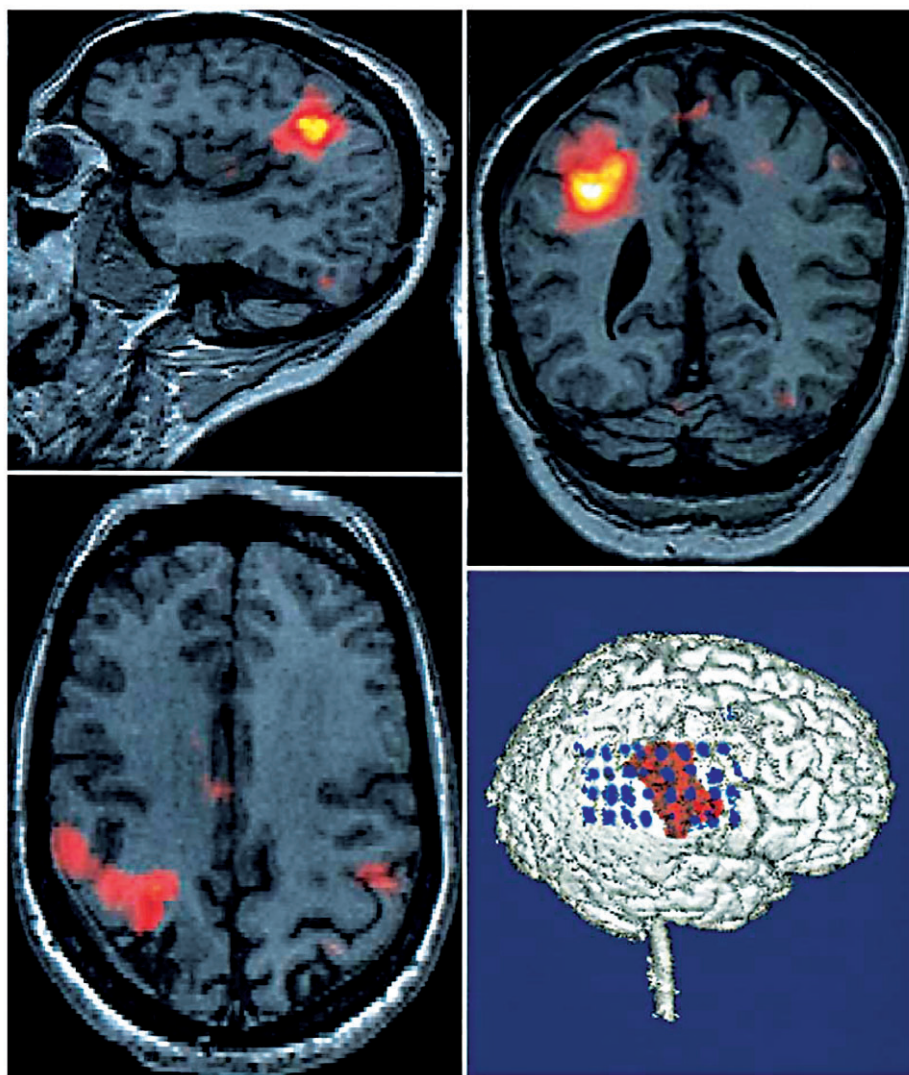
INTERVENTION CHIRURGICALE

Craniotomie et mapping réalisé avant la résection du foyer épileptique

Le sillon central ainsi que la zone d'hyperperfusion mise en évidence au niveau du SISCOM sont identifiés et reportés sur le scalp via le système de neuronavigation de manière à définir la position et l'étendue de la craniotomie en vue du placement des électrodes sous-durales.

La craniotomie faite, un mapping du cortex est réalisé avec le stimulateur de Ojemann (Berger MS, 1989) de manière à reproduire les auras du patient sans provoquer de crises. Une intensité basse est utilisée (3-5 mA, 60Hz de fréquence et d'une durée de 1 seconde) sous le contrôle d'un enregistrement électrocorticographique permettant l'arrêt précoce de la stimulation lorsque d'éventuelles décharges sont présentes. Dans ce cas ou lorsque une crise partielle apparaît, du liquide froid est appliqué au niveau du cortex arrêtant immédiatement toute décharge. La grille sous-durale est ensuite positionnée en fonction des données du mapping et du SISCOM de manière à couvrir la zone corticale correspondant au foyer épileptique. Ensuite un enregistrement électrocorticographique est réalisé sous contrôle vidéo pendant les cinq ou dix jours suivants. Notons qu'un CT scanner est réalisé de manière à définir par fusion d'images entre SISCOM et la RMN la localisation de la grille d'électrodes sous-durales par rapport aux données du SISCOM (fig 1). Une stimulation corticale est également réalisée de manière à définir clairement la zone fonctionnelle corticale et, en fonction de la localisation du foyer, l'étendue de la résection qu'il sera possible de faire en conservant au mieux les fonctions motrices et sensibles est ainsi définie.

Fig 1. SISCOM du cas 3. Coupes sagittales, coronales et axiales. Présence d'une zone d'hyperperfusion au niveau du cortex sensitivo-moteur du côté droit. En bas à droite, visualisation d'un CT scanner spiralé réalisé en postopératoire pour confirmer la localisation de la grille d'électrodes sous-durales. Le foyer épileptogène se situe au niveau de la zone motrice de l'épaule et de la main définie lors de stimulations corticales réalisées en salle de monitoring.



Résection du foyer épileptique sous anesthésie locale

Une résection la plus large possible du foyer épileptique est réalisée sous contrôle neurologique du patient en veillant à étendre celle-ci jusqu'au fond de chaque sillon et à préserver les artères et les veines périrolandiques. La région à réséquer correspondant au foyer épileptogène est définie par l'activité ictale la plus précoce enregistrée via les électrodes sous-durales et par la symptomatologie ictale reproduite au cours de l'électrostimulation intra-et extra-opératoire. L'exérèse est poursuivie jusqu'à résection totale de la zone épileptogène ou lorsqu'un début de déficit moteur correspondant à 4 sur 5 sur l'échelle de Frankel apparaît. La présence d'un déficit sensitif est également prise en compte mais son apparition n'arrête pas la résection du foyer épileptogène.

3.3 Résultats



POPULATION

La symptomatologie des crises d'épilepsie et les données préopératoires sont résumées dans le tableau I. L'intervalle entre le début des crises et le traitement chirurgical varie entre 8 et 39 ans (moyenne 20,2 ans) et leur fréquence fluctue entre 2 et 35 par semaine (moyenne 19). L'origine des crises d'épilepsie est inconnue et aucune histoire d'épilepsie fébrile, de méningite, d'encéphalite ou encore de traumatisme n'est retrouvée. Ils sont tous victimes de crises partielles dont quatre entreprennent les extrémités du membre supérieur et une la face. Quatre patients ont développé des crises secondairement généralisées. Chez tous les patients, au moins deux médicaments ont été prescrits préalablement sans résultat sur le contrôle des crises. En préopératoire, un patient présentait une légère parésie de l'extrémité distale du membre supérieur controlatéral au foyer. L'EEG de surface a permis de localiser le foyer épileptique au niveau du lobule central chez quatre des cinq patients. Chez le patient dont l'EEG n'était pas contributif, la symptomatologie ainsi que les données du SISCOM ont été utiles afin de guider l'emplacement de la craniotomie et la grille d'électrodes sous-durales. La RMN n'a permis en aucun cas de mettre en évidence d'anomalie.

Le SISCOM a été réalisé chez tous les patients et a démontré une zone d'hyperperfusion au niveau de la région périrolandique chez trois d'entre eux. Il était non contributif chez les deux autres. L'EEG de surface était par contre contributif et a défini le foyer au niveau du lobule central. Une électrocorticographie sous videomonitoring a permis d'enregistrer une à vingt crises par patient. Une stimulation corticale via les électrodes sous-durales a permis de préciser la localisation du foyer en reproduisant les auras. Chez tous, le foyer était limité au niveau du lobule central.

TABEAU I. DONNÉES PRÉOPÉRATOIRES

TABLE 1 Summary of preoperative data in five patients with epilepsy of central lobule origin*						
Case No.	Age (yrs), Sex	Disease Duration (yrs)	Sz Symptomatology	Sz Freq (no./wk)	Abnormality on MRI	SISCOM Localization
1	56, M	39	lt UE simple partial sz (motor) w/ secondary GTC sz	2-3	none	rt perirolandic/suprasylvian
2	19, M	9	rt UE simple partial sz (sensory & motor) w/ secondary GTC sz	14	none	nonlocalizing
3	36, F	36	lt UE simple partial sz (motor) w/ secondary GTC sz	20-30	none	rt frontal perirolandic
4	16, M	9	lt facial simple partial sz (motor) & secondary GTC sz	14-21	small area of increased T ₂ signal	rt frontal lobe/suprasylvian
5	16, M	8	rt UE simple partial sz (motor) & speech arrest	35	none	nonlocalizing

* Freq = frequency; GTC = generalized tonic-clonic; LE = lower extremity; sz = seizure; UE = upper extremity.

EXÉRÈSE ET RÉSULTATS POSTOPÉRATOIRES

Les données fournies par les examens extraopératoires étaient corrélées de manière étroite à celles fournies par la stimulation corticale lors de la phase d'exérèse. Chez deux patients, l'exérèse a été limitée au gyrus postcentral, chez un au gyrus précentral, et chez les deux derniers l'exérèse s'étendait à la fois au gyrus pré-et postcentral. L'exérèse incluait chez deux patients la zone de motricité des membres supérieurs, chez un la zone motrice des membres inférieurs et chez les deux derniers la zone motrice de

la face et en partie de la main. Quatre-vingt à cent pour cent de la zone épileptogène fut réséquée chez tous les patients. Elle était moins large que la zone d'hyperperfusion démontrée par SISCOM qui correspondait non seulement à la zone épileptogène mais également à la zone de propagation des crises (fig 2).



L'analyse anatomopathologique des pièces opératoires a montré la présence d'une gliose modérée peu spécifique dans chaque cas. Tous les patients ont développé un déficit sensitif ou moteur pendant l'opération qui s'est aggravé au premier jour postopératoire mais s'est amélioré au cours des jours suivants. Le déficit neurologique était léger chez un patient (4/5) et modéré chez deux autres (3/5).

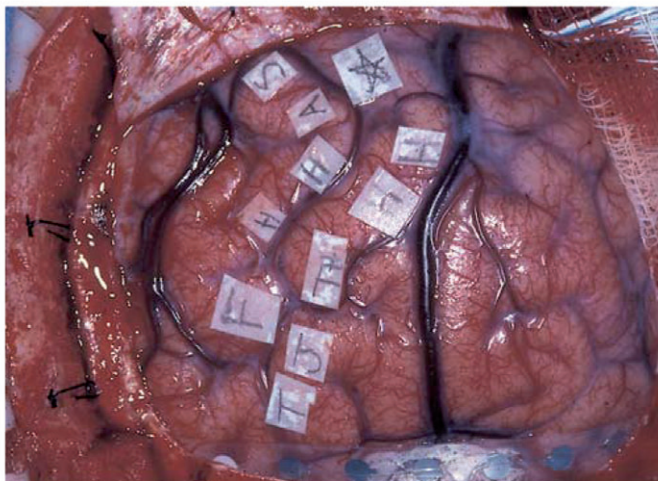
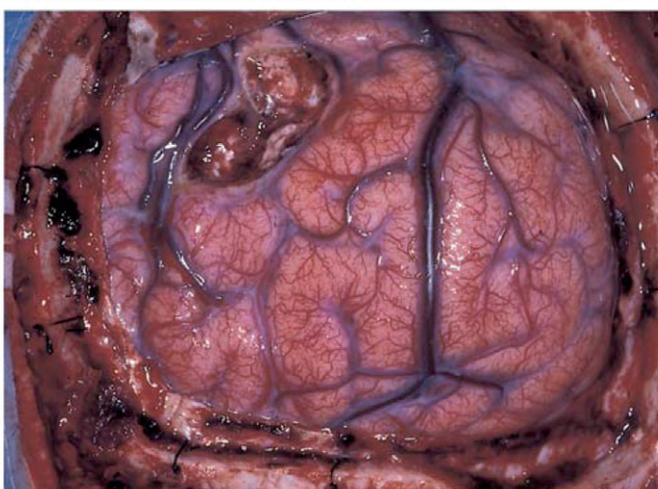


Fig 2. En haut, visualisation des gyri pré et postcentraux avec délimitation du foyer épileptogène au niveau de la zone motrice correspondant à la main et à l'épaule. En bas, mise en évidence de la zone de cortectomie qui s'étend jusqu'à la substance blanche. Notons la préservation des vaisseaux au niveau de chaque sillon.



Une récupération neurologique satisfaisante fut observée chez tous les patients dans les 3 à 10 mois suivant l'intervention chirurgicale. Chez les 4 patients dont la résection fut réalisée au niveau du cortex sensitif, un déficit sensitif et une apraxie étaient présents en postopératoire immédiat avec chez un patient seulement persistance d'une apraxie modérée au niveau de l'extrémité supérieure gauche au cours du suivi. Le traitement antiépileptique fut continué en postopératoire immédiat mais ajusté au cours du temps. Trois patients ont repris leur travail après une convalescence de 9 à 10 mois. Quatre patients présentaient un résultat postopératoire très satisfaisant avec un Score de Engel de classe 1 dont 2 étaient complètement guéris et deux autres ont présenté deux à trois crises non invalidantes pendant les 3 ans suivant l'intervention. Le cinquième patient présentait une réduction du nombre des crises (>75%) avec un score de Engel classe 3. Le suivi clinique s'étend de 2 à 5 ans (moyenne de 3,5 ans). Tous les patients signalent une amélioration de leur qualité de vie après résolution du déficit moteur (Tableau 2).

TABLE 2
Summary of postoperative data in five patients with epilepsy of central lobule origin*

Case No.	Localization of Sz Onset on ECoG†	Area of Cortical Resection‡	Immediate Postop Complication	Neuro Deficits at Last FU§	Sz Outcome
1	rt postcentral gyrus (face area)	rt postcentral gyrus (face area); 100%	mild lt mouth numbness	no deficits (5.5 yrs)	I
2	lt precentral gyrus (arm & hand area)	lt precentral gyrus (arm & hand area); 100%	distal rt UE (3–4/5) weakness	no deficits (3 yrs)	I
3	rt pericentral gyri (shoulder & hand area)	rt pre- & postcentral gyri (shoulder region); 80%	lt UE weakness (3/5), numbness	decreased AMRs (same as preop), no weakness (2 yrs)	I
4	rt pericentral gyri (face area)	rt pre- & postcentral gyri (face area); 100%	lt facial weakness (3/5), numbness, & dysarthria	no deficits (2 yrs)	I
5	rt postcentral precentral gyrus (shoulder area)	rt postcentral gyrus (shoulder area); 100%	mild lt shoulder sensory loss & lt UE apraxia	mild lt UE apraxia (5 yrs)	III

* AMR = alternating movement rate; FU = follow up; neuro = neurological.

† The epileptogenic zone extended slightly into the hand area in Cases 1 and 4, as determined with ECoG by using subdural grids; continuous intraoperative monitoring was used to maximize resection of the seizure focus.

‡ The percentages refer to the relative portion of the epileptogenic cortex resected, as determined using intracranial monitoring studies. The resection was completed when subtle weakness (4/5) was noted on the intraoperative examination.

§ Values in parentheses represent the duration of follow up.

|| According to the modified Engel classification of seizure outcome: Class I, free of disabling seizures or nondisabling simple partial seizures; Class III, significant seizure reduction.

3.4 Discussion

Notre étude montre qu'une chirurgie d'exérèse du foyer épileptogène dans le cadre d'épilepsie extratemporale non lésionnelle peut être réalisée avec une morbidité acceptable et des résultats satisfaisants. Selon nous, l'étape critique du traitement est la mise au point préopératoire avec nécessité d'une définition claire de la localisation du foyer ainsi que des zones fonctionnelles. En cela, l'apport du SISCOM et l'électrocorticographie pré- et peropératoire nous semblent primordiales.

En ce qui concerne la technique opératoire, la préservation à la fois des vaisseaux à l'intérieur des sillons mais également de la substance blanche est très importante afin d'obtenir un résultat fonctionnel acceptable et une récupération du déficit qui est apparu chez tous nos patients en postopératoire immédiat. L'apport du neuromonitoring au cours de la chirurgie et le contrôle des fonctions neurologiques du patient restant conscient au cours de la phase d'exérèse sont essentiels afin de permettre une résection la plus complète possible tout en limitant le risque de déficit irréversible (Berger MS et al, 1989, Devaux B et al, 1997). Nous confirmons que la résection corticale au niveau des zones motrices en rapport avec la face et la partie proximale des membres est bien tolérée et permet une résection plus large qu'au niveau des régions plus distales. A ce niveau, une résection totale du foyer

peut toutefois être réalisée avec un bon résultat fonctionnel comme illustré par le cas numéro 2. Cette permissivité peut être non seulement expliquée par l'organisation fonctionnelle du cortex avec une représentation bilatérale de la motricité de la face mais également par le phénomène de plasticité cérébrale au cours de maladies chroniques (Rauschecker JP, 1995). Par exemple, la présence de région adjacente au cortex sensitivo-moteur jouant le même rôle moteur que ce dernier a été décrite au cours d'intervention chirurgicale au niveau du lobule central (Duffau H, 2001). Il existe également des cas rapportés de patients qui ont récupéré une fonction neurologique normale alors qu'une partie du cortex sensitivomoteur a dû être réséqué pour l'exérèse d'un processus tumoral (King RB, 1987, Duffau H et al, 2001).

La transsection sous-piale multiple décrite par Morell consiste à interrompre les connexions horizontales entre deux gyri adjacents en réalisant des coupes fines sous-piales de 5 mm (Morrel F et al, 1989). Des études ont montré l'efficacité de cette technique mais principalement en combinaison avec des résections corticales en dehors de zones corticales fonctionnelles. Cette technique utilisée seule a été peu décrite et donne des résultats mitigés. Dans une série de 6 patients ayant bénéficié de cette technique, aucun n'est guéri mais 4 ont par contre une réduction de plus de 50% de la fréquence des crises (Rougier A et al, 1996). Hufnagel et al ont décrit que deux de leurs 6 patients avec MST seule n'ont pas été améliorés alors que 15 des 16 patients qui ont bénéficié d'une MST associée à une résection corticale ont vu leurs crises bien contrôlées (Hufnagel A et al, 1997). Dans une autre série, une augmentation des crises plusieurs années après la chirurgie a été rapportée chez 19% des patients, malgré un résultat postopératoire immédiat favorable (Orbach D et al, 2001). Spencer et al, dans leur étude multicentrique qui démontrait un résultat favorable de MST dans 60 à 80 % des cas ont toutefois décrit une augmentation des crises partielles chez 15 à 20 % des patients ayant bénéficié de cette technique. Une des raisons évoquées serait l'interruption des afférences inhibitrices au niveau du foyer à partir du cortex avoisinant (Spencer SS et al, 2002). D'autres explications font état de l'apparition de gliose et d'une atrophie corticale qui pourraient favoriser la formation de nouveaux foyers épileptogènes. Ceci est confirmé par une étude où la RMN postopératoire a démontré la présence de formations kystiques et d'atrophie, témoins de lésions plus extensives au niveau du cortex et de la substance blanche sous-jacente (Smith MC, 1998). Kauffman et al ont par ailleurs démontré des changements histologiques jusqu'au niveau de la jonction entre la substance grise et la substance blanche (Kaufmann WE et al, 1996).

Dans notre série, nos 5 patients ont été améliorés par la résection chirurgicale du foyer au niveau du cortex sensitivo-moteur, ce qui est un résultat favorable par rapport aux résultats cités ci-dessus. La résection la plus large possible d'un foyer épileptogène en zone fonctionnelle sous contrôle neurologique peut être réalisée avec une morbidité acceptable et permet un contrôle satisfaisant des crises.

3.5 Conclusion

Les épilepsies à point de départ du cortex sensitivo-moteur sont souvent difficiles à contrôler médicalement. L'importance fonctionnelle de cette région limite les options chirurgicales au vu d'une morbidité potentiellement élevée. Une stimulation corticale de manière à reproduire les auras du patient combinée à un monitoring neurologique permet une compréhension de la relation anatomique entre la zone épileptogène et la zone fonctionnelle du cortex avoisinant. Un contrôle de l'examen neurologique au cours de la résection du foyer permet de guider l'étendue de celle-ci. Le résultat de cette étude étant satisfaisant, nous proposons cette méthode agressive de résection comme une alternative au traitement chirurgical des épilepsies réfractaires non lésionnelles à point de départ du cortex sensitivomoteur. L'association de cette technique avec MST pourrait se faire dans le cas où un déficit neurologique apparaissant au cours de la résection deviendrait inacceptable si celle-ci était poursuivie ou encore si l'enregistrement électrocorticographique après résection identifiait un autre foyer dont l'exérèse serait évaluée comme trop risquée du point de vue fonctionnel.

#4. LES ÉPILEPSIES TEMPORALES SUR SCLÉROSE HIPPOCAMPIQUE. RÔLE DES JONCTIONS COMMUNICANTES (PUBLICATION 3)

1| INTRODUCTION

L'épilepsie temporale interne associée à une sclérose hippocampique constitue le syndrome épileptique le plus répandu, chez l'adulte. Il s'agit d'une épilepsie pharmaco-résistante pour laquelle il est admis que le meilleur moyen thérapeutique actuel reste la chirurgie fonctionnelle par exérèse en bloc ou partielle des structures de la face interne du lobe temporal (Dodrill CB et al, 1986, Engel J Jr et al, 1993, Jack CR et al, 1992 Wiebe S et al, 2001).

Dans l'histoire médicale des patients souffrant d'épilepsie mésiotemporale, on peut retrouver une maladie installée dans l'enfance comme par exemple une crise d'épilepsie hyperthermique, une méningite bactérienne ou encore une crise d'épilepsie postvaccinale (Gloor P, 1992). Sur le plan électro-clinique, les patients présentant ce syndrome souffrent de crises partielles complexes. Classiquement, la crise démarre par un arrêt de toute activité avec regard fixe (« staring »), précédé ou non d'auras variables telles que frayeurs, hallucinations, illusions, déjà vus, déjà entendus, pesanteur épigastriques montant vers le sternum, sensations sexuelles (Kotagal P, 1993, Wieser HG, 1983) . Il y a, le plus souvent, un fléchissement de l'état de conscience (crises partielles complexes) mais certaines crises sont vécues en pleine conscience (crises partielles simples). La suite est caractérisée par des automatismes gestuels, le plus souvent oro-alimentaires, déambulatoires ou exploratoires. Ces événements partiels peuvent se généraliser en crises convulsives, ou se propager vers des structures frontales avec sémiologie appropriée. La confusion post-critique précède le retour à la normale. Sur le plan électrique, l'éléctroencéphalogramme (EEG) montre un rythme thêta recrutant à point de départ focalisé avant d'envahir par des activités de pointes et/ou delta rythmiques l'ensemble des structures temporales. La fréquence de ces crises peut être très élevée jusqu'à 10-20 par jour, assez souvent regroupées en salves ou s'observer 1-2 fois par mois selon les cas. La durée n'excède que rarement les 15-30 minutes.

2| LA SCLÉROSE HIPPOCAMPIQUE

Les études anatomiques de l'hippocampe se sont développées depuis que Sommer en 1880 décrit une perte neuronale unilatérale comme trait remarquable dans certains cerveaux de patients souffrant d'épilepsie (Sommer W, 1880). Il subdivisa la région hippocampique en secteurs, subdivisions reprises par Scholz qui mentionna que les régions CA1 et CA3 étaient le siège d'une dégénérescence neuronale plus étendue que la région CA2 qui est en règle générale relativement conservée (Scholz W, 1959). Une quantification de cette dégénérescence neuronale sur spécimens chirurgicaux confirma une perte de 80



% au niveau de CA1 et CA3, 70 % au niveau du prosubiculum, 50 à 65% au niveau du gyrus denté (Babb TL et al, 1984). L'origine de cette perte neuronale et cette gliose est encore débattue. Elle peut se retrouver avec la même distribution chez les patients qui meurent immédiatement après un status epilepticus et plus spécifiquement chez les enfants qui décèdent après des convulsions hyperthermiques prolongées (Norman RM, 1964). Des études expérimentales sur rats ou sur primates ont montré que l'on pouvait créer la même pathologie lorsque les crises épileptiques étaient maintenues pendant plus de 90 minutes (Meldrum BS et al, 1973, Evans M et al, 1983) ou après de multiples crises de courte durée au cours de la même journée (Meldrum BS et al, 1974). Il est intéressant de noter que l'on retrouve un moindre degré de perte neuronale au niveau de specimens chirurgicaux obtenus après lobectomie temporale chez des patients porteurs de lésions tumorales telles que gliome ou hamartome (Kim JH et al, 1990), ce qui laisse à penser que la répétition de crises de courte durée peut entraîner une perte cellulaire mais dont l'importance n'est pas celle observée dans la sclérose hippocampique. Par contre la majorité des patients diagnostiqués avec une sclérose mésiotemporale ont une histoire de convulsions longues et sévères dans les deux premières années de leur vie (Sagar HJ et al, 1987) ou encore des convulsions hyperthermiques répétitives dans les cinq premières années de leur vie (Falconer MA, 1974, Kim JH et al, 1990). Une infection virale ou un phénomène ischémique peuvent également être responsables d'une perte sélective des neurones pyramidaux au niveau des régions CA1 et CA3 dont le mécanisme pourrait se faire via l'action excitotoxique du glutamate. En effet les antagonistes des récepteurs à la fois NMDA et non NMDA pourraient avoir un effet protecteur sur ce phénomène (Meldrum BS, 1990, Sheardown MJ et al, 1990). Il est d'ailleurs connu que ces derniers peuvent stopper les crises dans des modèles animaux où les crises sont provoquées soit par stimulations électriques ou chimiques (Chapman AG, 1991, Fariello RG et al, 1989, Clifford DB et al, 1990). La perte sélective de cellules neuronales au niveau de l'hippocampe ne peut toutefois pas être expliquée entièrement par ce mécanisme. Une autre explication peut venir de la capacité tampon du calcium via la parvalbumine et la calbindine-D28k au niveau des différentes régions de l'hippocampe (Sloviter RS, 1989). Au niveau de l'hippocampe de rat, on retrouve une expression élevée au niveau du gyrus denté alors qu'on ne retrouve ni calbindine, ni parvalbumine au niveau de CA3. Il est intéressant de noter que dans le même ordre d'idée, les interneurons et les cellules moussues de la région hilaire (CA4) et de CA1 chez l'homme sont dépourvues également de ces deux protéines et pourraient par conséquent être plus vulnérables au cours de l'activité épileptique que celles qui les expriment comme c'est le cas au niveau des cellules granulaires du gyrus denté ou encore des cellules pyramidales de CA2 (Sloviter RS et al, 1991). Cette corrélation entre l'expression de ces protéines tampon et vulnérabilité sélective des différentes régions au phénomène épileptique suggère que la capacité d'homéostasie du calcium intra-et extracellulaire au cours des crises joue un rôle critique dans la physiopathologie de la sclérose mésiotemporale. En résumé, la perte sélective des neurones de l'hippocampe apparaissant après un épisode de status epilepticus ou encore après des crises répétées et réfractaires au traitement médical est la conséquence d'une activité neuronale excessive et mal contrôlée pouvant entraîner des épisodes d'hypoxie locale. L'activation des récepteurs NMDA et non NMDA par le glutamate semble être un mécanisme important dans le mécanisme physiopathologique. La vulnérabilité sélective des régions de l'hippocampe au phénomène épileptique pourrait être dépendante de la concentration des récepteurs NMDA ou encore de la présence de protéines spécifiques telles que celles rentrant dans l'homéostasie du calcium ou permettant une relative protection cellulaire au cours de phénomènes hypoxiques pouvant survenir lors de crises répétitives ou prolongées.

31 LES JONCTIONS COMMUNICANTES

DÉFINITION ET CARACTÉRISTIQUE

Les jcs ont d'abord été définies par microscopie électronique comme des structures permettant une communication directe entre cellules adjacentes et par conséquent réduisant l'espace extracellulaire.

Des analyses structurales ont permis de définir que les jcs sont formées par la connexion de deux hémicanaux appelés connexons, hexamères formés de six connexines avec un pore hydrophile de 1,2 nm de diamètre (fig 1).

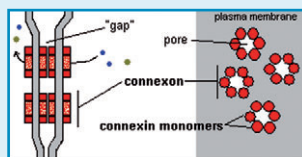


Fig 1. Organisation des connexines membranaires en connexon et en jonction communicante

Ce pore permet le passage intercellulaire d'ions, de seconds messagers, de métabolites favorisant non seulement un couplage électrique entre les cellules mais également chimique et métabolique (Bennet MV et al, 1991, Bruzzone R et al, 1996, Dermietzel R et al, 1993). Ils permettent en effet un échange électrique de petites molécules de moins de 1 kd incluant l'AMP cyclique (329 Da), le glucose-6-phosphate (259 Da), et les nucléotides (250-300 Da). Le rôle physiologique des jcs est de synchroniser des signaux métaboliques ou électroniques entre les cellules d'un tissu donné. Ouvertes, elles facilitent grandement l'activité synchrone des neurones. Elles peuvent être modulées soit rapidement par un changement rapide de leur force d'adhésion (Skinner FK et al, 1999, Spray DC et al, 1981, DeVries H et al, 1989), ou soit à plus long terme par une modulation de leur expression au niveau de la membrane plasmique (Musil LS et al, 1993, Giaume C et al, 1996). Leur nombre et leur activation vont dépendre du cycle cellulaire et de l'état physiologique des tissus par rapport à leur environnement (fig2). Le clonage et la caractérisation des gènes codant pour les différentes connexines ont facilité grandement l'analyse fonctionnelle des jcs. La première connexine a été isolée au niveau du foie (Paul DL, 1986). Depuis, plus de 20 connexines ont été mise en évidence et font partie d'une superfamille de protéines (Simon AM et al, 1998, Willecke K et al, 2002). Elles ont préservé leur séquence et leur conformation tridimensionnelle et présentent une structure similaire formée par une portion aminoacide cytoplasmique et terminale, 4 domaines transmembranaires, 2 segments extracellulaires et une portion carboxyterminale de différentes longueurs. C'est au niveau de la région intracellulaire et de la portion carboxyterminale que des différences de séquence peuvent se retrouver. Ces portions sont supposées donner les propriétés spécifiques aux connexines. Elles peuvent s'associer en monohexamères ou encore en hétérohexamères pour former un canal dont les propriétés biophysiques peuvent être différentes leur permettant d'assumer des rôles spécifiques au niveau des différents tissus (Bruzzone R et al, 1996, Harris AL et al, 1983, Saez JC et al, 1990). On peut les retrouver dans tous les organismes multicellulaires et dans tous les types cellulaires excepté le muscle strié, les globules rouges, les lymphocytes et les spermatozoïdes.

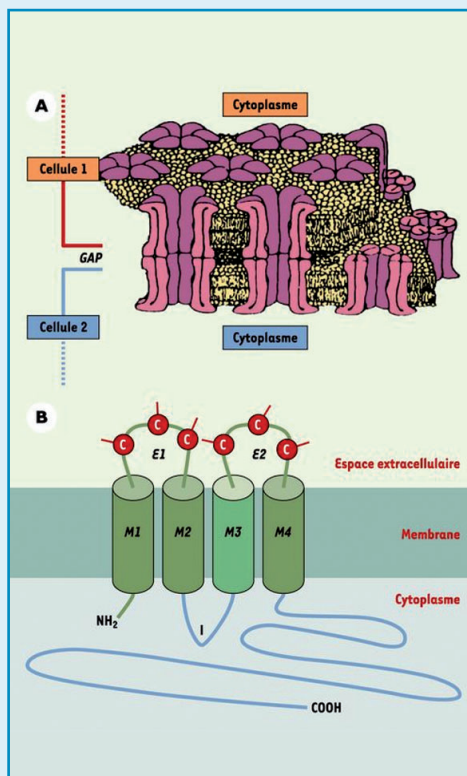


Fig 2. A) Représentation schématique d'une jonction communicante, enchâssée dans les bicouches lipidiques des membranes plasmiques de deux cellules en contact. B) Structure moléculaire des connexines.

Toutes semblent posséder la même topologie, particulière, qui se distingue par trois parties bien définies.

La partie cytoplasmique est constituée des deux extrémités amino- et carboxy-terminales et d'une boucle intracellulaire (I). Cette partie est la plus variable en séquence d'acides aminés et en longueur (surtout au niveau des zones bleues), par opposition aux zones vertes relativement conservées d'un type de connexine à l'autre, et facilite la caractérisation des connexines selon leur poids moléculaire.

La partie membranaire est constituée par quatre domaines transmembranaires, M1 à M4. De par sa séquence, on admet que le domaine M3 (vert clair) est impliqué dans la formation du pore central par lequel transitent les molécules et les ions. Enfin, la partie extracellulaire comprend deux boucles (E1 et E2) possédant chacune trois cystéines (C) conservées chez tous les membres de la famille. Les trois cystéines participent à la formation de ponts disulfures intramoléculaires, qui confèrent aux connexines une conformation serrée et rigide leur permettant d'interagir étroitement avec les connexines des cellules adjacentes. Leur interaction étroite isole ainsi le canal intercellulaire du milieu extracellulaire.



LES JONCTIONS COMMUNICANTES AU NIVEAU DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL (SNC)

Les jonctions communicantes sont supposées jouer un rôle important dans les phénomènes permettant une communication rapide entre les cellules comme par exemple le développement cérébral ou encore la morphogenèse. De plus, de nouvelles données permettent de les impliquer dans des pathologies diverses comme l'épilepsie, mais également dans les accidents vasculaires cérébraux, les maladies neurodégénératives ou les tumeurs cérébrales (Rouach N et al, 2002).

Les protéines et mRNA des connexines 26,29,30,32,36,37,40,43,45,46 et 47 ont été isolées dans le SNC et chacune de celles-ci est régulée différemment en rapport avec le type cellulaire et le niveau de développement cérébral (Nakase T et al, 2004). Par exemple au cours du développement du SNC, la glie radiaire exprime la connexine 26 et 43 ce qui permet aux astrocytes de se coupler à des précurseurs neuronaux dans les stades précoces du développement cortical (Bittman KS et al, 1999). Les connexines 26, 32, 36 et 45 sont également exprimées au cours du développement cérébral alors que les connexines 37 et 40 sont elles exprimées au niveau de la moelle épinière (Maxeiner S et al, 2003, Nakase T et al, 2004).

Dans le cerveau mature, les études électrophysiologiques et morphologiques ont montré une distribution relativement plus restreinte des connexines et particulièrement entre neurones. Elle est par contre plus large entre astrocytes, particulièrement au niveau des noyaux des nerfs crâniens, le noyau olivaire inférieur (Llinas R, 1985), l'hypothalamus, (Andrew RD et al, 1981), le cortex cérébral (Connors BW et al, 1983, Gutnick MJ et al, 1981, Sloper JJ et al, 1978, Sotelo C et al, 1978, Takato M et al, 1979) et enfin l'hippocampe (Llinas RR et al, 1985, Andrew RD et al, 1982, Dudek FE et al, 1983, Katsumaru H et al, 1988, Kosaka T, 1983, Mc Vicar BA et al, 1980, 1981, 1982). Les astrocytes sont couplés plus spécifiquement via les connexines 43 (Giaume C et al, 1996, Dermietzel R et al, 1991) et dans une moindre mesure par les connexines 26,30,40,45,46,47 (Nakase T et al, 2004). Les connexines 32, 36 et 45 se retrouvent elles principalement entre les neurones du néocortex et au niveau de l'hippocampe, la connexine 36 plus particulièrement entre les interneurones et la connexine 32 entre les neurones pyramidaux et granulaires (Venance L et al, 2000). Les oligodendrocytes peuvent exprimer les connexines 29, 32, 36, 47 (Nagy JJ et al, 2000). Le tableau 1 décrit les différentes connexines exprimées au niveau du SNC ainsi que leur spécificité cellulaire.

TABLEAU I.

Connexion subtype and cellular expression in the CNS	
Connexion subtype	Cell type (expressed stage)
26	neuron astrocyte
29	oligodendrocyte
30	astrocyte (matured)
32	neuron (matured) oligodendrocyte
36	neuron oligodendrocyte microglia
37	neuron
40	neuron (developing) astrocyte
43	neuron (mainly developing) astrocyte microglia (activated)
45	neuron astrocyte
46	astrocyte
47	neuron astrocyte oligodendrocyte

LES JONCTIONS COMMUNICANTES ET L'ÉPILEPSIE



Depuis une petite dizaine d'années, le rôle des jonctions communicantes dans l'épilepsie est évoqué de manière croissante. La plupart des données sont toutefois obtenus sur des expérimentations animales. Très peu de données proviennent de tissus humains et sont d'ailleurs contradictoires. Ci-dessous sont exposés les principaux travaux permettant de supposer que l'apparition des crises ou encore la propagation de celles-ci pourraient être facilitées par la présence de ces jonctions communicantes entre cellules.

In vitro chez l'animal

- 1) Baimbridge a montré que des décharges électriques après application d'un courant dépolarisant au niveau de la région CA1 n'étaient enregistrées qu'au niveau des neurones dont le couplage était révélé par le passage d'un marqueur fluorescent (Baimbridge KG et al, 1991).
- 2) En utilisant un modèle avec un taux zéro de calcium qui permet le blocage des connexions synaptiques, Taylor, Jefferys et Perez-Velasquez ont montré la persistance d'une activité synchrone au sein des tissus hippocampiques. De plus, tout blocage des jcs par acidification intracellulaire par du propionate ou encore application de bloqueur de jcs comme de l'halothane ou de l'octanol, supprime ces activités synchrones. Parallèlement, l'activation des jcs par alcalinisation intracellulaire augmente cette activité spontanée ainsi que sa synchronisation (Jefferys JG et al, 1982, Perez Velasquez JL et al, 1994, Taylor CP et al, 1982).
- 3) A l'aide du modèle utilisant le cerveau du guinea pig où l'application d'un antagoniste du récepteur GABA comme la bicuculline entraîne une activité épileptique prolongée, de Curtis et al ont démontré que cette activité est abolie par des bloqueurs des jcs comme l'octanol ou encore l'acide glycyrrhétinique. Ils ont obtenu les mêmes résultats après acidification intracellulaire. Au contraire, l'alcalinisation de la préparation par application de NH_4Cl augmente l'incidence des décharges électriques (De Curtis M et al, 1998).
- 4) Au niveau de l'hippocampe isolé du rat ayant été exposé à la bicuculline, une augmentation de la réponse épileptique à une stimulation électrique unique est observée. Elle est déprimée par la carbenoxolone, un autre inhibiteur des jcs (Ross FM et al, 2000).
- 5) Dans un modèle où les coupes sont plongées dans un milieu avec une concentration élevée de potassium et basse de calcium, les inhibiteurs des jcs comme l'heptanol, l'octanol ou encore la carbenoxolone inhibent les dépolarisations spontanées (spontaneous field burst) au niveau de la région CA3 et au niveau du gyrus denté (Schweitzer JS et al, 2000).
- 6) Dans un modèle avec une concentration nulle de magnésium, le triméthylamine, un agoniste des jcs, induit de manière réversible des décharges épileptiformes (Kohling R et al, 2001).

In vivo chez l'animal

- 1) Sohl a étudié l'expression et la localisation des connexines 30, 32, 36 et 43 au niveau des hippocampes dans deux modèles d'épilepsie temporelle chez le rat (kindling et kainate). Après un traitement de quatre semaines au kainate, une augmentation du mRNA et de la protéine GFAP a été mise en évidence alors qu'aucun changement au niveau d'expression du mRNA et de la protéine de la connexine 30 et 43 n'a été démontré. Par contre une diminution de 44% du mRNA et dans une moindre mesure de la protéine de la connexine 36 a été observée (Sohl G et al, 2000).
- 2) Les souris n'exprimant pas la connexine 36 (connexin 36 knock out mice) ont non seulement des troubles visuels (Guldenagel M et al, 2001) mais également une activité du réseau interneuronal inhibiteur déficitaire du point de vue de la synchronisation au niveau du néocortex (Deans MR et al, 2001). Des études sur des coupes de tissus hippocampiques provenant de souris n'exprimant pas la connexine 36 démontrent une altération des oscillations gamma (30-80Hz) mais une préservation relative des oscillations très rapides (140-200 Hz) (Hormuzdi SG et al, 2001, Pais I et al, 2003).
- 3) Les souris n'exprimant pas la connexine 32 présentent non seulement des troubles de myélinisation, une vulnérabilité accrue dans le cadre d'ischémie mais également une hyperexcitabilité neuronale intrinsèque (Scherer SS et al, 1998, Sutor B et al, 2000, Oguro K et al, 2001) alors que celles n'exprimant pas la connexine 43 meurent à la naissance ou présentent un déficit de migration de la crête neurale (Fushiki S et al, 2003).

- 4) A partir d'un modèle d'épilepsie où de la 4-aminopyridine (bloqueur des canaux potassium) est appliqué au niveau du cortex du rat, il fut démontré que la carbenoxolone (inhibiteur des jcs) provoque une diminution significative de l'activité épileptique (Gajda Z et al, 2003).



In vitro chez l'homme

- 1) Le premier rapport sur le rôle des jcs dans les crises d'épilepsie est basé sur une étude de huit patients souffrant d'épilepsie mésiotemporale réfractaire au traitement médicamenteux et ayant bénéficié d'une amygdalohippocampectomie. Naus et al ont montré une augmentation de l'expression du mRNA des connexines 43 et 32 au niveau des tissus hippocampiques, point de départ des crises par rapport au cortex temporal réséqué dans le même temps où aucune activité épileptique n'avait été mise en évidence en peropératoire (Naus CC et al, 1991).
- 2) Au contraire, Elisevitch n'a pas observé d'augmentation d'expression du mRNA et de la protéine spécifique à la connexine 32 au niveau de tissus hippocampiques provenant de 15 patients avec épilepsie mésiotemporale réfractaire par rapport à celle évaluée au niveau d'hippocampes provenant de 5 patients victimes d'un traumatisme crânien. Il en a conclu que si les connexines jouent un rôle dans l'épilepsie, elles le font en se basant sur leurs propriétés dynamiques (ouverte ou fermée) et non pas sur une augmentation de leur expression (Elisevitch K et al, 1997).
- 3) Fonseca et al ont quant à eux montré une augmentation de l'expression de la protéine de la connexine 43 au niveau de tissus épileptiques obtenus après une lobectomie temporale par rapport à des tissus contrôles obtenus après autopsie (Fonseca CG et al, 2002).
- 4) Lee a étudié spécifiquement les astrocytes provenant de 8 patients ayant bénéficié d'une lobectomie temporale pour traitement d'épilepsie réfractaire et ceux provenant de spécimens obtenus après craniotomie pour résection d'un astrocytome. Dans le groupe des patients épileptiques, le tissu provenait de l'hippocampe, du parahippocampe, et du cortex normal. Dans le groupe de patients présentant un astrocytome, le tissu provenait de l'astrocytome lui-même, de la périphérie de la tumeur où il n'y avait pas d'altération de l'EEG, et d'une zone corticale périphérique de la tumeur où il y avait des signes d'hyperexcitabilité à l'EEG. En utilisant la technique de "fluorescence recovery after photobleaching" (FRAP), il a démontré que les astrocytes provenant de tissus hyperexcitables à l'EEG prélevés chez des patients souffrant de tumeur cérébrale ou d'épilepsie mésiotemporale présentaient la plus grande densité de jcs et que c'est entre les astrocytes de ces tissus qu'une importante augmentation du flux intracellulaire calcique était mis en évidence après exposition à du glutamate (Lee SH et al, 1995).
- 5) Une étude par microscopie électronique du néocortex de patients avec une encéphalite virale spongiforme a montré une augmentation du nombre des jcs suggérant un rôle de celles-ci dans les crises d'épilepsie et les décharges spontanées à l'EEG caractéristiques de la maladie (Traub RD et al, 1981).
- 6) Mas et al ont montré une association entre un déficit d'expression de la connexine 36 et les épilepsies myocloniques juvéniles (Mas C et al, 2004).
- 7) Plus récemment, la synchronisation de l'activité épileptique induite par l'application de 4-aminopyridine au niveau de néocortex obtenu après lobectomie temporale chez des patients souffrant d'épilepsie réfractaire était abolie par les bloqueurs des jonctions communicantes montrant donc l'importance de celles-ci dans la propagation et la synchronisation de l'activité épileptique (Gigout S et al, 2006).

4| CONTRIBUTION PERSONNELLE.

Comme nous l'avons mentionné dans notre introduction générale, la physiopathologie des crises en général et à point de départ hippocampique en particulier reste encore mal comprise et les modèles

théoriques décrits à savoir **la théorie des basket cells et mossy fiber sprouting hypothesis** se basent principalement sur une réorganisation des connexions synaptiques au cours du processus de dégénérescence neuronale et de gliose. Nous avons montré plus haut que depuis plusieurs années, le rôle des jonctions communicantes est évoqué de manière croissante mais comme nous l'avons vu, la plupart des études sur le sujet ont été réalisées sur spécimens animaux à la fois in vitro ou in vivo (Carlen PL et al, 2000, Draghun A et al, 1998, Gutnik MJ et al, 1981, Houser CR, 1991, Sutula TP et al, 1994). Très peu d'études furent réalisées chez l'homme, comportent peu de patients et ont d'ailleurs donné des résultats contradictoires (Elisevich K et al, 1997, Fonseca CG et al, 2002, Lee SH et al, 1995, Naus CC et al, 1991). Il nous a donc semblé important d'étudier l'expression de ces jonctions communicantes au niveau de spécimens chirurgicaux obtenus après amygdalohippocampectomie provenant d'une large série de patients souffrant d'épilepsie temporale sur sclérose hippocampique de manière à évaluer leur rôle potentiel dans le phénomène épileptique et d'élaborer une hypothèse physiopathologique. Nous nous sommes attachés à évaluer si il existait une augmentation de leur expression au niveau de spécimens hippocampiques obtenus après chirurgie par rapport à des spécimens provenant de patients non épileptiques et décédés d'une mort non neurologique. Cette étude a permis également de comparer l'expression de ces connexines au niveau des différents types cellulaires et au niveau des différentes régions de l'hippocampe de manière à évaluer si la prédominance éventuelle de leur expression au niveau d'un type cellulaire particulier et /ou au niveau d'une région spécifique de l'hippocampe seraient un facteur déclencheur ou encore facilitateur de l'apparition des crises. Il s'agit à notre connaissance de l'étude la plus large ayant comparé l'expression des connexines entre tissus épileptiques et non épileptiques.

4.1 Matériel et méthode

Au cours des années 2000 et 2001, 47 amygdalohippocampectomies ont été réalisées chez des patients souffrant d'épilepsie temporale réfractaire au traitement médical et dont l'imagerie ou l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire ont permis de diagnostiquer une sclérose mésiotemporale. Un bilan préopératoire comprenant une étude électrophysiologique permettant de définir l'origine temporale des crises d'épilepsie, une RMN cérébrale démontrant la présence de sclérose mésiotemporale et pour certains patients un test de WADA ont été réalisés. Une concordance entre le résultat de ces différents examens était la condition sine qua non pour qu'une indication opératoire soit posée.

La technique chirurgicale a consisté en une lobectomie temporale associée à l'exérèse de l'uncus, de l'amygdale et de l'hippocampe selon la technique décrite par Spencer (Spencer DD, 1991). L'exérèse de la portion hippocampique a été guidée par les données de l'électrophysiologie peropératoire. Le tissu obtenu fut conservé dans du formol, monté sur bloc de paraffine puis coupé en lames fines de 5 microns et monté sur coupes.

Nous avons pu obtenir, pour contrôle, du tissu hippocampique provenant de patients décédés d'une cause non neurologique. Au cours de l'examen postmortem réalisé dans les heures suivant le décès, le neuropathologiste a systématiquement disséqué le cerveau des patients décédés et prélevé leurs hippocampes. Ceux-ci furent conservés dans du formol puis de manière identique à celui des patients épileptiques, montés sur bloc de paraffine, puis coupés et montés sur coupes.

Un immunomarquage avec les anticorps dirigés contre les Cx 32, 36 et 43 fut réalisé au niveau de toutes les coupes. Nous avons choisi d'étudier ces 3 connexines spécifiquement car toutes trois sont exprimées au niveau de l'hippocampe chez l'homme et ont une distribution cellulaire plus ou moins spécifique, à savoir les astrocytes pour la connexine 43, les neurones et plus particulièrement les interneurons pour la connexine 36 et les neurones et les oligodendrocytes pour la connexine 32. Celles-ci furent ensuite analysées sous microscope par deux observateurs indépendants qui ont pour chaque région de l'hippocampe (gyrus denté, CA1 à CA4 et subiculum) étudié le pourcentage de cellules positives et l'intensité de leur marquage en prenant comme référence le marquage au niveau du foie



pour la connexine 32 (fig 6), au niveau de l'olive bulbaire pour la connexine 36 (fig 11) et au niveau du cœur pour la connexine 43 (fig 16) . En se référant à l'échelle IRS, l'intensité du marquage (SI) et le pourcentage de cellules positives (PP) ont été étudiés. SI est divisée en 3 niveaux d'intensité avec 0 correspondant à une absence de fixation, 1 où la fixation est faible, 2 où la fixation est modérée et 3 où la fixation est forte. PP est quant à lui caractérisé par 1 où 10% de cellules sont positives, 2 où la positivité varie de 11 à 49%, 3 où elle varie de 50 à 80% et 4 où elle se situe entre 81 à 100% (Stegner HE et al, 1991). Un score immunoréactif (IR) est ainsi obtenu par la multiplication de SI et PP ce qui donne pour chaque patient, 36 mesures de IR obtenues par la multiplication des 3 connexines avec les 6 régions de l'hippocampe et les données des deux observateurs (Tableau II). Ces valeurs ont été étudiées statistiquement permettant d'évaluer la fixation spécifique à chaque connexine mais également à chaque région de l'hippocampe.

TABLEAU II.

	IRS	Dentate	Ca4	Ca3	Ca2	Ca1	Subic	TOT
Cx 32	SI	1	1	0	1	0	0	3
	PP	1	2	0	1	0	0	4
	tot	1	2	0	1	0	0	4
Cx36	SI	0	1	0	2	0	0	3
	PP	0	1	0	1	0	0	2
	Tot	0	1	0	2	0	0	3
Cx43	SI	2	3	3	3	2	3	16
	PP	2	3	3	3	2	2	15
	Tot	4	9	9	9	4	6	41

4.2 Résultats

Nous avons pu identifier une différence significative de l'expression des cx32 et 43 entre les tissus épileptiques et contrôles. Alors que la Cx 32 est de manière statistiquement significative moins exprimée dans les tissus épileptiques, l'expression de la Cx 43 est elle augmentée ($p < 0,001$). Nous n'avons pas rencontré de différence d'expression pour la Cx 36. De plus, bien que la Cx 32 soit globalement moins exprimée au niveau de l'hippocampe provenant de patients épileptiques, il existe une variation régionale de celle-ci avec conservation de son expression au niveau du gyrus denté. Dans le même ordre des choses, on observe une augmentation de l'expression de la connexine 36, bien que statistiquement non significative, au niveau de CA2.



Fig 3. Différence d'intensité de fixation entre le tissu épileptique et non épileptique. Cette intensité est moins importante pour la connexine 32, est augmentée pour la connexine 43 et identique pour la connexine 36. Présence toutefois d'une variation régionale pour chaque connexine.

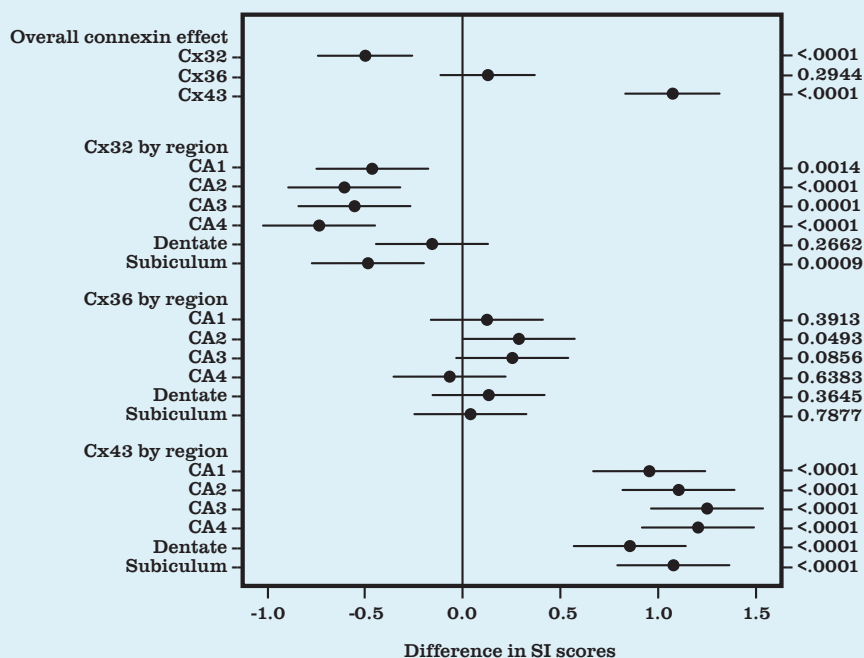


Fig 4. Différence entre le pourcentage de cellules positives (PP) pour chaque connexine entre tissu épileptique et non épileptique. Une différence positive est mise en évidence dans le groupe avec sclérose mésiotemporale par rapport au groupe contrôle.

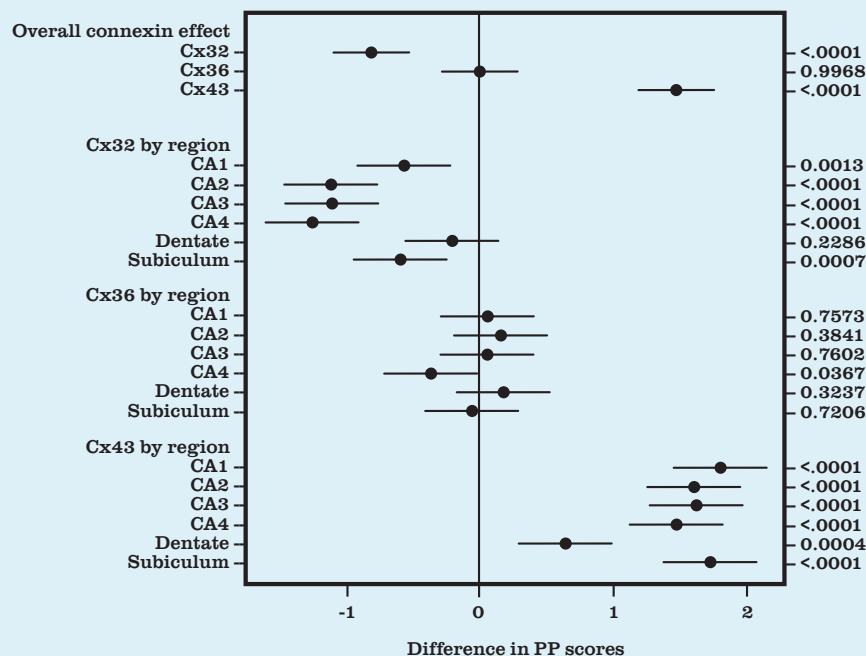
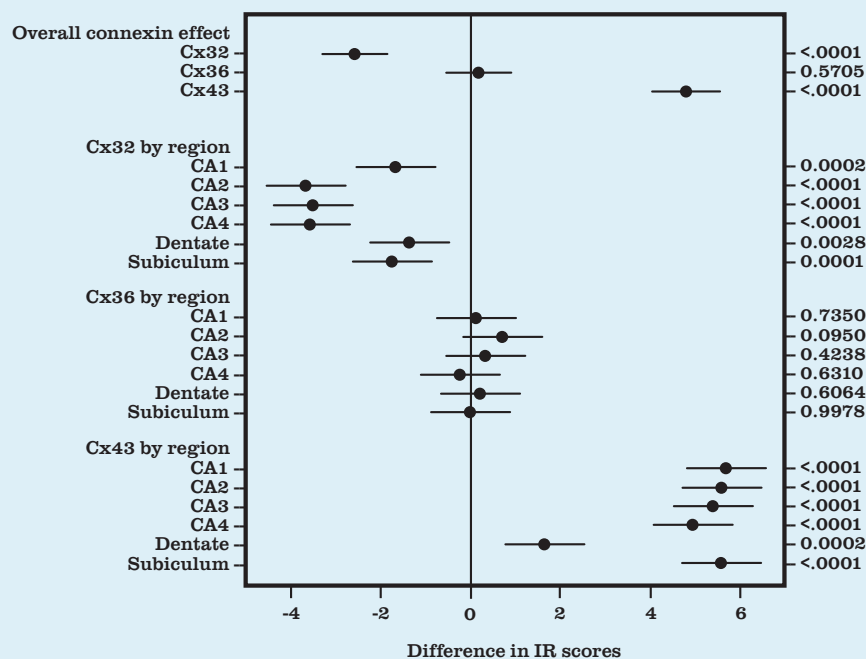


Fig 5. Différence de l'index de réactivité (IR) pour chaque connexine entre tissu épileptique et non épileptique. Une différence positive est mise en évidence dans le groupe avec sclérose mésiotemporale par rapport au groupe contrôle.



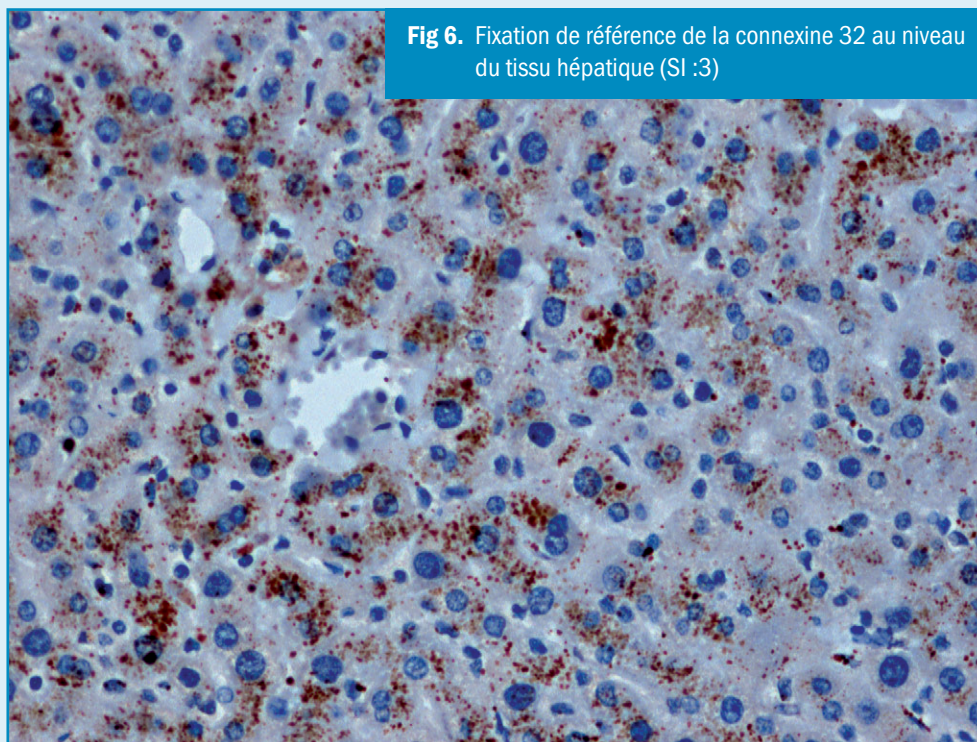


Fig 6. Fixation de référence de la connexine 32 au niveau du tissu hépatique (SI :3)



Fig 7 Expression de la connexine 32 au niveau des tissus non épileptiques (7,8) et épileptiques (9,10) à 50 et 200 d'agrandissement. Diminution statistiquement significative de l'expression de la connexine 32 au niveau des tissus épileptiques qui est majoritairement exprimée au niveau des neurones.

Fig 7

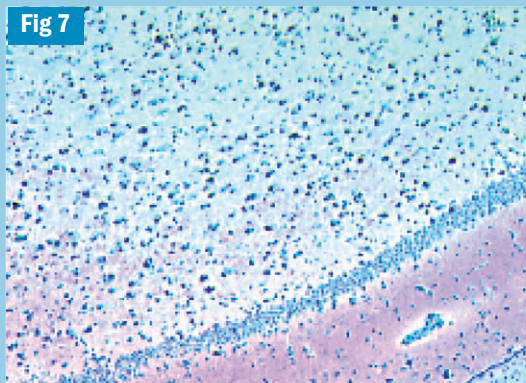


Fig 8

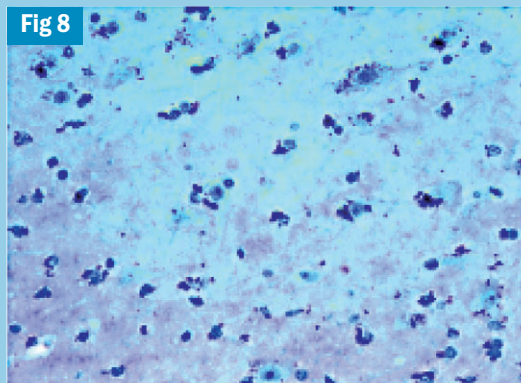


Fig 9

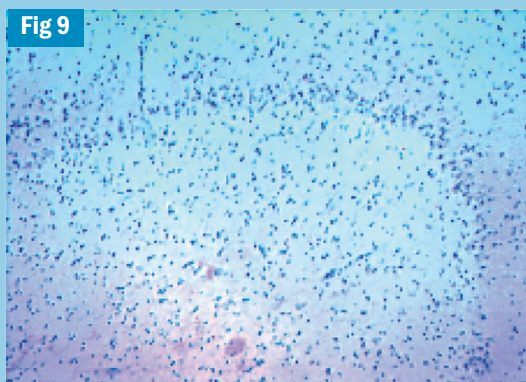


Fig 10

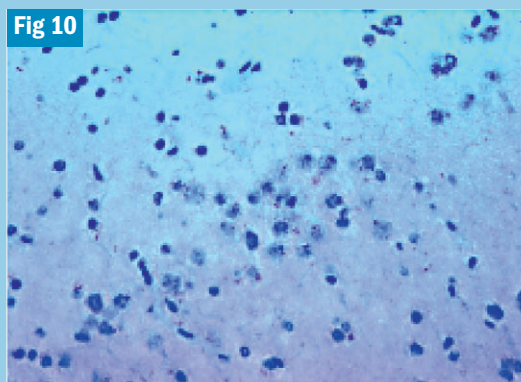


Fig 11. Fixation de référence de la connexine 36 au niveau du tissu hippocampique (SI :3)

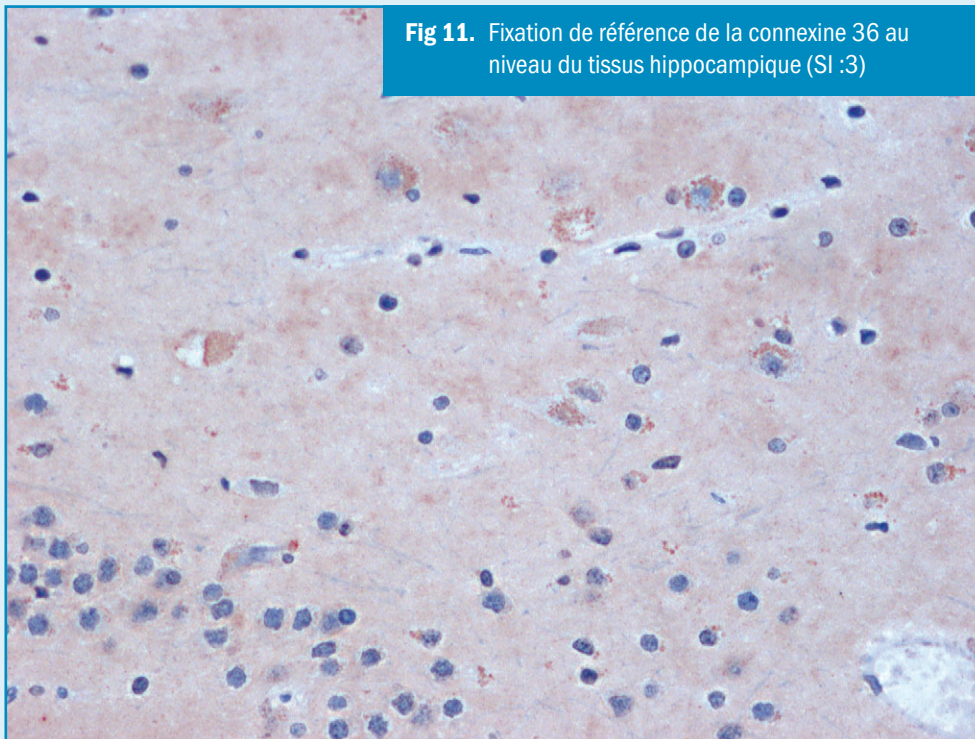


Fig 12 Expression de la connexine 36 au niveau des tissus non épileptiques et épileptiques respectivement. Pas de changement d'expression spécifiquement localisée au niveau des neurones.

Fig 12

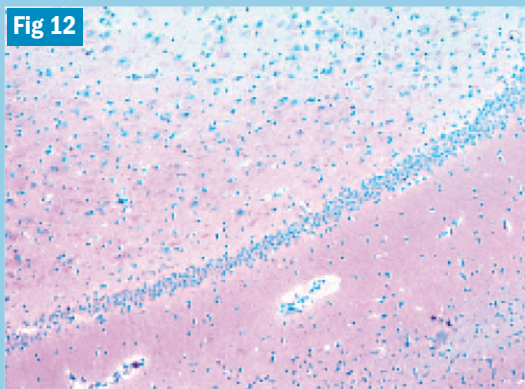


Fig 13

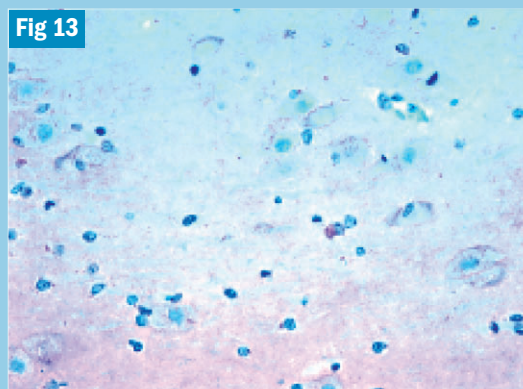


Fig 14

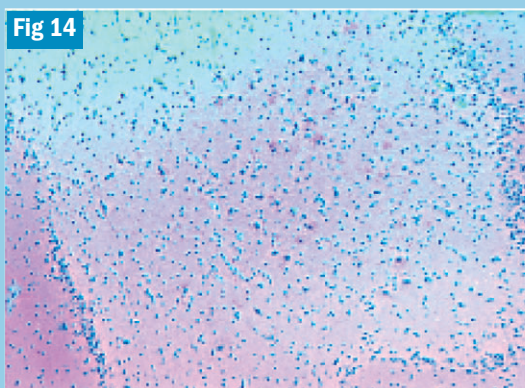
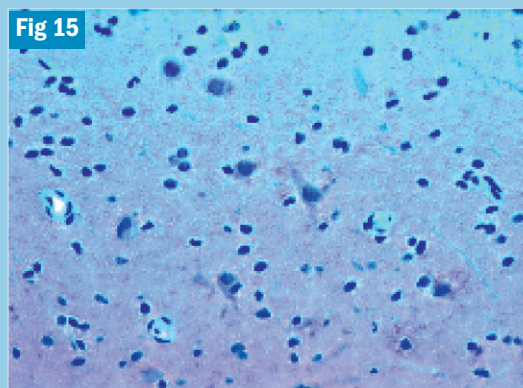


Fig 15



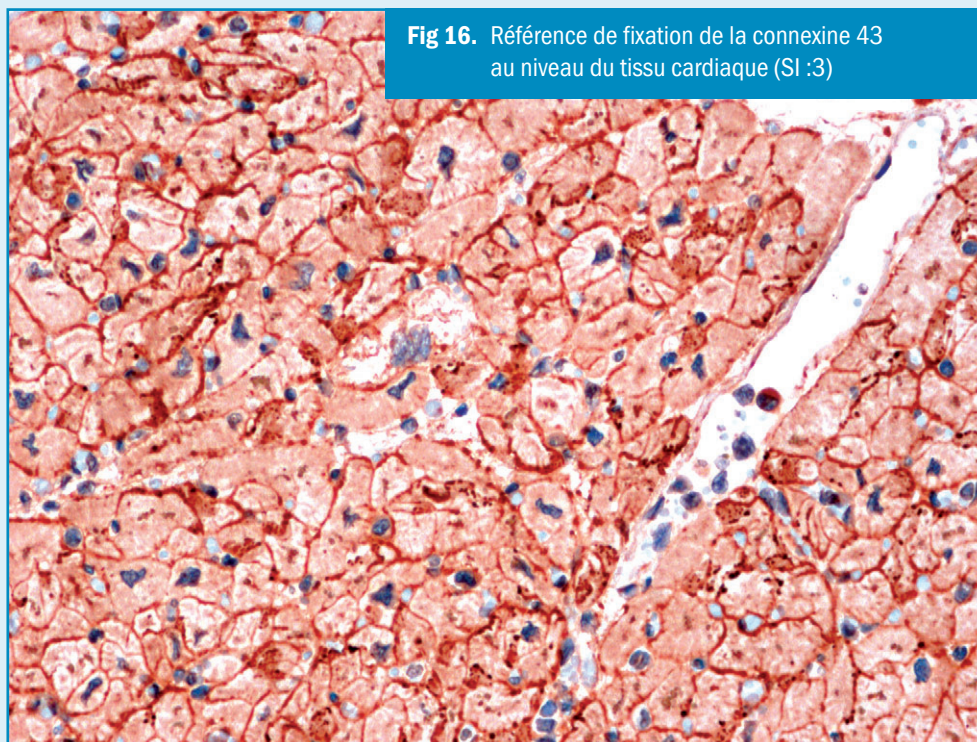
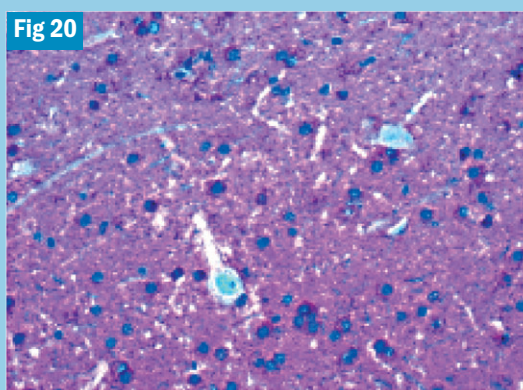
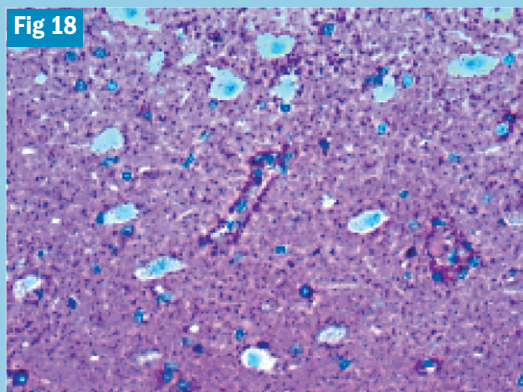
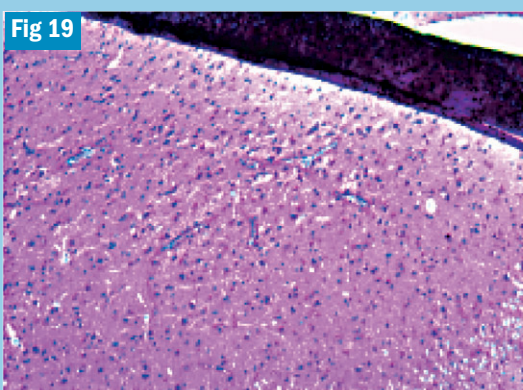
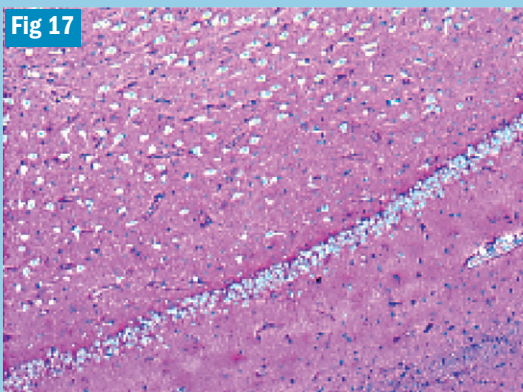


Fig 16. Référence de fixation de la connexine 43 au niveau du tissu cardiaque (SI :3)



Fig 17 Expression de la connexine 43 au niveau des tissus non épileptiques et épileptiques respectivement à un agrandissement de 50 et 200. L'expression de la connexine 43 est augmentée au niveau des tissus épileptiques.



4.3 Discussion



Nos résultats démontrent clairement qu'au sein de 47 échantillons de tissus hippocampiques humains prélevés chez des patients épileptiques, au cours de lobectomies curatives, l'expression immuno-histochemique de la connexine 43, de type glial, est plus élevée qu'au niveau de tissus contrôle prélevés chez des individus post-mortem. Ces résultats sont en accord avec ceux de Nauss et al qui dès 1991 démontrèrent un accroissement des concentrations en RNA messagers codant cette connexine dans le même type de spécimens chirurgicaux (Nauss CC et al, 1991). Nos données confirment en outre celles de Fonseca et al montrant aussi une synthèse accrue de cette connexine dans les tissus épileptiques humains mais à l'aide d'une série limitée de six patients (Fonseca CG et al, 2002). Comme nous l'avons rappelé, trois connexines sont exprimées dans l'hippocampe de l'homme : les connexines 32, 36 et 43. Nos travaux ne montrent pas de différences pour les deux premières ; seule la troisième, d'origine astrocytaire, est augmentée. Devons-nous interpréter nos résultats comme un reflet de la gliose réactionnelle (prolifération astrocytaire) présente au sein de nos échantillons ou comme une sur-expression de la molécule au sein de ces mêmes cellules gliales, ou encore les deux phénomènes associés ? Nos résultats ne permettent pas de répondre formellement à cette question sur base expérimentale. Cependant, le fait que l'intensité du marquage de la connexine 43 est le plus souvent plus élevée par cellule au sein du tissu épileptique que dans les contrôles post-mortem serait en faveur d'une synthèse cellulaire accrue. L'expérience utile pour trancher cette question eut été de réaliser des doubles marquages connexine 43 avec un marqueur glial différent, soit par exemple, le GFAP, qui aurait permis de mieux comptabiliser la gliose. C'est ce qu'ont réalisé Nauss et al sur une série réduite de patients, confirmant que l'accroissement de l'expression de la connexine était bien dû à une synthèse cellulaire probablement activée (Nauss CC et al, 1991). Lee et al. avait déjà montré que le couplage astrocytaire via les jonctions serrées était accru au niveau de cellules isolées à partir de tissu hyperexcitable si l'on en juge par leur plus grande rapidité de récupération de fluorescence après décoloration au laser, par la technique du FRAP (Fluorescent Recovery After Photobleach) (Lee SH et al, 1995). L'expression privilégiée de Cx43 déboucherait donc sur une communication intercellulaire entre astrocytes au niveau de ces foyers épileptogènes. Elle pourrait représenter une réorganisation fonctionnelle de l'hippocampe responsable d'une augmentation de l'excitabilité neuronale et par conséquent de l'apparition de crises d'épilepsie. Ces résultats nous font suggérer que les astrocytes jouent un rôle important dans la genèse et/ou la propagation des crises d'épilepsie.

Depuis des décennies, les astrocytes ne sont plus considérés comme de simples cellules de soutien mais comme de véritables partenaires des neurones dans l'activité cérébrale. Comme nous l'avons déjà cité ci-dessus, les astrocytes jouent un rôle tampon lors de l'augmentation du potassium et du glutamate dans l'espace extracellulaire qui peut apparaître au cours de l'activité neuronale. Ils expriment des récepteurs pour une large variété de transmetteurs et sont donc capables de recevoir des informations des neurones et vice versa (Kimelberg et al, 1988). Ils peuvent changer de forme en fonction du type de neurotransmetteurs et par là même modifier le volume extracellulaire et donc l'activité neuronale (Shao et al, 1994). Ils peuvent guider la migration des neurones au cours du développement et permettent de diriger la pousse axonale. Ils jouent également un rôle de nettoyage au cours de lésions cérébrales ayant entraîné une mort neuronale. Il existe dès lors une véritable collaboration au niveau moléculaire entre astrocytes et neurones permettant d'influencer l'excitabilité neuronale. Une hypertrophie astrogliale est retrouvée au niveau des zones de dégénérescence axonale et dendritiques ainsi qu'une prolifération au niveau des zones de mort neuronale. Les astrocytes ainsi activés voient l'expression de leurs protéines membranaires modifiées. Par exemple, ils expriment la Tenascine-C et la fibronectine alors que la protéine S100 est augmentée, toutes 3 pouvant favoriser la croissance axonale et dendritique (Niquet J et al, 1994). Ils peuvent également exprimer les protéases et les inhibiteurs de protéases, les cytokines ainsi que des facteurs neurotrophiques (Eddelston M et al, 1993). Cette notion d'astrocytes réactionnels avait déjà été décrite par Brotchi qui mentionnait que ces astrocytes avaient une activité élevée de toutes les oxydo-réductases (G-6-PDHase, GDHase, LDHase) et que leur présence au niveau cortical était corrélée avec des antécédents de crises d'épilepsie chez des patients ayant bénéficié d'une résection



tumorale (Brotchi J, 1972). Ce rôle bien défini des astrocytes dans la régulation de l'environnement extracellulaire et dans la synaptogenèse ainsi que l'implication d'un réseau astrogial dans la transmission d'informations à distance implique que l'apparition et la propagation d'une hyperactivité neuronale comme on peut le voir au cours de crises d'épilepsie pourrait provenir d'une fonction astrocytaire aberrante. Grisar et al ont démontré que la pompe à sodium au niveau des cellules gliales provenant de foyers épileptiques chez l'homme et chez l'animal avait une réactivité anormale aux modifications de concentration de potassium extracellulaire entraînant une perte de l'efficacité de leur rôle tampon et donc permettant une hyperexcitabilité neuronale prolongée (Grisar T et al, 1987). La régulation de la concentration du glutamate extracellulaire via les astrocytes est dépendant du cotransport de deux ions sodium pour un glutamate et la sortie de un ion K^+ et un OH^- (Barbour B et al, 1988, Bouvier M et al, 1992). L'accumulation de potassium extracellulaire au cours des crises d'épilepsie pourrait donc être responsable d'une augmentation prolongée du glutamate et donc de l'hyperexcitabilité neuronale. La création d'un syncytium interastrocytaire actif via la connexine 43 au niveau du tissu épileptique pourrait à la fois favoriser ou empêcher la propagation des crises épileptiques.

Dans un premier ordre d'idées, ce syncytium pourrait être simplement un phénomène réactionnel aux crises d'épilepsie à répétition, permettant d'augmenter le rôle tampon joué classiquement par les astrocytes. Il permettrait de faciliter la normalisation rapide de la concentration extracellulaire de potassium et du glutamate, classiquement élevée au cours des crises, et par conséquent l'arrêt de ces dernières. De plus, la normalisation du glutamate permettrait un arrêt de la cascade excitotoxique déclenchée par l'activation des récepteurs NMDA et AMPA et par conséquent jouerait un rôle de protection cellulaire. Il est intéressant de noter que Nakase a récemment démontré que la connexine 43 était augmentée au niveau des zones de pénombres cérébrales chez des patients décédés d'un accident vasculaire. A ce niveau, les neurones étaient parfaitement conservés ce qui laisse à penser que l'augmentation des communications électrotoniques via la connexine 43 au niveau des astrocytes pourraient jouer un rôle de protection neuronale au cours des phénomènes hypoxiques (Nakase T et al, 2006). Cette donnée est très intéressante et suggérerait que la perte neuronale sélective au niveau des régions de l'hippocampe observée dans la sclérose hippocampique pourrait être en relation directe avec le degré d'expression de la connexine 43 au niveau des différentes régions de l'hippocampe, si on accepte l'hypothèse que l'origine de cette maladie est en relation avec la survenue d'événements hypoxiques au cours de la période périnatale ou au cours des crises d'épilepsie répétées. Nous avons vu plus haut que la même réflexion peut se faire en ce qui concerne à la fois l'expression des récepteurs à NMDA et des protéines tampons telles que la calbindine et la parvalbumine.

Nous n'avons pas trouvé de grande variation régionale dans l'expression de la connexine 43 au niveau de l'hippocampe de patients épileptiques. Nous avons seulement observé une expression relativement plus faible au niveau du gyrus denté sans toutefois pouvoir tirer des conclusions sur ce résultat. Toutefois, il n'y avait pas à notre sens, même si cela n'a pas été étudié spécifiquement, une perte neuronale plus importante au niveau du gyrus denté par rapport aux autres régions. Cette observation mérite toutefois notre attention et il conviendra dans une étude ultérieure d'étudier spécifiquement le rapport entre l'expression de la connexine 43 et le degré de sclérose hippocampique de manière à établir si une expression différente de la connexine 43 au niveau des différentes régions de l'hippocampe pourrait expliquer la réorganisation architecturale de l'hippocampe dans la sclérose hippocampique.

Une autre perspective que celle évoquée plus haut serait de dire que la présence d'un syncytium interastrocytaire activé favoriserait la genèse et ou la propagation de l'activité épileptique. En effet nous savons qu'un excès de glutamate est libéré dans l'espace extracellulaire au cours des crises par des neurones hyperactifs ou en mort cellulaire. Cet excès pourrait initier un afflux important de calcium au niveau des astrocytes (Cornell-Bell et al, 1990). On peut donc imaginer que cet afflux de calcium pourrait être propagé via la connexine 43 à travers ce syncytium astrocytaire vers les neurones résiduels et séparés les uns des autres par de la gliose (Fonseca CG et al, 2002, Traub RD et al, 2004, Vigmond EJ et al, 1997). Cette activation à distance se ferait de manière synchrone expliquant donc que la décharge

de quelques neurones même distants pourrait être responsable de crise d'épilepsie. Plus récemment, Tian a montré que les astrocytes pourraient indépendamment des neurones, libérer du glutamate favorisant dès lors l'apparition des PDS qui précèdent classiquement la décharge neuronale au cours des crises (Tian GF et al, 2005). Il est donc possible que les astrocytes jouent un rôle dans la physiopathologie de l'épilepsie et qu'ils pourraient le faire sous forme d'un syncytium fonctionnel.



Tous ces exemples montrent qu'un même phénomène pourrait être responsable de mécanismes physiopathologiques différents qui peuvent se compléter ou s'opposer.

Il convient donc d'aborder la physiopathologie des crises non pas comme si elle était liée à une seule anomalie moléculaire au niveau neuronal et/ou astrocytaire mais plutôt à une cascade d'événements impliquant à la fois les neurones et les astrocytes aboutissant finalement à un état d'hyperexcitabilité des neurones corticaux (Grisar et al, 1999).

Les jonctions communicantes ont été mises en évidence entre des neurones localisés au niveau de zones propices au développement de crises d'épilepsie comme par exemple la région CA3 (Dudek FE et al, 1983, 1986, 1998, 1999, Gutnik MJ et al, 1981, Rayport SG et al, 1981, Traub RD et al, 1981, 2001, 2002, 2004). On a décrit également que les convulsivants pouvaient augmenter le degré de communication intercellulaire entre neurones via les jcs (Rayport SG et al, 1981). Nous avons déjà mentionné que l'analyse par microscope électronique à balayage de tissu cérébral provenant de patients souffrant d'une encéphalopathie spongiforme montre que les membranes neuronales sont fusionnées avec un nombre élevé de jcs. Ceci suggère que les crises d'épilepsie fréquentes dont sont victimes ces patients pourraient être liées à cette augmentation de communication entre neurones. Une augmentation des communications interneuronales via les jcs pourrait donc être un autre mécanisme physiopathologique responsable des crises d'épilepsie. Nous avons vu plus haut que la Cx32 est principalement exprimée par les neurones et les oligodendrocytes. Dans notre étude, comme pour la connexine 43, nous n'avons pas réalisé de double marquage permettant de définir quel type cellulaire exprime de manière prédominante la Cx 32. Nous avons toutefois porté principalement notre analyse sur le stratum pyramidale où se trouve en grande majorité des cellules neuronales. L'expression de la connexine 32 est statistiquement diminuée au niveau des tissus épileptiques et ceci dans toutes les régions de l'hippocampe sauf au niveau du gyrus denté où elle est relativement conservée. Ce résultat pourrait suggérer que les crises méiotemporales ne seraient pas liées à l'augmentation de la communication interneuronale via les jonctions communicantes. Toutefois une étude sur des souris déficientes pour le gène exprimant Cx32 a montré que ces dernières avaient non seulement des troubles de la myélinisation mais également une hyperexcitabilité neuronale intrinsèque causé par un déficit en transmission synaptique inhibitrice. Il est donc primordial de définir le type cellulaire exprimant de manière prédominante la connexine 32 afin de nous permettre d'approfondir plus avant ce résultat. La relative préservation de la connexine 32 au niveau du gyrus denté dans notre étude est intéressante puisque Oguro et al ont observé une augmentation de l'expression de la connexine 32 et de la connexine 36 au niveau de CA1 après une période d'hypoxie prolongée chez la souris et que cette expression était surtout mise en évidence au niveau des interneurons GABA, qui comme nous le savons sont relativement préservés au cours de phénomène ischémique ou dans la sclérose hippocampique (Oguro K et al, 2001). Ce résultat suggère donc que la connexine 32 pourrait conférer à certains types neuronaux, une relative résistance aux phénomènes ischémiques et pourrait suggérer qu'une distribution inégale de leur expression au niveau des différentes régions de l'hippocampe serait un des mécanismes responsables de la différence de préservation cellulaire mise en évidence dans la sclérose hippocampique. Notre étude n'a pas permis de répondre à cette question mais nous pensons qu'une étude plus spécifique en utilisant des méthodes quantitatives devrait réalisée de manière à clarifier cette hypothèse.

La connexine 36 semble être exclusivement exprimée par des neurones et plus spécifiquement des interneurons. Parmi ceux-ci, il semble que les interneurons GABAergiques soient majoritaires. (Corsellis J et al, 1983, Sohl G et al, 1998). La plus

importante concentration de cette Cx se retrouve au niveau de la rétine, du bulbe olfactif et de l'hippocampe, et plus particulièrement au niveau des régions CA3 et CA4. L'évidence de son implication dans le déterminisme des manifestations comitiales est sans cesse plus solide:

- 1) La présence de Cx36 est nécessaire à la genèse des oscillations à fréquence gamma (30-80Hz). Les *very fast neuronal oscillations* (VFO 140-200 Hz) ont été décrites comme précédant le début de la crise d'épilepsie que ce soit au niveau de modèles expérimentaux mais également en électroencéphalographie humaine.
- 2) La présence de jcs entre axones de neurones pyramidaux est nécessaire à la genèse de ces VFO (Buhl EH et al, 1998). Il se pourrait que ces jcs soient formées principalement par Cx36 (Burton C, 1988).
- 3) Fujimara-Tsukamoto a démontré récemment que des neurones GABAergiques transmettaient des signaux excitateurs et joueraient un rôle important dans la génération des rythmes de synchronisation dans le foyer épileptique (Fujimara-Tsukamoto et al, 2003).
- 4) Chez les souris dépourvues du gène de la Cx36, on ne retrouve aucune activité électrique entre interneurons ce qui laisse à penser et confirme que la communication entre interneurons se fait via la Cx 36 (Condorelli DF et al, 1998).

Notre étude montre qu'il n'y a pas de changement significatif de l'expression de la Cx36 au niveau des tissus épileptiques et non épileptiques. Toutefois, l'expression de cette connexine était relativement plus élevée au niveau de CA2, suggérant un possible rôle protecteur au niveau cellulaire. Le résultat de notre étude suggère également que la préservation de la communication interneuronale via la Cx 36 serait nécessaire dans le développement des crises. Nous supposons également que la connexine 36 est principalement exprimée par les interneurons GABA qui comme nous l'avons déjà décrit sont relativement préservés dans la sclérose mésiotemporale. Nous n'avons pas fait de double marquage ce qui empêche de définir clairement cette hypothèse. Il serait donc intéressant non seulement de définir le type cellulaire exprimant de manière prédominante la Cx 36, mais également, comme déjà suggéré plus haut d'étudier plus spécifiquement sa distribution par rapport au degré de sclérose.

4.3 Conclusion

Ces résultats montrent que l'augmentation de la communication entre les astrocytes et non entre neurones via la connexine 43 pourrait être un mécanisme important dans la genèse et la propagation des crises. La préservation de la communication entre interneurons via la connexine 36 semble également être importante dans la synchronisation de l'activité épileptique. La dégénérescence neuronale sélective au niveau des différentes régions de l'hippocampe pourrait être mise en relation avec un degré d'expression différent des connexines 32, 36 et 43 au niveau des régions de l'hippocampe.

CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

La physiopathologie des crises d'épilepsie reste à ce jour peu connue. Par l'étude de l'expression des connexines au niveau de tissu hippocampique épileptique, nous avons montré une augmentation de la connexine 43 suggérant que non seulement les jonctions communicantes joueraient un rôle dans la genèse et/ou la propagation du signal épileptique mais également que ce phénomène se ferait à point de départ des astrocytes. La dégénérescence sélective des neurones au niveau des différentes régions de l'hippocampe mise en évidence dans la sclérose hippocampique pourrait être en relation avec l'expression préférentielle des connexines 32, 36 et 43 au niveau de certaines régions leur conférant un rôle potentiel de protection neuronale. Il nous semble donc important de trancher cette question en étudiant ce problème par des techniques quantitatives comme l'immunofluorescence sur tissu frais. Nous avons déjà mentionné que Tian a montré que les astrocytes pouvaient libérer du glutamate et que cette libération était responsable des PDS précédant la décharge des neurones lors des crises. On pourrait donc imaginer que si cette libération de glutamate était favorisée par un véritable réseau astrocytaire à partir des connexines 43, le blocage de celles-ci que ce soit dans un modèle in vitro ou in vivo pourrait empêcher la survenue des PDS et donc l'apparition des crises. Cette voie de recherche permettrait, si elle donnait des résultats positifs, d'orienter celle-ci vers l'élaboration de nouvelles molécules spécifiquement dirigées vers le blocage des connexines, avec l'avantage de limiter les effets secondaires des médicaments actuelles.

Le traitement chirurgical des crises réfractaires au traitement médical est de mieux en mieux accepté et est efficace. L'étude de l'efficacité à long terme du traitement chirurgical de l'épilepsie que nous avons réalisé sur 399 patients confirme qu'il s'agit d'un traitement avec une morbidité faible et dont les résultats restent stables au cours du temps. L'efficacité du traitement chirurgical sera d'autant meilleure que la localisation du foyer épileptique est bien codifiée et connue, ce qui permet la résection totale du foyer épileptogène. Ceci est d'autant plus important dans les épilepsies extratemporales car souvent à ce niveau la chirurgie d'exérèse est limitée par la présence de zone fonctionnelle. En cela l'apport de technologie comme la RMN de l'encéphale, du PET, du SPECT scanner ainsi que du SISCOM est d'une importance primordiale. Dans le cadre de la chirurgie des épilepsies non lésionnelles au niveau des zones fonctionnelles, nous pensons que l'utilisation de MEG dans la définition préopératoire du foyer épileptique et de la topographie fonctionnelle du cortex sensitivomoteur a une place unique dans cette indication et pourrait à terme remplacer le monitoring invasif. Il s'agit là d'une voie de recherche à explorer.

Malgré l'amélioration de la prise en charge des patients épileptiques, il reste d'importants progrès à réaliser dans la compréhension de cette maladie au niveau cellulaire, compréhension qui pourrait aboutir à l'arrivée de nouveaux traitements plus spécifiques et plus efficaces.

Long-term outcome of epilepsy surgery among 399 patients with nonlesional seizure foci including mesial temporal lobe sclerosis

AARON A. COHEN-GADOL, M.D., BRIAN G. WILHELMI, B.S., FREDERIC COLLIGNON, M.D., J. BRADLEY WHITE, M.D., JEFFREY W. BRITTON, M.D., DENISE M. CAMBIER, M.D., TERESA J. H. CHRISTIANSON, B.S., W. RICHARD MARSH, M.D., FREDRIC B. MEYER, M.D., AND GREGORY D. CASCINO, M.D.

Departments of Neurologic Surgery, Neurology, and Health Sciences Research, Mayo Clinic and Mayo Foundation, Rochester, Minnesota

Object. The authors reviewed the long-term outcome of focal resection in a large group of patients who had intractable partial nonlesional epilepsy, including mesial temporal lobe sclerosis (MTS), and who were treated consecutively at a single institution. The goal of this study was to evaluate the long-term efficacy of epilepsy surgery and the preoperative factors associated with seizure outcome.

Methods. This retrospective analysis included 399 consecutive patients who underwent epilepsy surgery at Mayo Clinic in Rochester, Minnesota, between 1988 and 1996. The mean age of the patients at surgery was 32 ± 12 years (range 3–69 years), and the mean age at seizure onset was 12 ± 11 years (range 0–55 years). There were 214 female (54%) and 185 male (46%) patients. The mean duration of epilepsy was 20 ± 12 years (range 1–56 years). The preceding values are given as the mean $\pm$ standard deviation.

Of the 399 patients, 237 (59%) had a history of complex partial seizures, 119 (30%) had generalized seizures, 26 (6%) had simple partial seizures, and 17 (4%) had experienced a combination of these. Preoperative evaluation included a routine and video-electroencephalography recordings, magnetic resonance imaging of the head according to the seizure protocol, neuropsychological testing, and a sodium amobarbital study. Patients with an undefined epileptogenic focus and discordant preoperative studies underwent an intracranial study. The mean duration of follow up was 6.2 ± 4.5 years (range 0.6–15.7 years). Seizure outcome was categorized based on the modified Engel classification. Time-to-event analysis was performed using Kaplan–Meier curves and Cox regression models to evaluate the risk factors associated with outcomes.

Among these patients, 372 (93%) underwent temporal and 27 (7%) had extratemporal resection of their epileptogenic focus. Histopathological examination of the resected specimens revealed MTS in 113 patients (28%), gliosis in 237 (59%), and normal findings in 49 (12%). Based on the Kaplan–Meier analysis, the probability of an Engel Class I outcome (seizure free, auras, or seizures related only to medication withdrawal) for the overall patient group was 81% (95% confidence interval [CI] 77–85%) at 6 months, 78% (CI 74–82%) at 1 year, 76% (CI 72–80%) at 2 years, 74% (CI 69–78%) at 5 years, and 72% (CI 67–77%) at 10 years postoperatively. The rate of Class I outcomes remained 72% for 73 patients with more than 10 years of follow up. If a patient was in Class I at 1 year postoperatively, the probability of seizure remission at 10 years postoperatively was 92% (95% CI 89–96%); almost all seizures occurred during the 1st year after surgery. Factors predictive of poor outcome from surgery were normal pathological findings in resected tissue ($p = 0.038$), male sex ($p = 0.035$), previous surgery ($p < 0.001$), and an extratemporal origin of seizures ($p < 0.001$).

Conclusions. The response to epilepsy surgery during the 1st follow-up year is a reliable indicator of the long-term Engel Class I postoperative outcome. This finding may have important implications for patient counseling and postoperative discontinuation of anticonvulsant medications.

KEY WORDS • epilepsy • epilepsy surgery • gliosis • mesial temporal lobe sclerosis • long-term outcome

A RECENT randomized controlled study of outcome after epilepsy surgery has clearly demonstrated the efficacy of surgery compared with medical therapy in the treatment of patients with mesial temporal lobe epi-

lepsy.⁹⁸ In that study of 80 patients, 58% of those in the surgical group and 8% of those in the medical group attained freedom from seizures in the 1st postoperative year. Other retrospective studies have also demonstrated the efficacy of epilepsy surgery in providing freedom from seizures (in ~ 50–70% of the patients in most contemporary series).^{17–19, 28,86}

Evaluation of long-term surgical outcomes is important because nonlesional epilepsy is a chronic condition and surgical treatment may have irreversible side effects.⁹¹ Two years is considered the minimum follow-up period necessary to report the postoperative seizure results with some

Abbreviations used in this paper: AED = antiepileptic drug; ATL = anterior temporal lobectomy; CI = confidence interval; EEG = electroencephalography; MR = magnetic resonance; MTS = mesial temporal lobe sclerosis; SD = standard deviation; SISCOM = subtracted ictal–interictal SPECT coregistered to MR imaging; SPECT = single-photon emission computerized tomography.

TABLE 1

Summary of clinical characteristics and risk factors in 399 patients who underwent surgery for epilepsy*

Risk Factor	Sex†		
	Female	Male	Total
mean age at op (yrs)	33.0 ± 11.87	31.5 ± 11.73	32.3 ± 11.82
mean age at seizure onset (yrs)	12.5 ± 11.48	11.6 ± 10.90	12.1 ± 11.21
mean duration of epilepsy (yrs)	20.4 ± 12.23	19.8 ± 11.86	20.1 ± 12.05
mean follow-up duration (yrs)	6.2 ± 4.22	6.1 ± 4.75	6.2 ± 4.47
pathological category (%)			
MTS	58 (27.1)	55 (29.7)	113 (28.3)
gliosis	134 (62.6)	103 (55.7)	237 (59.4)
normal	22 (10.3)	27 (14.6)	49 (12.3)
complex partial seizures (%)	136 (63.6)	101 (54.6)	237 (59.4)
secondary generalization (%)	63 (29.4)	56 (30.3)	119 (29.8)
simple partial seizures (%)	17 (7.9)	9 (4.9)	26 (6.6)
history of febrile seizures (%)	42 (19.6)	43 (23.2)	85 (21.3)
history of status epilepticus (%)	24 (11.2)	19 (10.3)	43 (10.8)
family history of seizures (%)	17 (7.9)	19 (10.3)	36 (9)
history of trauma (%)	24 (11.2)	24 (13)	48 (12)
perinatal difficulties (%)	10 (4.7)	8 (4.3)	18 (4.5)
history of surgery (%)	14 (6.5)	13 (7.0)	27 (6.8)
location of resection (%)			
extratemporal	12 (5.6)	15 (8.1)	27 (6.8)
temporal	202 (94.4)	170 (91.9)	372 (93.2)

* The values for the first four risk factors are given as the mean ± SD.

† There were 214 female and 185 male patients in the series.

certainly and to make predictions regarding long-term outcome.^{18,20} The limitations of the previous reports are that the duration of the follow-up period varies considerably (typically a short-term follow up, 1–2 years), a heterogeneous group of pathological entities is included, and the operative techniques often have changed over time because of the participation of different surgeons. These factors prevent a meaningful comparison of the long-term outcomes after surgery.^{30,31,49,54,84,86,105}

An analysis of long-term outcome in a large group of patients with epilepsy who have undergone similar preoperative diagnostic studies and relatively uniform surgical procedures at one institution may provide insight into the factors associated with improved postoperative outcomes. The lack of such data has hampered patient counseling, long-term management and rehabilitation, and the understanding of possible long-term mechanisms of seizure recurrence. This information may also be important in decision making about discontinuation of anticonvulsant medications postoperatively. We therefore reviewed our long-term experience with surgical treatment of medically intractable epilepsy caused by nonlesional pathological conditions, including MTS.

Clinical Material and Methods

We retrospectively reviewed the medical records of 399

A. A. Cohen-Gadol, et al.

consecutive patients who underwent epilepsy surgery at Mayo Clinic in Rochester, Minnesota, between July 1988 and June 1996. These patients had received a histopathologically confirmed diagnosis of MTS, gliosis, or normal brain tissue, based on a review of the resected tissue by a neuropathologist who specialized in reading specimens obtained at epilepsy surgery. We chose to study this cohort of patients because they had undergone a relatively uniform preoperative evaluation, and because the surgical techniques at Mayo have remained mostly unchanged since 1988. Furthermore, we selected patients in whom surgery had been performed before 1996 to allow for a reasonable follow-up duration.

Patient Characteristics

The mean age of the patients at surgery and at seizure onset was 32 ± 12 years (range 3–69 years) and 12 ± 11 years (range 0–55 years), respectively. There were 214 female (54%) and 185 male (46%) patients. The mean duration of epilepsy was 20 ± 12 years (range 1–56 years). Of our patients, 237 (59%) had a history of complex partial seizures, 119 (30%) had experienced generalized seizures, 26 (6%) had a history of simple partial seizures, and 17 (4%) had experienced a combination of these. Eighty-five patients (21%) had a history of febrile seizures before the age of 4 years; 43 (11%) had experienced at least one episode of status epilepticus before surgery. The clinical characteristics of these patients are summarized in Table 1. The mean duration of follow up was 6.2 ± 4.5 years (range 0.6–15.7 years). Twenty-seven patients (7%) had a history of epilepsy surgery. (The foregoing values are given as the mean ± SD.)

Preoperative Evaluation

Candidacy for surgery was determined after a comprehensive presurgical evaluation, including a patient history and physical examination, inpatient video-EEG monitoring, neuropsychological evaluation,⁹² ophthalmological assessment (visual field test), and MR imaging. Ictal video-EEG was also routinely used to confirm the location of ictal onset.^{9,11–13}

Neuroimaging Modalities Used

All patients underwent preoperative MR imaging studies. High-resolution (1.5-tesla) MR imaging performed according to a protocol specifically developed for patients with epilepsy³⁵ was used after 1995, and it has allowed a more detailed assessment of subtle mass lesions or malformations of cortical development. The MR imaging protocol for epilepsy comprises the following sequences: sagittal T₁-weighted imaging, coronal three-dimensional T₁-weighted volumetric imaging, coronal fluid-attenuated inversion-recovery, and axial double spin echo imaging studies.⁹⁷ The MR imaging studies obtained in the patients in whom MTS was diagnosed revealed hippocampal atrophy and increased T₂-weighted signal change.^{35,36} Patients with a pathological diagnosis of gliosis or normal brain tissue often had no positive findings or hyperintense signal changes on fluid-attenuated inversion-recovery and T₂-weighted MR imaging sequences. Intracarotid amobarbital (Wada) testing was performed in patients in whom language dominance was un-

Long-term outcome of epilepsy surgery

certain and in those considered to be at risk for a postoperative amnesic syndrome.

We obtained SPECT scans, positron emission tomography, computer-aided SISCOM,^{57,59} and functional MR imaging studies in selected cases. The SISCOM modality has proven to be a useful tool in the localization of the epileptogenic zone.^{58,60} Patients with nonlesional extratemporal epilepsy were admitted to the epilepsy monitoring unit for ictal EEG recordings and an ictal–interictal subtraction SPECT scan for SISCOM imaging as part of their preoperative evaluation. For the SISCOM images, cerebral pixels with an ictal–interictal intensity difference of more than two SDs above zero were selected and then coregistered with MR imaging.

Surgical Procedure and Postoperative Evaluation

Patients with MTS underwent a standard ATL and amygdalohippocampectomy.⁸⁵ For dominant and nondominant temporal lobe resections, 3.5 to 4 cm and 4 to 5 cm of the lateral temporal lobe cortex were removed, respectively. Intraoperative electrocorticography guided the extent of cortical resection in most cases. The hippocampus was then excised microsurgically with the aid of an operating microscope, to the level of the tectal plate. Patients with coexisting lesions (such as tumors) and hippocampal sclerosis (dual pathology) were coded as harboring a lesion and were excluded from this analysis.

Patients with an undefined structural abnormality on neuroimages or a defined abnormality but nonconcordant preoperative studies underwent two craniotomies. During the first craniotomy (intracranial study), electrodes (grids or strips) were implanted on the cortical surface, or depth electrodes were inserted into the presumably epileptogenic regions. After this operation, the patients returned to the epilepsy monitoring unit and underwent video-EEG monitoring (range 3 days–3 weeks). The implanted electrodes allowed direct cortical electrophysiological recording to delineate the epileptogenic zone accurately and map the functional cortex in the vicinity of the seizure focus. In patients with multiple ictal seizure foci on intraictal recordings, amygdalohippocampectomy with or without focal cortical resection was considered only when the habitual seizures could be demonstrated to originate from one temporal lobe and/or cortical region and to account for at least 90% of the recorded seizures.

During a second surgery, after reopening of the previous craniotomy, the electrodes were removed and the epileptogenic focus was resected. Electrically epileptogenic cortical regions with ictal and interictal activity were resected if these regions did not overlap with the functional cortex. Awake cortical mapping was used in two more recently treated patients whose epileptogenic focus overlapped with the functional cortex. Awake cortical mapping facilitated and maximized cortical excision under direct neurological monitoring, and has the potential to minimize morbidity. Before surgical intervention was considered, these patients' clinical features were discussed in detail at a multidisciplinary epilepsy surgery conference.

Postoperative evaluation included a CT scan of the head obtained on the 1st day postsurgery, an MR image of the head and neuropsychological evaluation at 3 months, and awake and sleep EEG performed during the 1st week, at 3

months, and at 1 year after the operation. Subsequent recurrent seizures were aggressively treated with AEDs. Some patients were offered the choice to taper their medication after at least 2 years of freedom from seizures postsurgery. The protocol for tapering AEDs was individualized depending on the patient, and typically lasted 6 to 25 months. In patients who were treated with multiple AEDs, the different medications were discontinued sequentially. Some patients discontinued their AEDs without a physician's supervision.

Data Collection

We abstracted the following data from the patients' medical records: age at surgery, sex, age at onset of epilepsy, epilepsy risk factors (that is, febrile seizures, encephalitis, and so on), preoperative seizure symptomatology, video-EEG monitoring data, site of resection, pathological diagnosis of the resected specimen, duration of follow up, seizure status of the patient at follow-up evaluation, and complications related to surgery. If a patient suffered from seizures at the last follow-up examination, we collected data regarding the date of seizure recurrence after surgery to allow a time-to-event analysis based on Engel seizure outcome classification. We excluded patients who harbored structural lesions, including neoplastic, vascular, and infectious masses.

Based on the histopathological findings, we assigned the surgical specimens to one of three groups, as follows: 1) MTS (evidence of neuronal loss and gliosis in hippocampal subfields, especially in cornu ammonis 1, sparing cornu ammonis 2); 2) normal brain tissue; or 3) gliosis. Normal brain tissue was defined as a specimen with no significant pathological changes, but included mild gliosis. Mild gliosis was acceptable in the so-called normal group because long-term implantation of intracranial electrodes may cause a foreign body reaction and resultant mild gliosis in the adjacent cortex that are unrelated to the underlying pathological substrate. Patients in whom malformations of cortical development were found on the histopathological examination of their resected specimen were excluded.

Outcome Evaluation

Patients were followed with visits to the clinic at 3, 6, and 12 months after surgery, and yearly thereafter. Follow-up information was obtained from review of the clinic notes prepared by one of the participating epileptologists and from a telephone call made by an observer blinded to the preoperative diagnosis. A family member was often consulted to assure a correct seizure diary. Fourteen patients in whom no follow-up data were available were excluded from the analysis.

"Neighborhood seizures" that occurred within 1 week of surgery were considered of questionable importance in prediction of the final outcome and, therefore, were not included in this analysis.⁶¹ The final long-term outcome was evaluated using the modified seizure classification of Engel, et al.,¹⁹ as follows: Engel Class I, patients were seizure free or had only nondisabling, simple partial seizures, or they had some disabling seizures after surgery but had been free of disabling seizures for at least 2 years, and generalized convulsions occurred only after withdrawal of AEDs; Class II, rare seizures (> 85% reduction); Class III, greater than 50% reduction in seizure frequency; and Class IV, no meaningful

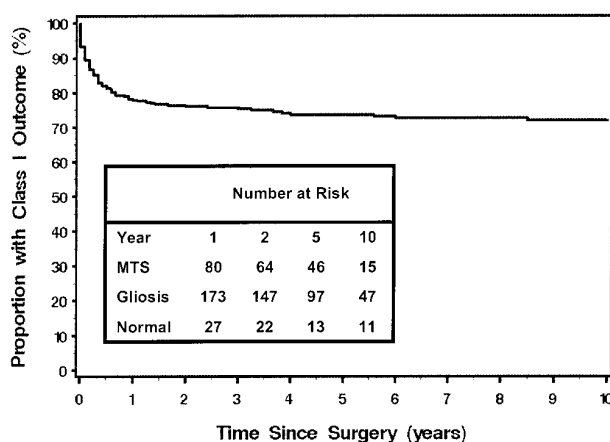


FIG. 1. Kaplan-Meier curve showing the proportion of patients in Engel Class I outcome with time. The inset table presents the number of patients at risk in the three different pathological categories at 1, 2, 5, and 10 years postoperatively.

reduction in seizure frequency. Patients were divided into two groups: Engel Class I and Engel Classes II to IV. This is the most commonly used grading system for evaluation of seizure outcome among postsurgical patients. Although studies have demonstrated that improvement in quality of life can be achieved if the seizure frequency has declined, most improvement has been documented among patients who are completely seizure free.^{43,101} Our study was approved by the Mayo Clinic's Institutional Review Board, and patients gave consent regarding their participation.

Statistical Analysis

The duration of follow up for these patients is likely to vary greatly (from months to years), and therefore time-to-event methods were used to relate the various risk factors to the endurance of Class I outcome after surgery. Participants were censored at the time of their last follow-up evaluation or death. Kaplan-Meier methods were therefore used to estimate the probability of remaining in Class I as a function of time. The log-rank test was used to assess whether the Kaplan-Meier curves differed between subgroups of patients defined by the selected clinical criteria. We reported seizure recurrence by obtaining survival estimates at 1, 2, 5, and 10 years postsurgery. Cox proportional hazard models were used to estimate hazard ratios and 95% CIs for each risk factor of interest.

Results

Overall Outcome

The majority of seizure recurrences took place during the 1st year after surgery (Fig. 1). Overall, 280 of 399 patients were seizure free at 1 year. The number of patients in each Engel class is summarized in Table 2. The probability of remaining in Class I was 81% (95% CI 77–85%) at 6 months, 78% (CI 74–82%) at 1 year, 76% (CI 72–80%) at 2 years, 74% (CI 69–78%) at 5 years, and 72% (CI 67–77%) at 10 years postoperatively. The rate of Class I outcome remained 72% for the 73 patients with more than 10 years of follow

A. A. Cohen-Gadol, et al.

TABLE 2
Outcome of epilepsy surgery based on Engel classification in 399 patients

Engel Class	Sex (%)		Total (%)
	Female	Male	
I	168 (78.5)	130 (70.3)	298 (74.7)
II	18 (8.4)	16 (8.6)	34 (8.5)
III	14 (6.5)	19 (10.3)	33 (8.3)
IV	14 (6.5)	20 (10.8)	34 (8.5)

up. If a patient was in Class I at 1 year postoperatively, the probability of remaining in this Engel class at 10 years postoperatively was 92% (95% CI 89–96%). For patients who attained freedom from seizures for at least 1 year postsurgery, the long-term outcome was not associated with their histopathological diagnosis ($p = 0.67$). The outcome of patients who underwent surgery before and those treated surgically after 1995 (after introduction of the MR imaging protocol for epilepsy) was not statistically different ($p = 0.98$). In addition, the surgical outcome in patients who underwent resection of their epileptogenic focus before and those who underwent surgery after December 1992 was not significantly different ($p = 0.87$).

Resection Location

Of our patients, 372 (93%) underwent temporal and 27 (7%) had extratemporal resection of their epileptogenic focus. Surgery in the temporal lobe was significantly associated with superior long-term outcomes ($p < 0.001$). A Kaplan-Meier outcome graph based on location of the resection (temporal compared with extratemporal) is demonstrated in Fig. 2. The probability of an Engel Class I outcome in the temporal resection group at 0.5, 1, 2, 5, and 10 years was 83% (95% CI 80–87%), 80% (CI 76–85%), 78% (CI 74–83%), 76% (CI 71–81%), and 74% (CI 69–79%), respectively. The probability of Class I outcome in the extratemporal group at 0.5 and at 1 to 10 years was 50% (95% CI 34–74%) and 42% (CI 26–66%), respectively. All patients who underwent extratemporal surgery and who were free of seizures at 1 year (nine patients) remained in Class I for the rest of their follow-up period (Fig. 2).

Because the majority of patients underwent temporal lobe surgery in this series, a subgroup analysis of these patients was performed. The Kaplan-Meier time-to-event analysis for the patients categorized in the three pathological groups who underwent temporal lobe surgery is depicted in Fig. 3. In this subgroup, the patient's age at surgery, duration of epilepsy, and pathological findings were not predictive of outcome. Male sex tended to predict a worse outcome ($p = 0.06$).

Pathological Subgroups

Histopathological examination of the resected specimens revealed MTS in 113 patients (28%), gliosis in 237 (59%), and normal histopathological findings in 49 (12%). Kaplan-Meier curves illustrating the probability of Class I outcome for the three pathological subgroups are shown in Fig. 4. The outcome of surgery was different for each set of patients whose resected tissue was categorized in the three pathological groups ($p = 0.038$).

Long-term outcome of epilepsy surgery

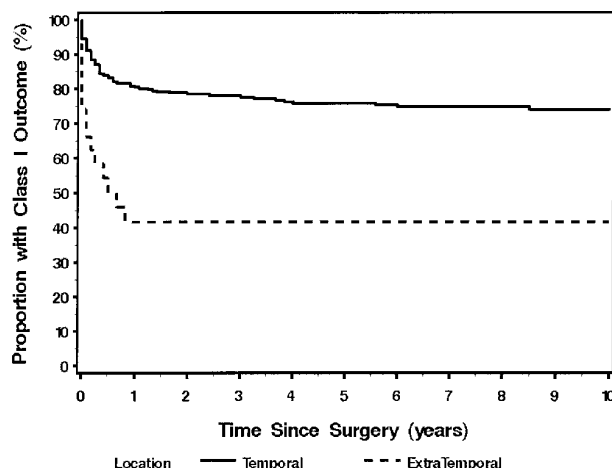


FIG. 2. Kaplan-Meier graph showing the proportion of patients in Engel Class I based on location of resection (temporal compared with extratemporal).

Mesial Temporal Lobe Sclerosis. The diagnosis of MTS was associated with a lower relapse rate when compared with that in patients with normal findings ($p = 0.012$) and gliosis ($p = 0.27$). Almost all patients with MTS who were seizure free at the 2-year follow-up evaluation remained in the Engel Class I group at their last follow-up review (Fig. 3). The likelihood of remaining in Class I was 86% (95% CI 79–92%) at 6 months, 83% (CI 76–90%) at 1 year, 80% (CI 73–88%) at 2 years, and 79% (CI 71–87%) at 5 and 10 years. Risk factors such as sex, history of febrile seizures, status epilepticus, or secondary generalization of seizures were not significantly associated with seizure outcome ($p > 0.26$).

Normal Findings and Gliosis. Patients with gliosis had a better prognosis after surgery compared with patients with normal pathological findings ($p = 0.055$). However, the risk of seizure recurrence tended to be higher in patients with gliosis compared with the risk in patients with MTS. The patients with normal pathological findings tended to benefit the least from resection, although the first 1 to 2 years of seizure outcome remained a good predictor of long-term prognosis. In the group with normal pathological findings, the likelihood of being in Engel Class I was 66% (95% CI 54–81%) at 6 months, 64% (CI 52–80%) at 1 year, and 62% (CI 49–78%) at 2, 5, and 10 years after their operation. Similarly, among the cohort in whom gliosis was diagnosed, the likelihood of remaining in Class I after 0.5, 1, 2, 5, and 10 years was 82% (95% CI 77–87%), 78% (CI 73–84%), 77% (CI 72–83%), 74% (CI 68–80%), and 71% (CI 65–78%), respectively.

In a multivariable Cox analysis, the risk of seizure recurrence was 2.04 times higher (95% CI 1.07–3.89) for the group with normal pathological findings than for the MTS cohort, after adjusting for age, sex, duration of epilepsy, and resection location. In the same multivariable analysis, the risk of seizure recurrence was 1.67 times higher (CI 0.97–2.80) for patients in the category of normal pathological findings compared with those in the gliosis group, and the risk of seizure recurrence was 1.22 times higher (CI 0.74–2.01) for patients in the gliosis group than in the MTS category.

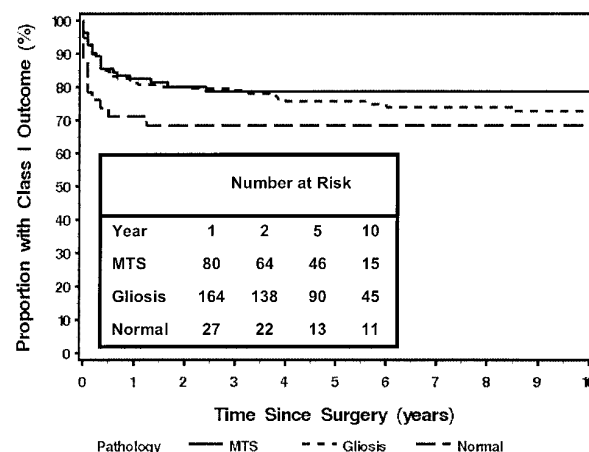


FIG. 3. Kaplan-Meier graph showing the proportion of patients in each pathological category who underwent temporal lobe resections with Engel Class I outcome. The inset table presents the number of patients at risk in the three different categories at 1, 2, 5, and 10 years postoperatively.

Other Potential Risk Factors Relating to Seizure Outcome

Factors predictive of poor outcome from surgery, based on a univariate Cox model analysis, were “normal” tissue diagnosis ($p = 0.038$), male sex ($p = 0.035$), previous surgery ($p < 0.001$), and an extratemporal origin of seizures ($p < 0.001$).

Age at Surgery and Sex. According to univariate analysis, age at onset of epilepsy did not affect the long-term surgical outcome ($p = 0.13$). However, the younger (< 18 years of age) and older patients (> 40 years of age) tended to have a more unsatisfactory outcome than those whose age lay between these two parameters (Fig. 5). In a multivariable model adjusted for sex, duration of seizures, location of resection, and pathological findings, the relationship between age and risk (hazard ratio) of seizure recurrence was quadratic, with patients who were 21 years old when they underwent surgery enjoying the best predicted Class I out-

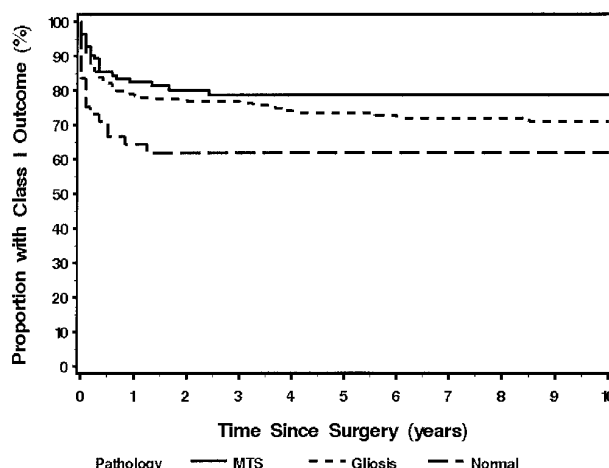


FIG. 4. Kaplan-Meier graph showing the proportion of all patients in Engel Class I based on pathological category.

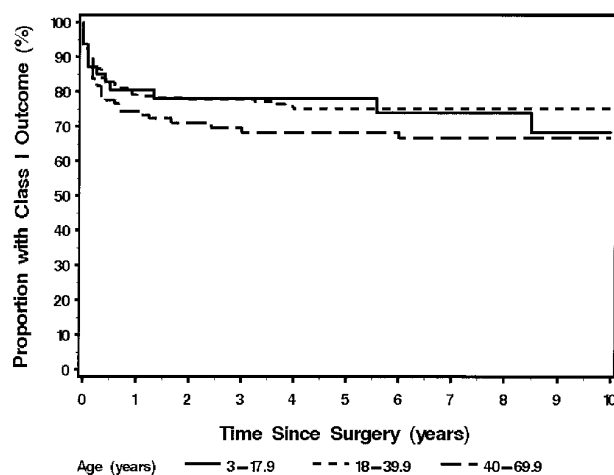


FIG. 5. Kaplan-Meier graph showing the proportion of patients in Engel Class I based on age at surgery.

come ($p = 0.01$, Fig. 6). In a multivariable model adjusted for age, duration of seizures, location of lesion, and pathological subgroup, male sex increased the risk of seizure recurrence by 49% ($p = 0.048$). There was no significant interaction between age and sex in the final model ($p = 0.15$).

Duration of Preoperative Epilepsy. When all pathological subgroups were included, duration of epilepsy did not affect outcome ($p = 0.4$, Fig. 7). For patients with less than 20 years of epilepsy before surgery, the probability of remaining in Class I at 0.5, 1, 2, 5, and 10 years postsurgery was 81% (95% CI 76–87%), 78% (CI 72–84%), 76% (CI 70–82%), 75% (CI 69–81%), and 73% (CI 66–80%), respectively. However, in the group who had suffered from episodic seizures for more than 20 years, the probability of remaining in Engel Class I at 0.5, 1, 2, 5, and 10 years was 81% (95% CI 76–87%), 78% (CI 72–84%), 77% (CI 71–83%), 72% (CI 66–79%), and 71% (CI 65–79%), respectively.

Unlike the temporal resection group, there was a significant correlation between shorter duration of preoperative epilepsy and improved outcomes among the patients with extratemporal resections ($p < 0.001$). In a multivariate Cox model adjusted for age, sex, and pathological category, the risk of seizure recurrence among the patients who underwent extratemporal surgery increased by 48% for a 10-year increase in the duration of preoperative epilepsy (hazard ratio 1.48, CI 1.01–2.18).

Postoperative Complications

In the 399 cases reviewed, there were 15 complications (4%) related to the surgical procedure in 14 patients. One patient required a repeated operation for hematoma evacuation after an ATL was performed on the right side, and this individual experienced no significant long-term neurological deficit. Another patient suffered from a posterior inferior temporal lobe stroke after an ATL was performed on the right side, and this person was left with a disabling visual field defect. Two patients suffered from temporary dense hemiplegia after resection of the epileptogenic zone in and around the functional cortex. Four patients underwent operations for removal of their bone flap and cranioplasty to treat infection. One patient experienced a persistent mild

A. A. Cohen-Gadol, et al.

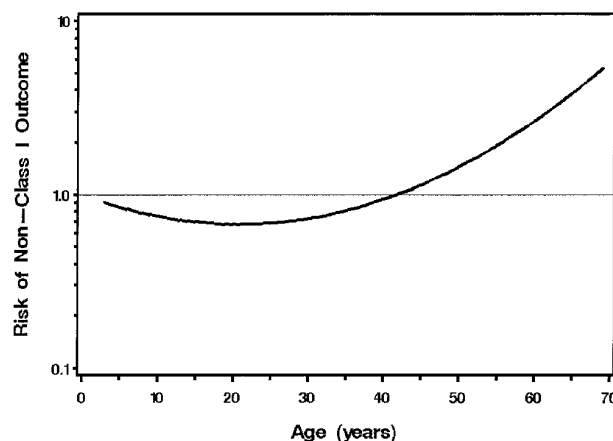


FIG. 6. Kaplan-Meier graph showing the quadratic relationship between age and outcome of surgery. The younger and older patients had less satisfactory outcomes.

dysphasia after undergoing a standard ATL on the left side. Two patients suffered from disabling memory loss after ATL was performed on the left side. Three patients underwent evacuation of subdural hematomas related to implantation of intracranial electrodes; none of them suffered from any long-term neurological sequelae.

There were 13 deaths (3%), which occurred years after these surgical procedures. Status epilepticus was the cause of death in five patients who had recurrent, uncontrolled epilepsy. One patient died of myocardial infarction, and the other seven died of unknown causes in other institutions.

Discussion

Advantages and Limitations of the Study

Analysis of the long-term outcome after epilepsy surgery is important to assess the efficacy of the operation properly, because patients who are initially free of seizures may experience a relapse and patients with early postoperative seizures may later become seizure free.¹⁰² Most previously reported outcome studies of epilepsy surgery have been conducted at a fixed time point; this type of analysis does not adequately account for patients' variable duration of follow up and changing seizure status. The time-to-event analysis used in this series allows a better appreciation of long-term seizure status.^{8,16,79}

Few reports have previously addressed the outcome of epilepsy surgery more than 5 years postoperatively.^{8,16,23,63} Authors of some of these studies have reported poor outcomes after surgery;^{33,106} however, their results have been affected by patient attrition.⁸³ This factor may affect the reported outcome, because the reason for patients to lose or maintain contact may be closely related to their outcome status.⁵⁴ For example, cohorts with shorter follow-up periods (2 or 3 years) may have a higher rate of excellent outcome than those with longer follow-up duration, because some of the patients who experience seizure relief may fail to return for their later office visits.⁸³ Such a drop-out bias may explain some of the discrepancies between the results of our study and others^{18,19,106} that report a worse long-term seizure outcome.

Long-term outcome of epilepsy surgery

Previous long-term outcome studies may have suffered from pitfalls such as variations in treatment protocols over the two-decade study period, during which neuroimaging, other seizure localization methods, and surgical procedures may have been changing. In our series these variables remained relatively unchanged, and the introduction of high-resolution MR imaging studies (epilepsy protocol) did not influence the surgical outcome. In addition, the outcomes of patients who underwent surgery during the first or second half of the study did not differ.

Because we used the Engel seizure classification, we did not examine the overall likelihood of seizure recurrence after epilepsy surgery; the clinical course of each patient was not evaluated in enough detail to assess sequential seizure recurrence and remission episodes. Based on this classification, a patient who had attained freedom from seizures within the 2 years before the last follow-up evaluation was considered to belong in the excellent outcome category (Engel Class I), regardless of his or her seizure history prior to these 2 years. Therefore, the results of our study should not be interpreted as the rate of sustained freedom from seizures after surgery.

Seizure Outcome After Surgery in Relation to Resection Location

Similarly to other studies,^{17,19,65,71,95} our analysis demonstrated a 72% rate of Class I seizure remission overall with a longer mean follow-up duration of 6 years. This suggests that surgery is efficacious, although randomized controlled trials may be necessary to establish such efficacy convincingly for a variety of resection procedures. These trials would be difficult to conduct and would often be ethically questionable.

Our findings are consistent with those of other investigators, who have reported that the seizure outcome 1 year postoperatively is a reasonable predictor of the long-term outcome.^{8,16,17,33} This trend was most preserved among patients with MTS and in the group with normal pathological findings, but less so among patients with gliosis. Luders and colleagues⁵⁰ have reported that most patients who were seizure free at 6 months postoperatively remained so at 12 and 24 months. In our study, 92% of the patients who remained seizure free in the 1st postoperative year remained in the Class I outcome group at the 10-year follow up. Elwes and coworkers¹⁷ have estimated that the long-term probability of remaining seizure free is 94% after two consecutive years of freedom from seizures. A recent metaanalysis of all reports available (76 articles) on long-term surgical outcomes (> 5 years) has confirmed the long-term benefits provided by surgery and the aforementioned predictive value of the short-term outcomes.⁹¹

Other investigators, however, have reported a more dramatic reduction over time in the proportion of patients who have a satisfactory outcome, indicating that the risk of seizure recurrence does not end at 1 or 2 years postsurgery.¹⁸ In one study, 79% of patients who were seizure free at 1 year remained so at 5 years; 63% were seizure free at 10 years.¹⁸ Another study demonstrated that the likelihood of Class I outcome could decline to 56% over 10 years. Nevertheless, half of the patients who experienced a relapse had at most one seizure per year.¹⁰⁶ Selection bias for surgical candidacy, differing definitions of satisfactory outcome, and resid-

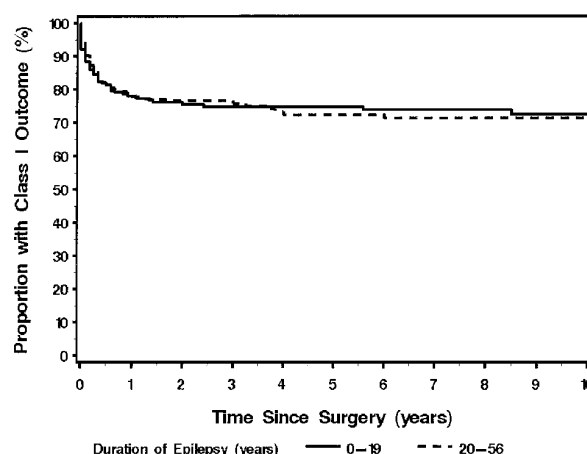


FIG. 7. Kaplan-Meier graph showing the proportion of patients in Engel Class I based on preoperative duration of seizures.

ual epileptogenic tissue may be some of the reasons for the discrepancies among the reports and a progressive long-term loss of freedom from seizures.¹⁰⁵ Kindling and “maturation” of the epileptogenic focus may also be one of the hypothesized processes involved in delayed recurrence of seizures.

Studies of extratemporal surgery for epilepsy have included a heterogeneous group of patients (with lesional and nonlesional disorders), and less is known about the long-term outcome in this subgroup.⁹¹ Previous studies have demonstrated that temporal and extratemporal resections may not differ significantly in the related risk of long-term seizure relapse.¹⁰⁶ Recurrent seizures after extratemporal resections may be more intractable in the subsequent years than recurrent seizures after temporal resections.¹⁰² This is consistent with the overall poor outcome after resection in the extratemporal region because of the more extensive and frequently unresectable epileptogenic foci.^{103,105}

In our series, patients who underwent temporal lobe resections had a significantly better outcome compared with those whose resection was located outside the temporal lobe. In addition, all recurrences in the extratemporal group occurred during the 1st year postsurgery; however, the number of patients available in this subgroup for follow-up evaluation after 1 year (nine) was too small to draw meaningful conclusions regarding long-term outcome.

A previous report from our institution on the long-term outcome in 245 patients who underwent epilepsy surgery between 1972 and 1985 demonstrated a 58% Engel Class I outcome 3 years postoperatively.⁹⁶ Based on the present report, 75% Engel Class I outcomes (after 1988) compare favorably with those before 1985. These improved outcomes are most likely related to the introduction of MR imaging and other functional imaging modalities that allow better identification of the epileptogenic focus. Improved microsurgical techniques, along with the use of stereotactic guidance, have established the safety and efficacy of surgical therapy.

Patients With MTS

Investigators have found that MTS is the most common

pathological substrate of mesial temporal lobe epilepsy, and surgical treatment has a favorable outcome.^{1,20,24,35,47,100} For this reason, the long-term surgical results for treatment of MTS are of special interest. Our 79% rate of Engel Class I outcome at 5 to 10 years postsurgery compares favorably with those of other studies, which have reported similar outcomes (in the range of 37–67%).^{17,18,20,28,29,68,71,93,95}

The results of our study support a stable course of the Class I seizure outcome among patients who have undergone ATL for treatment of MTS.⁶² Similar to our findings, other investigators have found that the seizure outcome during the first 1 to 2 years after ATL surgery is a relatively reliable indication of long-term outcome.^{42,66,73,83,99,104} The review by Walczak and associates⁹⁵ of 100 patients who underwent ATL, in whom the mean follow-up duration was 9 years (range 2–21 years) demonstrated that surgical results did not change significantly after the first 2 years postoperatively, and that good outcomes persisted over the long term. In another study, the probability of remaining seizure free at 5 and 10 years for patients who have gained freedom from seizures for the first 1 to 2 years postsurgery was reported as 83% at 5 years and 92% at 10 years.⁷³ Similarly, Sperling, et al.,⁹⁰ found that 93% of seizure recurrences occurred within 2 years of surgery. In our series, although the proportion of seizure-free patients remained stable after 2 years, individual patients had variable courses and shifted between Engel outcome classes during the follow-up period. Most of these shifts occurred as expected during the first 2 years postsurgery.

In other reports, investigators have documented a progressive decline in the proportion of patients who have remained seizure free for several years postoperatively.^{8,19} Among these patients, seizures that recurred after the 1st postoperative year did not typically become intractable.¹⁰² Therefore, the final outcome of surgery may be partially biased by the aggressiveness of the AED therapy that was instituted in the treatment of subsequent recurrent seizures.¹⁰² The risk of intractability may be 85% at 1 year postoperatively, compared with 50% when the seizures occurred later.¹⁰²

The improved long-term outcomes in some of the other studies may be attributed to a bias in selection of the “ideal” surgical candidates undergoing ATL. These ideal candidates often harbor MR imaging–detected unilateral hippocampal formation atrophy and T₂-weighted signal change, with concordant interictal epileptiform discharges.⁶⁶ Inclusion of candidates in whom interictal epileptiform discharges are present outside the surgical area may contribute to poor long-term results.⁹⁵ The extent of hippocampal resection has also been correlated with improved seizure outcome.¹⁰⁴ In up to 20% of patients undergoing ATL the primary epileptogenic focus may be within the posterior, not anterior hippocampus, based on long-term studies using depth electrodes.⁸⁵ Therefore, the practice of performing a more complete en bloc hippocampectomy (to the level of the tectal plate) may account for studies like ours in which more stable long-term seizure outcomes are reported.¹⁰³

A history of febrile seizures and the absence of secondary generalized seizures have been associated with improved postoperative outcomes among patients with MTS.⁸⁷ In addition, the duration of preoperative seizures may not contribute significantly to the final outcome of temporal lobe surgery.^{53,54,75,100} Most earlier studies have evaluated these

risk factors in a diverse cohort of patients, including those with lesions (such as tumors) and normal results on MR imaging. In the only study in which age at surgery, history of febrile seizures, duration of epilepsy, and history of generalized seizures were analyzed, which was done in a pathologically homogeneous group of 56 patients with MTS, investigators did not find a significant predictive value for these preoperative risk factors.⁴⁴ This observation is consistent with our results. These conflicting conclusions among different studies reemphasize the importance of including patients with uniform pathological features to avoid confounding factors affecting the association of risk factors with outcome.

Patients With Gliosis and Those With Normal Pathological Findings

The long-term outcome of the patients in the gliosis and “normal” cohorts was not as satisfactory as it was for those in the MTS category.^{15,34,38,82,107} A lack of focal pathological conditions such as MTS or lesions such as tumors is predictive of a less satisfactory surgical outcome.^{22,67} This is, however, in contrast to one report in which it was found that patients with MTS were more likely to experience late recurrence than those with lesions or normal pathological findings in resected tissue.⁸ These discrepancies may be attributed to the different paradigms used for placement of intracranial electrodes, including depth, subdural, epidural, and foramen ovale electrodes.^{2,48,51,88} These surgical practices often vary from one epilepsy surgery center to the next.

We found that freedom from seizures during the 1st year postsurgery was a reliable predictor of long-term Engel class outcome among patients with normal pathological findings. Although a relatively poor long-term outcome has been reported by Spencer⁸⁶ among patients with similar pathological features, she also noted a low rate of relapse among her patients who have been seizure free for 1 year postoperatively. In our report, the number of patients (27) with normal pathological findings who were available for follow-up evaluation after 1 year was relatively small, making it difficult to draw more robust conclusions regarding risk factors for long-term seizure recurrence.

Patients with gliosis had a more satisfactory outcome than those in whom pathological findings were normal; however, the proportion of those with freedom from seizures continued to decline after their 1st surgical anniversary. Because histopathological classification of MTS was used at our institution in 1992, patients who underwent ATL for MTS before this date were categorized as having hippocampal gliosis, and a minority of them underwent partial hippocampectomy. These patients subsequently presented with seizure recurrence and underwent repeated imaging and a more complete hippocampectomy. The higher recurrence of seizures in the gliosis subgroup may therefore be partly attributed to the earlier practices of partial hippocampectomy and the consequent residual epileptogenic pathological structures.

Predictors of Outcome

Duration of Preoperative Epilepsy. A longer preoperative history of epilepsy may^{16,39,76,81} or may not^{5,21,23,40,44,56,66,90} be associated with an increased relapse rate after resection. We

Long-term outcome of epilepsy surgery

found no such association in our series. Secondary epileptogenesis, or kindling, has been cited as a possible mechanism underlying the worse outcome after surgery among patients with a longer duration of preoperative epilepsy. The association between epilepsy duration and outcome is paramount in addressing the need for earlier surgical intervention.

Among the patients with MTS, a longer duration of epilepsy may be associated with worse outcome in some studies, possibly caused by secondary epileptogenesis at distant cortical sites after years of uncontrolled seizures.^{16,55} Our results, however, confirmed the more widely reported finding^{26,52,66,72,90} that the duration of preoperative seizures was not a reliable predictor of final surgical outcome in this subgroup.

Among the patients with extratemporal epilepsy, the duration of epilepsy inversely and significantly correlated with seizure outcome. Although secondary epileptogenesis may contribute to this finding, the reason for a stronger role of this phenomenon in extratemporal lobe epilepsy is unclear. Epileptic networks in the extratemporal lobe may have a more diffuse recruitment capability, accounting for their stronger ability to use additional neuronal pathways for epileptogenesis with time.

Age at Surgery and Sex. Patients within the 18- to 40-year-old age bracket fared better after their surgery compared with younger and older patients. The older patients may run an increased risk of long-term relapse after surgery^{37,106} due to their longer duration of epilepsy.⁷⁰ The higher recurrence rate among the younger patients may represent the presence of more diffuse seizure foci in this patient age group due to perinatal and congenital processes. Despite the predictive value of sex noted in our series, previous reports have not documented this factor as a strong indicator of surgical outcome.^{27,46,64}

The “Running-Down” Phenomenon

The “running-down” phenomenon has described the process of late remission of postsurgical seizures. This phenomenon was observed in our series as well; however, it is not reflected in the Kaplan–Meier curve, because this curve only reflects the last seizure outcome and not changes occurring in the individual patient’s seizure history. As discussed previously, based on the Engel seizure classification, freedom from seizures within the last 2 years of the follow-up period would qualify as an excellent seizure outcome, regardless of the seizure history prior to these last 2 years. Therefore, this limitation of the Engel classification may partly account for the better long-term outcomes in our series, based on the running-down phenomenon.

Predictors of good outcomes among patients who benefit from this phenomenon are the extent of hippocampal resection, surgery when the patient is younger than 30 years of age, and an absence of habitual seizures in the immediate postoperative period.^{72,78} Berkovic and colleagues⁸ found that the running-down phenomenon may occur in all categories of MR imaging–confirmed abnormalities (for instance, MTS, normal MR imaging results, mass lesions, and so on). Discontinuation of AEDs, chemical abuse, and intercurrent illnesses may provoke postoperative relapsing seizures.²¹ Adequate treatment of such factors may erroneously place a patient in the subgroup of individuals benefiting from the running-down phenomenon.

Repeated Operations and Seizure Recurrence

Repeated operation has been reported in 5 to 15% of patients undergoing surgery to treat epilepsy, and rates are higher among patients with extratemporal epilepsy. The success rate has been estimated at 37 to 63%, depending on the procedure.^{6,10,25,77,103} Adequate focal resection determines outcome and the likelihood of postoperative intractability of seizures.¹⁰⁵ Subtotal resection of the seizure focus plays an important role in recurrence of seizures that are similar to the preoperative ones (the most likely postoperative seizure type in our series). Relapse originating from the epileptogenic contralateral temporal lobe in patients with MTS may be another factor contributing to surgical failure, because MTS is often a bilateral pathological process.³² Dual pathology (concomitant extratemporal neocortical seizure foci associated with MTS) may also play a role in late seizure recurrences.^{14,69} Some patients may also have a greater predisposition to the development of recurrent seizures because of genetic and other host-related factors; the role of these factors in postoperative seizure recurrence remains unknown.⁴

Postoperative Complications

There were no surgery-related deaths. The 4% surgical complication rate compares favorably with the reported rate of 5.4% in larger studies.⁷ There were 13 postoperative deaths unrelated to the operation, some of which were a consequence of uncontrolled epilepsy. This is in agreement with other studies in which it has been demonstrated that continuing seizures are associated with an increased risk of death.^{74,89,90,94} In one temporal lobectomy outcome study, 12% of patients who did not attain freedom from seizures after surgery died of complications related to the continuation of their epilepsy.⁷⁴ Sudden, unexplained death occurs in patients with epilepsy, and is possibly related to either acute cardiac or pulmonary derangements that arise during seizures or interictal disturbances.⁴¹ Suicide is another potential cause of death among these patients.

Implications of the Present Study

Our findings may have implications for pre- and postoperative planning and for counseling of patients regarding their future risk of seizures. These observations could potentially assist in developing guidelines for postoperative management of anticonvulsant medications. Late relapses prevent reliable identification of the best times for discontinuation of patients’ AEDs, even though these medications often have undesirable side effects.

Discontinuation of AEDs was not analyzed in this study because our selection of patients for AED termination was strongly biased toward individuals whose risk of seizure recurrence was perceived to be low. Such selection bias will prevent a meaningful analysis of the risk factors associated with discontinuation of AEDs. Previous studies, which suffered from a similar selection bias, have demonstrated that AED termination was⁷⁹ or was not³³ associated with a greater risk of seizure recurrence. Other investigators have demonstrated that freedom from seizures and auras 1 year postsurgery may be a reasonable indication for the attempt at AED discontinuation.^{45,80} Younger age at surgery may also be associated with successful AED termination postoperatively.³

A. A. Cohen-Gadol, et al.

Conclusions

Our study supports the efficacy of epilepsy surgery for control of medically intractable seizures. The outcome for patients with normal pathological findings was not as satisfactory as for those with gliosis or MTS. The minimum time required for a reasonable determination of the long-term outcomes after surgery is controversial. This study implies that seizure outcomes observed during the first 1 to 2 years postsurgery reasonably predict subsequent outcomes up to 10 years thereafter. The aforementioned information may be important in the decision-making process regarding tapering of anticonvulsant medications postoperatively. A better understanding of the factors involved in achieving improved long-term seizure outcomes is important in patient counseling and selection of appropriate therapies.

Acknowledgment

We greatly appreciate the valuable input of Dr. Walter A. Rocca from the Division of Epidemiology, Department of Health Sciences Research, in the preparation of this manuscript.

References

1. Abou-Khalil B, Andermann E, Andermann F, Olivier A, Quesney LF: Temporal lobe epilepsy after prolonged febrile convulsions: excellent outcome after surgical treatment. **Epilepsia** **34**: 878–883, 1993
2. Adelson PD, O'Rourke DK, Albright AL: Chronic invasive monitoring for identifying seizure foci in children. **Neurosurg Clin N Am** **6**:491–504, 1995
3. Al-Kaylani M, Abou-Khalil B: Seizure freedom off antiepileptic drugs after temporal lobe surgery. **Epilepsia** **43** (Suppl 7):316, 2002
4. Andermann E: Multifactorial inheritance of generalized and focal epilepsy, in Anderson V, Hauser W, Penry J, et al (eds): **Genetic Basis of the Epilepsies**. New York: Raven Press, 1982, pp 355–374
5. Armon C, Radtke RA, Friedman AH, Dawson DV: Predictors of outcome of epilepsy surgery: multivariate analysis with validation. **Epilepsia** **37**:814–821, 1996
6. Awad IA, Nayel MH, Luders H: Second operation after the failure of previous resection for epilepsy. **Neurosurgery** **28**:510–518, 1991
7. Behrens E, Schramm J, Zentner J, König R: Surgical and neurological complications in a series of 708 epilepsy surgery procedures. **Neurosurgery** **41**:1–10, 1997
8. Berkovic SF, McIntosh AM, Kalnins RM, Jackson GD, Fabinyi GC, Brazenor GA, et al: Preoperative MRI predicts outcome of temporal lobectomy: an actuarial analysis. **Neurology** **45**: 1358–1363, 1995
9. Cascino GD: Clinical correlations with hippocampal atrophy. **Magn Reson Imaging** **13**:1133–1136, 1995
10. Cascino GD, Kelly PJ, Hirschorn KA, Marsh WR, Sharbrough FW: Stereotactic resection of intra-axial cerebral lesions in partial epilepsy. **Mayo Clin Proc** **65**:1053–1060, 1990
11. Cascino GD, Trenerry MR, Jack CR Jr, Dodick D, Sharbrough FW, So EL, et al: Electrocorticography and temporal lobe epilepsy: relationship to quantitative MRI and operative outcome. **Epilepsia** **36**:692–696, 1995
12. Cascino GD, Trenerry MR, Sharbrough FW, So EL, Marsh WR, Strelow DC: Depth electrode studies in temporal lobe epilepsy: relation to quantitative magnetic resonance imaging and operative outcome. **Epilepsia** **36**:230–235, 1995
13. Cascino GD, Trenerry MR, So EL, Sharbrough FW, Shin C, Lagerlund TD, et al: Routine EEG and temporal lobe epilepsy: re-

- lation to long-term EEG monitoring, quantitative MRI, and operative outcome. **Epilepsia** **37**:651–656, 1996
14. Cendes F, Cook MJ, Watson C, Andermann F, Fish DR, Shorvon SD, et al: Frequency and characteristics of dual pathology in patients with lesional epilepsy. **Neurology** **45**:2058–2064, 1995
15. Cukiert A, Buratini JA, Machado E, Sousa A, Vieira JO, Argenton M, et al: Results of surgery in patients with refractory extratemporal epilepsy with normal or nonlocalizing magnetic resonance findings investigated with subdural grids. **Epilepsia** **42**: 889–894, 2001
16. Eliashiv SD, Dewar S, Wainwright I, Engel J Jr, Fried I: Long-term follow-up after temporal lobe resection for lesions associated with chronic seizures. **Neurology** **48**:621–626, 1997
17. Elwes RD, Dunn G, Binnie CD, Polkey CE: Outcome following resective surgery for temporal lobe epilepsy: a prospective follow up study of 102 consecutive cases. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** **54**:949–952, 1991
18. Engel J Jr: Outcome with respect to epileptic seizures, in Engel J Jr (ed): **Surgical Treatment of the Epilepsies**. New York: Raven Press, 1987, pp 553–570
19. Engel J Jr, Van Ness P, Rasmussen T: Outcome with respect to epileptic seizures, in Engel J Jr (ed): **Surgical Treatment of the Epilepsies**, ed 2. New York: Raven Press, 1993, pp 609–621
20. Falconer M, Serafetinides E: A follow-up study of surgery in temporal lobe epilepsy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** **26**: 154–165, 1963
21. Ficker DM, So EL, Mosewich RK, Radhakrishnan K, Cascino GD, Sharbrough FW: Improvement and deterioration of seizure control during the postsurgical course of epilepsy surgery patients. **Epilepsia** **40**:62–67, 1999
22. Fish DR, Smith SJ, Quesney LF, Andermann F, Rasmussen T: Surgical treatment of children with medically intractable frontal or temporal lobe epilepsy: results and highlights of 40 years' experience. **Epilepsia** **34**:244–247, 1993
23. Foldvary N, Nashold B, Mascha E, Thompson EA, Lee N, McNamara JO, et al: Seizure outcome after temporal lobectomy for temporal lobe epilepsy: a Kaplan–Meier survival analysis. **Neurology** **54**:630–634, 2000
24. Garcia PA, Laxer KD, Barbaro NM, Dillon WP: Prognostic value of qualitative magnetic resonance imaging hippocampal abnormalities in patients undergoing temporal lobectomy for medically refractory seizures. **Epilepsia** **35**:520–524, 1994
25. Germano IM, Poulin N, Olivier A: Reoperation for recurrent temporal lobe epilepsy. **J Neurosurg** **81**:31–36, 1994
26. Goldstein R, Harvey AS, Duchowny N, Jayakar P, Altman N, Resnick T, et al: Preoperative clinical, EEG, and imaging findings do not predict seizure outcome following temporal lobectomy in childhood. **J Child Neurol** **11**:445–450, 1996
27. Guldvog B, Loyning Y, Hauglie-Hanssen E, Flood S, Bjørnaes H: Predictive factors for success in surgical treatment for partial epilepsy: a multivariate analysis. **Epilepsia** **35**:566–578, 1994
28. Guldvog B, Loyning Y, Hauglie-Hanssen E, Flood S, Bjørnaes H: Surgical treatment for partial epilepsy among Norwegian adults. **Epilepsia** **35**:540–553, 1994
29. Guldvog B, Loyning Y, Hauglie-Hanssen E, Flood S, Bjørnaes H: Surgical treatment for partial epilepsy among Norwegian children and adolescents. **Epilepsia** **35**:554–565, 1994
30. Guldvog B, Loyning Y, Hauglie-Hanssen E, Flood S, Bjørnaes H: Surgical versus medical treatment for epilepsy. I. Outcome related to survival, seizures, and neurologic deficit. **Epilepsia** **32**: 375–388, 1991
31. Guldvog B, Loyning Y, Hauglie-Hanssen E, Flood S, Bjørnaes H: Surgical versus medical treatment for epilepsy. II. Outcome related to social areas. **Epilepsia** **32**:477–486, 1991
32. Hennessy MJ, Elwes RD, Binnie CD, Polkey CE: Failed surgery for epilepsy. A study of persistence and recurrence of seizures following temporal resection. **Brain** **123**:2445–2466, 2000
33. Hennessy MJ, Elwes RD, Honavar M, Rabe-Hesketh S, Binnie CD, Polkey CE: Predictors of outcome and pathological consid-

Long-term outcome of epilepsy surgery

- erations in the surgical treatment of intractable epilepsy associated with temporal lobe lesions. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 70:450–458, 2001
34. Hong KS, Lee SK, Kim JY, Lee DS, Chung CK: Pre-surgical evaluation and surgical outcome of 41 patients with non-lesional neocortical epilepsy. **Seizure** 11:184–192, 2002
 35. Jack CR Jr, Sharbrough FW, Cascino GD, Hirschorn KA, O'Brien PC, Marsh WR: Magnetic resonance image-based hippocampal volumetry: correlation with outcome after temporal lobectomy. **Ann Neurol** 31:138–146, 1992
 36. Jack CR Jr, Sharbrough FW, Marsh WR: Use of MR imaging for quantitative evaluation of resection for temporal lobe epilepsy. **Radiology** 169:463–468, 1988
 37. Janszky J, Janszky I, Schulz R, Hoppe M, Behne F, Pannek HW, et al: Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: predictors for long-term surgical outcome. **Brain** 128:395–404, 2005
 38. Jennum P, Dhuna A, Davies K, Fiol M, Maxwell R: Outcome of resective surgery for intractable partial epilepsy guided by subdural electrode arrays. **Acta Neurol Scand** 87:434–437, 1993
 39. Jensen I: Temporal lobe epilepsy. Etiological factors and surgical results. **Acta Neurol Scand** 53:103–118, 1976
 40. Jeong SW, Lee SK, Kim KK, Kim H, Kim JY, Chung CK: Prognostic factors in anterior temporal lobe resections for mesial temporal lobe epilepsy: multivariate analysis. **Epilepsia** 40:1735–1739, 1999
 41. Johnston SC, Horn JK, Valente J, Simon RP: The role of hyperventilation in a sheep model of epileptic sudden death. **Ann Neurol** 37:531–537, 1995
 42. Jutila L, Immonen A, Mervaala E, Partanen J, Partanen K, Puranen M, et al: Long term outcome of temporal lobe epilepsy surgery: analyses of 140 consecutive patients. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 73:486–494, 2002
 43. Kellett MW, Smith DF, Baker GA, Chadwick DW: Quality of life after epilepsy surgery. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 63:52–58, 1997
 44. Kilpatrick C, Cook M, Matkovic Z, O'Brien T, Kaye A, Murphy M: Seizure frequency and duration of epilepsy are not risk factors for postoperative seizure outcome in patients with hippocampal sclerosis. **Epilepsia** 40:899–903, 1999
 45. Kim YD, Heo K, Park SC, Huh K, Chang JW, Choi JU, et al: Antiepileptic drug withdrawal after successful surgery for intractable temporal lobe epilepsy. **Epilepsia** 46:251–257, 2005
 46. Kumlien E, Doss RC, Gates JR: Treatment outcome in patients with mesial temporal sclerosis. **Seizure** 11:413–417, 2002
 47. Kuzniecky R, Burgard S, Faught E, Morawetz R, Bartolucci A: Predictive value of magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy surgery. **Arch Neurol** 50:65–69, 1993
 48. Lee SA, Spencer DD, Spencer SS: Intracranial EEG seizure-onset patterns in neocortical epilepsy. **Epilepsia** 41:297–307, 2000
 49. Lieb JP, Engel J Jr, Babb TL: Interhemispheric propagation time of human hippocampal seizures. I. Relationship to surgical outcome. **Epilepsia** 27:286–293, 1986
 50. Luders H, Murphy D, Awad I, Wyllie E, Dinner DS, Morris HH III, et al: Quantitative analysis of seizure frequency 1 week and 6, 12, and 24 months after surgery of epilepsy. **Epilepsia** 35:1174–1178, 1994
 51. Ludwig BI, Marsan CA, van Buren J: Depth and direct cortical recording in seizure disorders of extratemporal origin. **Neurology** 26:1085–1099, 1976
 52. Mathern GW, Babb TL, Vickrey BG, Melendez M, Pretorius JK: The clinical-pathogenic mechanisms of hippocampal neuron loss and surgical outcomes in temporal lobe epilepsy. **Brain** 118:105–118, 1995
 53. McIntosh AM, Kalnins RM, Mitchell LA, Fabinyi GC, Briellmann RS, Berkovic SF: Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. **Brain** 127:2018–2030, 2004
 54. McIntosh AM, Wilson SJ, Berkovic SF: Seizure outcome after temporal lobectomy: current research practice and findings. **Epilepsia** 42:1288–1307, 2001
 55. Morris HH, Matkovic Z, Estes ML, Prayson RA, Comair YG, Turnbull J, et al: Ganglioglioma and intractable epilepsy: clinical and neurophysiologic features and predictors of outcome after surgery. **Epilepsia** 39:307–313, 1998
 56. Mosewich RK, So EL, O'Brien TJ, Cascino GD, Sharbrough FW, Marsh WR, et al: Factors predictive of the outcome of frontal lobe epilepsy surgery. **Epilepsia** 41:843–849, 2000
 57. O'Brien TJ, O'Connor MK, Mullan BP, Brinkmann BH, Hanson D, Jack CR, et al: Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI in partial epilepsy: description and technical validation of the method with phantom and patient studies. **Nucl Med Commun** 19:31–45, 1998
 58. O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, Cascino GD, Hauser MF, Brinkmann BH, et al: Subtraction peri-ictal SPECT is predictive of extratemporal epilepsy surgery outcome. **Neurology** 55:1668–1677, 2000
 59. O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, Hauser MF, Brinkmann BH, Bohnen NI, et al: Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus. **Neurology** 50:445–454, 1998
 60. O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, Hauser MF, Brinkmann BH, Jack CR Jr, et al: Subtraction SPECT co-registered to MRI improves postictal SPECT localization of seizure foci. **Neurology** 52:137–146, 1999
 61. Ojemann G, Bourgeois B: Early postoperative management, in Engel J Jr (ed): **Surgical Treatment of the Epilepsies**. New York: Raven Press, 1993, pp 539–540
 62. Paglioli E, Palmieri A, Paglioli E, da Costa JC, Portuguese M, Martinez JV, et al: Survival analysis of the surgical outcome of temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis. **Epilepsia** 45:1383–1391, 2004
 63. Paillas JE, Gastaut H, Sedan R, Bureau M: Long-term results of conventional surgical treatment for epilepsy. Delayed recurrence after a period of 10 years. **Surg Neurol** 20:189–193, 1983
 64. Prevedello DM, Sandmann MC, Ebner A: Prognostic factors in mesial temporal lobe epilepsy surgery. **Arq Neuropsiquiatr** 58:207–213, 2000
 65. Primrose D, Ojemann G: Outcome of resective surgery for temporal lobe epilepsy, in Luders H (ed): **Epilepsy Surgery**. New York: Raven Press, 1992, pp 601–611
 66. Radhakrishnan K, So EL, Silbert PL, Jack CR Jr, Cascino GD, Sharbrough FW, et al: Predictors of outcome of anterior temporal lobectomy for intractable epilepsy: a multivariate study. **Neurology** 51:465–471, 1998
 67. Rasmussen T: Tailoring of cortical excisions for frontal lobe epilepsy. **Can J Neurol Sci** 18 (4 Suppl):606–610, 1991
 68. Rasmussen TB: Surgical treatment of complex partial seizures: results, lessons, and problems. **Epilepsia** 24 (Suppl 1):S65–S76, 1983
 69. Raymond AA, Fish DR, Stevens JM, Cook MJ, Sisodiya SM, Shorvon SD: Association of hippocampal sclerosis with cortical dysgenesis in patients with epilepsy. **Neurology** 44:1841–1845, 1994
 70. Reynolds EH, Elwes RD, Shorvon SD: Why does epilepsy become intractable? Prevention of chronic epilepsy. **Lancet** 2:952–954, 1983
 71. Rougier A, Dartigues JF, Commenges D, Claverie B, Loiseau P, Cohadon F: A longitudinal assessment of seizure outcome and overall benefit from 100 cortectomies for epilepsy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 55:762–767, 1992
 72. Salanova V, Andermann F, Rasmussen T, Olivier A, Quesney L: The running down phenomenon in temporal lobe epilepsy. **Brain** 119:989–996, 1996
 73. Salanova V, Markand O, Worth R: Longitudinal follow-up in 145 patients with medically refractory temporal lobe epilepsy treated surgically between 1984 and 1995. **Epilepsia** 40:1417–1423, 1999
 74. Salanova V, Markand O, Worth R: Temporal lobe epilepsy surgery: outcome, complications, and late mortality rate in 215 patients. **Epilepsia** 43:170–174, 2002

A. A. Cohen-Gadol, et al.

75. Salanova V, Markand O, Worth R, Smith R, Wellman H, Hutchins G, et al: FDG-PET and MRI in temporal lobe epilepsy: relationship to febrile seizures, hippocampal sclerosis and outcome. **Acta Neurol Scand** **97**:146–153, 1998
76. Salanova V, Markand ON, Worth R: Clinical characteristics and predictive factors in 98 patients with complex partial seizures treated with temporal resection. **Arch Neurol** **51**:1008–1013, 1994
77. Salanova V, Quesney LF, Rasmussen T, Andermann F, Olivier A: Reevaluation of surgical failures and the role of reoperation in 39 patients with frontal lobe epilepsy. **Epilepsia** **35**:70–80, 1994
78. Salanova V, Rasmussen T, Andermann F: The running down phenomenon in temporal lobe epilepsy. **Adv Neurol** **81**:165–169, 1999
79. Schiller Y, Cascino GD, So EL, Marsh WR: Discontinuation of antiepileptic drugs after successful epilepsy surgery. **Neurology** **54**:346–349, 2000
80. Schmidt D, Baumgartner C, Loscher W: Seizure recurrence after planned discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients after epilepsy surgery: a review of current clinical experience. **Epilepsia** **45**:179–186, 2004
81. Sirven JI, Malamut BL, O'Connor MJ, Sperling MR: Temporal lobectomy outcome in older versus younger adults. **Neurology** **54**:2166–2170, 2000
82. Smith JR, Lee MR, King DW, Murro AM, Park YD, Lee GP, et al: Results of lesional vs. nonlesional frontal lobe epilepsy surgery. **Stereotact Funct Neurosurg** **69**:202–209, 1997
83. So EL, Radhakrishnan K, Silbert PL, Cascino GD, Sharbrough FW, O'Brien PC: Assessing changes over time in temporal lobectomy: outcome by scoring seizure frequency. **Epilepsy Res** **27**:119–125, 1997
84. So N, Olivier A, Andermann F, Gloor P, Quesney LF: Results of surgical treatment in patients with bitemporal epileptiform abnormalities. **Ann Neurol** **25**:432–439, 1989
85. Spencer DD, Spencer SS, Mattson RH, Williamson PD, Novelly RA: Access to the posterior medial temporal lobe structures in the surgical treatment of temporal lobe epilepsy. **Neurosurgery** **15**:667–671, 1984
86. Spencer SS: Long-term outcome after epilepsy surgery. **Epilepsia** **37**:807–813, 1996
87. Spencer SS, Berg A, Spencer DD: Predictors of remission of one year after resective epilepsy surgery. **Epilepsia** **34** (Suppl 6):27, 1993
88. Spencer SS, Spencer DD, Williamson PD, Mattson R: Combined depth and subdural electrode investigation in uncontrolled epilepsy. **Neurology** **40**:74–79, 1990
89. Sperling MR, Feldman H, Kinman J, Liporace JD, O'Connor MJ: Seizure control and mortality in epilepsy. **Ann Neurol** **46**:45–50, 1999
90. Sperling MR, O'Connor MJ, Saykin AJ, Plummer C: Temporal lobectomy for refractory epilepsy. **JAMA** **276**:470–475, 1996
91. Tellez-Zenteno J, Dhar R, Wiebe S: Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. **Brain** **128**:1188–1198, 2005
92. Trenerry MR: Neuropsychologic assessment in surgical treatment of epilepsy. **Mayo Clin Proc** **71**:1196–1200, 1996
93. Van Buren JM, Ajmone-Marsan C, Mutsuga N, Sadowsky D: Surgery of temporal lobe epilepsy. **Adv Neurol** **8**:155–196, 1975
94. Vickrey B: Mortality in consecutive of 248 adolescents and adults who underwent diagnostic evaluation for epilepsy surgery. **Epilepsia** **38** (Suppl 11):S67–S69, 1997
95. Walczak TS, Radtke RA, McNamara JO, Lewis DV, Luther JS, Thompson E, et al: Anterior temporal lobectomy for complex partial seizures: evaluation, results, and long-term follow-up in 100 cases. **Neurology** **40**:413–418, 1990
96. Wass CT, Rajala MM, Hughes JM, Sharbrough FW, Offord KP, Rademacher DM, et al: Long-term follow-up of patients treated surgically for medically intractable epilepsy: results in 291 patients treated at Mayo Clinic Rochester between July 1972 and March 1985. **Mayo Clin Proc** **71**:1105–1113, 1996
97. Watson C, Jack CR Jr, Cendes F: Volumetric magnetic resonance imaging. Clinical applications and contributions to the understanding of temporal lobe epilepsy. **Arch Neurol** **54**:1521–1531, 1997
98. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M: A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. **N Engl J Med** **345**:311–318, 2001
99. Wieser HG, Ortega M, Friedman A, Yonekawa Y: Long-term seizure outcomes following amygdalohippocampectomy. **J Neurosurg** **98**:751–763, 2003
100. Williamson PD, French JA, Thadani VM, Kim JH, Novelly RA, Spencer SS, et al: Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology. **Ann Neurol** **34**:781–787, 1993
101. Wilson SJ, Saling MM, Kincade P, Bladin PF: Patient expectations of temporal lobe surgery. **Epilepsia** **39**:167–174, 1998
102. Wingkun EC, Awad IA, Luders H, Awad CA: Natural history of recurrent seizures after resective surgery for epilepsy. **Epilepsia** **32**:851–856, 1991
103. Wyler AR, Hermann BP, Richey ET: Results of reoperation for failed epilepsy surgery. **J Neurosurg** **71**:815–819, 1989
104. Wyler AR, Hermann BP, Somes G: Extent of medial temporal resection on outcome from anterior temporal lobectomy: a randomized prospective study. **Neurosurgery** **37**:982–991, 1995
105. Wyllie E, Luders H, Morris HH III, Lesser RP, Dinner DS, Hahn J, et al: Clinical outcome after complete or partial cortical resection for intractable epilepsy. **Neurology** **37**:1634–1641, 1987
106. Yoon HH, Kwon HL, Mattson RH, Spencer DD, Spencer SS: Long-term seizure outcome in patients initially seizure-free after resective epilepsy surgery. **Neurology** **61**:445–450, 2003
107. Zentner J, Hufnagel A, Ostertun B, Wolf HK, Behrens E, Campos MG, et al: Surgical treatment of extratemporal epilepsy: clinical, radiologic, and histopathologic findings in 60 patients. **Epilepsia** **37**:1072–1080, 1996

Manuscript received July 7, 2005.

Accepted in final form December 7, 2005.

Address reprint requests to: Aaron A. Cohen-Gadol, M.D., Department of Neurologic Surgery, Joseph 1-229, Saint Mary's Hospital, 1216 Second Street SW, Rochester, Minnesota 55902. email: acohenmd@gmail.com.

Nonlesional central lobule seizures: use of awake cortical mapping and subdural grid monitoring for resection of seizure focus

AARON A. COHEN-GADOL, M.D., JEFFREY W. BRITTON, M.D.,
FREDERIC P. COLLIGNON, M.D., LISA M. BATES, Ph.D.,
GREGORY D. CASCINO, M.D., AND FREDRIC B. MEYER, M.D.

*Departments of Neurologic Surgery and Neurology, Mayo Clinic and Mayo Foundation,
Rochester, Minnesota*

Object. Surgical treatment options for intractable seizures caused by a nonlesional epileptogenic focus located in the central sulcus region are limited. The authors describe an alternative surgical approach for treating medically refractory nonlesional perirolandic epilepsy.

Methods. Five consecutive patients who were treated between 1996 and 2000 for nonlesional partial epilepsy that had originated in the central lobule were studied. The patients' ages ranged from 16 to 56 years (mean 28.6 years; there were four men and one woman). The duration of their epilepsy ranged from 8 to 39 years (mean 20.2 years), with a mean seizure frequency of 19 partial seizures per week. Preoperative assessment included video electroencephalography (EEG) and subtracted ictal–interictal single-photon emission computerized tomography coregistered with magnetic resonance imaging (SISCOM). Patients underwent an awake craniotomy stereotactically guided by the ictal EEG and SISCOM studies. Cortical stimulation was used to identify the sensorimotor cortex and to reproduce the patient's aura. A subdural grid was then implanted based on these results. Subsequent postoperative ictal electrocorticographic recordings and cortical stimulation further delineated the site of seizure onset and functional anatomy. During a second awake craniotomy, a limited resection of the epileptogenic central lobule region was performed while function was continuously monitored intraoperatively. One resection was limited to the precentral gyrus, two to the postcentral gyrus, and in two the excisions involved regions of both the pre- and postcentral gyri.

In three patients a hemiparesis occurred postsurgery but later resolved. In the four patients whose resection involved the postcentral gyrus, transient cortical sensory loss and apraxia occurred, which completely resolved in three. Two patients are completely seizure free, two have experienced occasional nondisabling seizures, and one patient has benefited from a more than 75% reduction in seizure frequency. The follow-up period ranged from 2 to 5.5 years (mean 3.5 years).

Conclusions. A limited resection of the sensorimotor cortex may be performed with acceptable neurological morbidity in patients with medically refractory perirolandic epilepsy. This procedure is an alternative to multiple subpial transections in the surgical management of intractable nonlesional epilepsy originating from the sensorimotor cortex.

KEY WORDS • epilepsy • central lobule • awake craniotomy • cortical mapping • seizure focus resection

RESECTION of the epileptogenic zone is an efficacious treatment for medically refractory localization-related (partial) epilepsy.^{10,59} Surgical options in patients with nonlesional epilepsy whose seizures are localized to the sensorimotor cortex are limited, however. The central lobule (pre- and postcentral gyrus and central sulcus) has traditionally been considered an unresectable region because of the potential for neurological morbidity. As a result, less destructive procedures such as MST have been advocated to minimize morbidity in patients who require resection of the functional cortex.³⁴

We report on a series of patients with intractable nonlesional partial epilepsy of central lobule origin who under-

went a limited resection of the epileptogenic focus with application of local anesthesia as an alternative to MST. Video EEG monitoring, SISCOM, and awake cortical stimulation mapping were used to guide subdural electrode implantation. Based on ictal ECoG and cortical stimulation mapping results, a limited resection of the epileptogenic zone was performed with the patient awake, which allowed us to limit the anticipated neurological injury by monitoring neurological function intraoperatively. The goal was to guide corticectomy in functional brain regions until the onset of neurological deficits was detected on serial intraoperative examinations. We hypothesized that these deficits would resolve over time and that the temporary postoperative deficits would be justified by improved seizure control.

Clinical Material and Methods

Patient Population

We studied five consecutive patients in whom intractable

Abbreviations used in this paper: CT = computerized tomography; ECoG = electrocorticography; EEG = electroencephalography; MR = magnetic resonance; MST = multiple subpial transection; SISCOM = subtracted ictal–interictal single-photon emission CT coregistered with MR imaging.

A. A. Cohen-Gadol, et al.

TABLE 1
Summary of preoperative data in five patients with epilepsy of central lobule origin*

Case No.	Age (yrs), Sex	Disease Duration (yrs)	Sz Symptomatology	Sz Freq (no./wk)	Abnormality on MRI	SISCOM Localization
1	56, M	39	lt UE simple partial sz (motor) w/ secondary GTC sz	2–3	none	rt perirolandic/suprasylvian
2	19, M	9	rt UE simple partial sz (sensory & motor) w/ secondary GTC sz	14	none	nonlocalizing
3	36, F	36	lt UE simple partial sz (motor) w/ secondary GTC sz	20–30	none	rt frontal perirolandic
4	16, M	9	lt facial simple partial sz (motor) & secondary GTC sz	14–21	small area of increased T ₂ signal	rt frontal lobe/suprasylvian
5	16, M	8	rt UE simple partial sz (motor) & speech arrest	35	none	nonlocalizing

* Freq = frequency; GTC = generalized tonic-clonic; LE = lower extremity; sz = seizure; UE = upper extremity.

nonlesional partial epilepsy originating from the sensorimotor cortex had been diagnosed who underwent awake cortical mapping for resection of the epileptogenic cortex between 1996 and 2000 (Table 1). There were four men and one woman (mean age 28.6 years, range 16–56 years). The resections were restricted to portions of the sensorimotor cortex. The diagnosis of partial epilepsy of sensorimotor origin was made following a comprehensive presurgical evaluation that included history and physical examination, inpatient video EEG monitoring, high-resolution (1.5-tesla) MR imaging according to a protocol developed for epilepsy cases,²¹ computer-aided SISCOM studies,^{37,39} and functional MR imaging in selected cases. Patients with a structural lesion on preoperative MR images were excluded from this study. Information concerning the mapping of the functional cortex, the site and extent of excision, and intraoperative neurological examination were obtained from the operative notes and review of ECoG records. Follow-up information was obtained from review of the clinic records and telephone contact in the case of patients with normal results on neurological examinations documented during the last clinic visit. Outcome was evaluated using a modified Engel scale¹²: Class I designates patients who were seizure free or had only nondisabling simple partial seizures; Class II, rare seizures (> 85% reduction); Class III, 50% or more reduction in seizure frequency; and Class IV, no meaningful reduction in seizure frequency. This study was approved by the Mayo Clinic Institutional Review Board and all patients gave their informed consent to participate.

Presurgical Evaluation

The comprehensive presurgical evaluation included ictal video EEG, MR imaging, and SISCOM studies. The MR imaging study designated for patients with epilepsy is composed of the following sequences: sagittal T₁-weighted, coronal three-dimensional T₁-weighted volumetric scan, coronal fluid-attenuated inversion-recovery, and axial double spin-echo studies.³⁸ The SISCOM study has proven to be a useful tool in the localization of the epileptogenic zone in patients with nonlesional partial epilepsy.^{36–39,52} The patients were admitted to the epilepsy monitoring unit for ictal EEG recordings and SISCOM studies. For the SISCOM studies,

cerebral pixels with an ictal–interictal intensity difference of greater than two standard deviations above zero were selected and then coregistered with MR images (Fig. 1).³⁹ Before considering surgical intervention, these patients were discussed in detail at a multidisciplinary epilepsy surgery conference. Patients then underwent a two-stage surgical evaluation and treatment process.

Surgical Considerations

A two-stage surgical approach was used in these patients. The two operations were performed after administration of local anesthesia.^{4,5}

Preresection Craniotomy and Mapping

The central sulcus was identified on the preoperative MR image, and the area of hyperperfusion on the SISCOM study was traced over the scalp with a marker by using frameless stereotaxy to facilitate planning of the optimum scalp and bone flap configuration for grid placement. After craniotomy, cortical mapping was performed by stimulating the cortex with the Ojemann stimulator.⁴ We attempted to reproduce the patient's aura to localize the epileptogenic zone. To avoid an intraoperative seizure, a low-stimulus setting (3–5 mA, 60-Hz biphasic square wave pulse of 1-second duration) was initially used. Electrocochography was performed to monitor for afterdischarges during stimulations. One must consider the risk of inducing a seizure intraoperatively when attempting to reproduce a patient's aura. The partial seizure symptomatology in our patients would most likely adequately guide grid placement. No significant seizures were induced intraoperatively in this series.

Ice-cold saline was available to cool the cortex if epileptic activity was observed on intraoperative ECoG. The seizure symptomatology, cortical mapping data, and abnormality on SISCOM studies (when localizing) were used to guide subdural grid placement. Subdural electrodes were then implanted over the likely epileptogenic zone and extraoperative ictal video ECoG was performed over the next 5 to 10 days. A postoperative spiral CT scan was obtained to confirm electrode localization after coregistration of the CT scans with the SISCOM studies and MR images (Fig.

Central lobule seizures

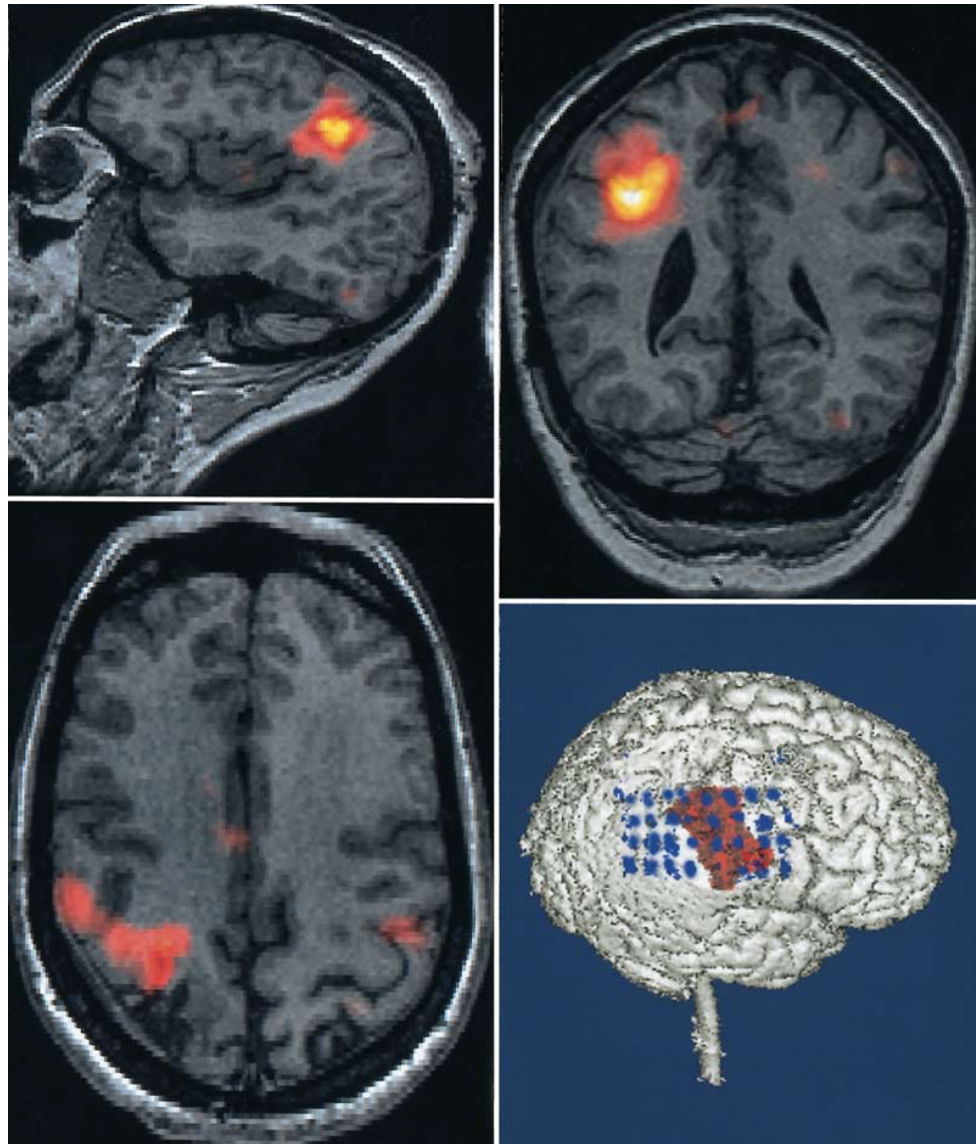


FIG. 1. Case 3. The SISCOM images: sagittal (*upper left*), coronal (*upper right*), and axial (*lower left*). This 36-year-old woman had a history of left upper-extremity simple partial motor and secondary generalized tonic-clonic seizures. The SISCOM images reveal an area of hyperperfusion in the right central lobule region. A postoperative spiral CT scan was obtained to confirm electrode localization after coregistration of the CT scans with the SISCOM and MR images (*lower right*). The epileptogenic zone overlapped with the cortex responsible for shoulder and hand function during extraoperative cortical stimulation mapping.

1). Cortical stimulation mapping was again performed using subdural electrodes to help define the anatomical extent of the resection.

Awake Cortical Resection

Because functional intraoperative monitoring can provide a safety mechanism for cortical resection in eloquent cortex,^{3,8,57} we attempted to maximize excision of the epileptogenic zone in the central lobule during a second awake craniotomy. The gyri within the epileptogenic zone were resected to the bottom of each sulcus while the patient's mo-

tor function was continuously monitored by one of the epileptologists. The region of cortex underlying the electrodes showing the earliest ictal electrographic onset, the patient's ictal symptomatology, and the results of intra- and extraoperative cortical stimulations were used to determine the epileptogenic zone. The resection continued until either the epileptogenic zone was moved or the onset of neurological deficits occurred. A neurological deficit was defined as development of a mild weakness (4/5). For example, if resection was conducted in the hand region, the strength of both the hand grip and the more proximal muscle groups were continuously examined. Light touch sensory changes were

A. A. Cohen-Gadol, et al.

TABLE 2
Summary of postoperative data in five patients with epilepsy of central lobule origin*

Case No.	Localization of Sz Onset on ECoG†	Area of Cortical Resection‡	Immediate Postop Complication	Neuro Deficits at Last FU§	Sz Outcomell
1	rt postcentral gyrus (face area)	rt postcentral gyrus (face area); 100%	mild lt mouth numbness	no deficits (5.5 yrs)	I
2	lt precentral gyrus (arm & hand area)	lt precentral gyrus (arm & hand area); 100%	distal rt UE (3–4/5) weakness	no deficits (3 yrs)	I
3	rt pericentral gyri (shoulder & hand area)	rt pre- & postcentral gyri (shoulder region); 80%	lt UE weakness (3/5), numbness	decreased AMRs (same as preop), no weakness (2 yrs)	I
4	rt pericentral gyri (face area)	rt pre- & postcentral gyri (face area); 100%	lt facial weakness (3/5), numbness, & dysarthria	no deficits (2 yrs)	I
5	rt postcentral > precentral gyrus (shoulder area)	rt postcentral gyrus (shoulder area); 100%	mild lt shoulder sensory loss & lt UE apraxia	mild lt UE apraxia (5 yrs)	III

* AMR = alternating movement rate; FU = follow up; neuro = neurological.

† The epileptogenic zone extended slightly into the hand area in Cases 1 and 4, as determined with ECoG by using subdural grids; continuous intraoperative monitoring was used to maximize resection of the seizure focus.

‡ The percentages refer to the relative portion of the epileptogenic cortex resected, as determined using intracranial monitoring studies. The resection was completed when subtle weakness (4/5) was noted on the intraoperative examination.

§ Values in parentheses represent the duration of follow up.

|| According to the modified Engel classification of seizure outcome: Class I, free of disabling seizures or nondisabling simple partial seizures; Class III, significant seizure reduction.

evaluated but their change did not alter the extent of resection. Other sensory modalities including proprioception, stereognosis, and apraxia were not monitored. If mild weakness occurred at any point during the resection, the operation was terminated. Accordingly, a more aggressive resection was typically performed in the sensory cortex. In patients in whom the epileptic zone bridged the central sulcus, the resection commenced in the sensory cortex and then proceeded ventrally. The goal of intraoperative monitoring was to allow identification of the functional cortex, and thereby to facilitate maximum resection of the epileptogenic cortex while minimizing neurological morbidity.

Aided by the operative microscope, the corticectomy was performed using bipolar coagulation and suction in a subpial manner. All the perirolandic arteries and veins were respected to avoid compromising perfusion of the adjacent cortex. Postresection ECoG was not performed routinely.^{9,15,27} The wound was irrigated with 1000 ml of bacitracin solution before closure and the bone flap was replaced at the end of the operation.

Results

Patient Population

Five consecutive patients with nonlesional epileptogenic foci localized in the central lobule underwent the aforementioned surgical approach and were evaluated for this study. Seizure symptomatology and preoperative findings are summarized in Table 1. The duration of epilepsy ranged from 8 to 39 years (mean 20.2 years); the seizure frequency ranged from 2 to 35 episodes per week (mean 19/week). The origin of the epilepsy was unknown in all patients and there was no history of febrile seizures, meningitis, encephalitis, perinatal difficulties, or trauma. All patients experienced simple partial seizures, four involving the upper

extremity and one involving the face. Four patients had secondary generalized seizures. In all patients at least two different medications had failed to provide relief at maximally tolerated doses. Preoperatively, one patient had subtle distal limb weakness contralateral to the seizure focus. In the other four patients neurological findings were normal on examination.

Scalp ictal EEG localized the seizure onset to the central region in four patients and was nonlocalizing in one. For this patient, the seizure symptomatology and results of SISCOM studies dictated the craniotomy location and grid placement. In each patient the MR image was negative for the presence of a structural lesion. All patients were evaluated using SISCOM studies, which showed an area of hyperperfusion localized to the perirolandic region in three patients, and were nonlocalizing in two. In these two cases, ictal EEG localized the area of the seizure onset to the central region. One patient underwent evaluation with functional MR imaging to assess the proximity of the abnormality identified on SISCOM studies to the region of the precentral gyrus responsible for hand function. All five patients underwent ictal video ECoG in which subdural electrode recordings were used; one to 20 seizures were captured per patient (Table 2). The areas of the ictal onset based on ECoG were specific and limited to the central lobule in every case. Given the risk of morbidity associated with additional resection in these cases, interictal spikes were not considered in the determination of extent of resection.

During the preresection craniotomy, the patients' aura could be reproduced by stimulating a small region of the sensorimotor cortex in four cases. This localization further assisted in identification of the epileptogenic zone.

Resection and Outcome

The mapped areas of function detected with extraopera-

Central lobule seizures

tive grid stimulation correlated closely to those found by using intraoperative cortical stimulation with the Ojemann stimulator. Two resections were limited to the postcentral gyrus, one to the precentral gyrus, and in two cases the excisions involved portions of both the pre- and postcentral gyri. The resection primarily involved cortex responsible for proximal limb function in two patients, the distal limb in one, and the face region in two. Eighty to 100% of the ictal ECoG onset zone was resected in these patients. In two cases with resections in the face region, the epileptogenic zone extended slightly into the hand area as determined using ECoG, and continuous intraoperative monitoring was used to maximize seizure focus resection beyond the face region. Histological examination revealed mild nonspecific gliosis in each case. In all cases, the extent of resection was less than the volume of hyperperfusion identified on the SISCOM study. The hyperperfusion abnormality often extended beyond the epileptogenic zone into regions of seizure propagation when the SISCOM data were correlated with the ECoG recordings.

All patients suffered sensory and/or motor neurological deterioration during the operation, which worsened on the first postoperative night but improved in the subsequent days. The postoperative paresis was mild (4/5) in one patient and moderate in two (3/5). A rigorous physical therapy program followed surgery. All patients made a good neurological recovery within 3 to 10 months postsurgery. At the last follow-up visit, no patient had a motor deficit compared with the preoperative examination. In the four patients whose resection involved the postcentral gyrus, cortical sensory loss and apraxia were seen acutely. Only one patient continues to have a mild left upper-extremity apraxia after a limited resection of a portion of the right postcentral gyrus. There were no perioperative complications related to grid placement.

All patients continued to receive their anticonvulsion medications postoperatively, but their medical regimens were individually adjusted over time. Three patients remained unemployed during the early postoperative period but returned to work within 10 months postsurgery. Using the modified Engel classification system, four patients have a Class I outcome: two are completely seizure free and two have had only two to three nondisabling simple partial seizures during the 3 years since surgery. The fifth patient has experienced a significant reduction ($> 75\%$) in seizure frequency (modified Engel Class III). The follow-up period ranged from 2 to 5.5 years (mean 3.5 years; Table 2). All patients reported subjective improvement in their quality of life after resolution of their transient postoperative deficits.

Illustrative Cases

Case 1

This 56-year-old right-handed man had a 39-year history of epilepsy. His seizures occurred 2 to 3 times per week and began as simple partial motor seizures of the left lower face with a jacksonian march to the left hand and arm. He had frequent secondary generalized tonic-clonic seizures. His preoperative MR images were unremarkable. The SISCOM studies demonstrated an area of hyperperfusion in the right perirolandic/suprasylvian region. Ictal ECoG localized the seizure focus to the postcentral gyrus corresponding to the

face area and slightly into the hand area; this region was completely resected. Postoperatively, the patient experienced mild subjective numbness in the left corner of his mouth, which resolved over 6 months. He has been seizure free since surgery.

Case 2

This 19-year-old right-handed man had a 9-year history of seizures. These consisted of simple partial seizures with tingling and numbness in the right upper extremity twice daily and occasional secondary generalized tonic-clonic seizures. During ictal activity, the patient experienced sensory and motor changes in the right shoulder, which propagated to his right hand, followed by speech arrest. Findings on MR imaging were unremarkable and a SISCOM study was nonlocalizing. Interictal EEG showed potentially epileptogenic abnormalities over the left central region.

Cortical stimulation during the initial awake craniotomy identified an unusual functional organization of the sensorimotor cortex. Part of both the precentral and postcentral gyri were responsible for right shoulder and hand sensation (Fig. 2 upper). Stimulation of these regions reproduced the patient's sensory aura. Ictal ECoG recordings demonstrated ictal onset originating over the left precentral gyrus in the region responsible for right shoulder, arm, and hand function. An area measuring 1×2 cm was resected in this region, resulting in mild motor deficits intraoperatively (Fig. 2 lower). Postoperatively, the patient suffered from moderate weakness of the right hand and mild weakness of the proximal upper extremity. He improved significantly with physical therapy and had only subtle weakness at the 6-month follow-up review. During the 3 years since surgery, he has experienced only two nondisabling partial seizures with no generalized seizures and is neurologically intact.

Discussion

Partial seizures with focal motor symptomatology were first described by John Hughlings Jackson,^{22,23} who emphasized the sharply localized cortical origins of this seizure type but was faced with concerns regarding their surgical treatment. Several surgeons during this time period performed excisions of motor cortex for focal epilepsy. On May 25th, 1886, Victor Horsley resected an area of post-traumatic central cortex (cicatrix) in a 22-year-old man by using stimulation mapping with application of general anesthesia;^{18,56} he subsequently reported two additional cases in 1890.¹⁹ Keen,²⁶ Nancrede,³⁵ Lloyd,³² Gowers,¹⁶ Sachs,⁴⁸ Foerster,¹⁴ Putnam,⁴⁴ and Bucy⁶ all reported the favorable effects of excision of portions of the sensorimotor cortex for various types of involuntary movement disorders. Without providing details, they reported reasonable recovery of function after these resections.

In 1947, Pilcher, et al.,⁴³ performed the largest corticectomy series involving portions of the sensorimotor cortex by using cortical stimulation mapping after administration of local anesthesia; 41 patients with nonlesional partial epilepsy were included. These authors reported no residual deficit in 15 and mild weakness in 17 patients at 6 to 12 months of follow up. The former patients "play the piano, do needle work . . . with the originally paralyzed muscles." In

A. A. Cohen-Gadol, et al.

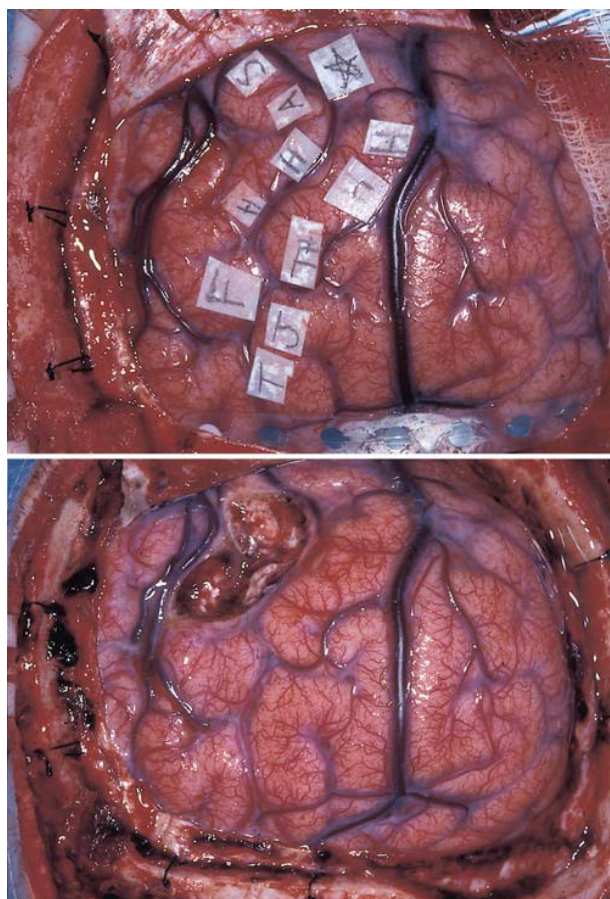


FIG. 2. Case 2. *Upper:* Intraoperative cortical mapping revealed the precentral cortical regions responsible for hand (H), arm (A), and shoulder (S) motor function. *Lower:* The epileptogenic region, as determined using ECoG with the aid of subdural grids, was subsequently resected, causing mild intraoperative weakness in the contralateral upper extremity. The patient recovered without significant deficits.

patients with postcentral gyrus resections, these authors claimed resolution of the postoperative paresthesias after several months, with return of stereognosis and proprioception. After 6 years of follow up, 19.5% of their patients were seizure free. Pilcher, et al., therefore showed that an excellent return of motor function was possible following limited resections involving the sensorimotor cortex.

Penfield and Rasmussen,⁴² however, subsequently noted that large resections in the precentral gyrus cause a complete, immediate paralysis followed by spasticity. Nonetheless, significant improvement in the proximal limb function with minor return of distal (finger/toe) movements might be expected at the 1-year follow up. Their conclusions supported the claims of risks associated with surgery in the central lobule region. Other studies in the literature have shown mixed results after limited resections in the sensorimotor cortex. In many of these studies, however, there is uncertainty regarding the precise boundaries of corticectomy and the depth of the resection into the underlying white matter.^{1,30} Therefore, the literature contains both cautionary and reassuring evidence with regard to the outcome after central

lobule resections. The clinical outcome of limited cortical resection in the pre- and postcentral gyri in humans remains poorly described.^{1,7}

Surgery in some regions of the central lobule has been reported to be better tolerated than in others. For example, unilateral excision of the sensorimotor face area is not associated with significant long-term sequela because of the bilateral cortical representation of the face.³¹ In the patients in Cases 1 and 4 in our study, regions of the cortex corresponding to facial function were resected, and the postoperative deficits in each resolved within 6 months, with excellent seizure outcome. In other regions, a limited resection of the functional cortex to the point where function begins to deteriorate may be neurologically permissible if the subcortical white matter and surrounding vessels are preserved.^{13,17} This concept may be particularly pertinent to resections of portions of the cortex responsible for proximal rather than distal limb function.^{6,45} In surgery involving cortical regions associated with limb function, resection of the proximal limb region is better tolerated than the distal limb.⁴⁵ In our three resections involving the upper extremities, the resections of brain regions associated with fine distal limb movements were limited at the onset of weakness during the awake resection to minimize the potential for permanent distal limb dysfunction.

Chronic progressive processes in the sensorimotor cortex have been shown to induce plastic changes in the functional organization of this region.^{33,46} This capacity to reorganize may facilitate resection in eloquent cortex. There is recent evidence for the existence of redundant functional cortical units in regions adjacent to the sensorimotor cortex, each participating in the same finger, wrist, or forearm movements.⁴⁹ Such parallel redundant motor circuits have been unmasked intraoperatively in patients in whom chronic lesions are being resected in the central lobule.¹¹ This contrasts with Penfield and Boldrey's⁴¹ concept of a solitary somatotopic representation in functional cortex. Other studies have demonstrated multiple depictions of the homunculus in the primary somatosensory cortex of nonhuman primates.^{24,33,55} The motor cortex of nonhuman primates also has been shown to include a dual representation of the body, with one located along the posterior bank of the precentral gyrus (more dominant, with a lower stimulus threshold for motor responses) and the other more anteriorly.^{29,54} There are also reports of patients who recovered normal neurological function, despite resection of a portion of the sensorimotor cortex to gain access to a tumor.^{2,17,28} These observations support the feasibility of limited resections in the functional cortex in select cases and are corroborated by our findings.

Multiple subpial transection has emerged as an alternative procedure for the treatment of medically refractory epileptogenic foci located in eloquent cortex. The rationale for MST is to interrupt the recruitment of neural tissue necessary to produce a seizure by placement of fine parallel cuts 5 mm apart in the cortex, which theoretically disrupts the horizontal connections between adjacent gyri.³⁴ Researchers of the largest studies to date have reported the effectiveness of MST used in combination with larger standard cortical resections for epileptogenic regions outside eloquent cortex.^{20,50} The experience with MST without corticectomy in the central lobule has been reported in a small group of patients. In one report involving six patients undergoing

Central lobule seizures

MST alone, none became seizure free, but four experienced more than 50% seizure reduction.⁴⁷ Hufnagel, et al.,²⁰ noted that two of their six patients who underwent MST alone failed to improve, compared with 15 of 16 patients who underwent MST plus cortical resection. In our series, all five patients experienced a significant improvement in seizure control after resection of portions of the central lobule, which compares favorably with the aforementioned results.

Recent data indicate that the efficacy of MST is more limited than previously reported. In one study, 19% of the patients experienced an increase in seizure frequency several years after MST, despite an initial seizure reduction postoperatively.⁴⁰ It is possible that the extensive cortical injury and gliosis caused by MST can generate new epileptogenic foci. Cystic changes and areas of focal atrophy are often observed on MR images obtained after MST, revealing more extensive damage to neocortex and underlying white matter.⁵¹ Kaufmann, et al.,²⁵ demonstrated histological changes as deep as the gray-white matter junction after MST. Because MST only interrupts epileptogenic foci and does not eliminate them, it is possible that alternate circuitry through axonal reorganization may develop over time.⁴⁰

Spencer and coworkers⁵³ have recently reported substantial seizure control among 60 to 80% of patients who underwent MST with or without resection in a multicenter study. These authors also noted that MST can cause an increase in the frequency of simple partial seizures in up to 15 to 20% of patients, presumably due to disconnection of the inhibitory input into the seizure focus from the neighboring cortex. The experience with our small group of patients indicates that efforts to maximize the extent of resection of the epileptogenic sensorimotor cortex by using intraoperative neurological monitoring can result in acceptable neurological morbidity and significant benefits related to seizure control. Perhaps MST could be used as an adjuvant technique in patients whose neurological examination results would deteriorate to an unacceptable level during awake monitoring if they undergo further resection in their sensorimotor cortex. Similarly, if postresection ECoG is used, MST could be performed if another unresectable focus is identified.

Conclusions

Focal sensorimotor seizures originating from the central lobule are often difficult to manage medically. The functional importance of this region limits surgical management options because of concerns about the potential for neurological morbidity. Awake cortical stimulation to reproduce the patient's seizure aura combined with subdural grid monitoring facilitates understanding of the anatomical relationship between the epileptic zone and functioning cortex in these patients. Intraoperative examination guides the extent of cortical resection once the epileptogenic zone and functional cortex are defined. This procedure offers a more aggressive resection of the seizure focus and is an alternative approach in surgical treatment of refractory nonlesional epilepsy originating in the central lobule.

Acknowledgment

We are indebted to Ms. Mary Soper for her expert secretarial assistance.

References

1. Alajouanine T, Le Beau J, Houdart R: Résection corticale de la zone motrice (aires 4 et 6) dans un cas d'athétos localisée au bras gauche. **Rev Neurol** 79:134-137, 1947
2. Berger MS: Functional mapping-guided resection of low-grade gliomas. **Clin Neurosurg** 42:437-452, 1995
3. Berger MS: Lesions in functional ("eloquent") cortex and subcortical white matter. **Clin Neurosurg** 41:444-463, 1994
4. Berger MS, Kincaid J, Ojemann GA, et al: Brain mapping techniques to maximize resection, safety, and seizure control in children with brain tumors. **Neurosurgery** 25:786-792, 1989
5. Black PM, Ronner SF: Cortical mapping for defining the limits of tumor resection. **Neurosurgery** 20:914-919, 1987
6. Bucy PC: **The Precentral Motor Cortex**. Urbana, IL: University of Illinois Press, 1944, pp 353-394
7. Chassoux F, Devaux B, Landre E, et al: Postoperative motor deficits and recovery after cortical resections. **Adv Neurol** 81:189-199, 1999
8. Devaux B, Chassoux F, Landre E, et al: Chronic intractable epilepsy associated with a tumor in the central region: functional mapping data and postoperative outcome. **Stereotact Funct Neurosurg** 69:229-238, 1997
9. Dogali M, Devinsky O, Luciano D, et al: Invasive intracranial monitoring, cortical resection, and multiple subpial transection for the control of intractable complex partial seizure of cortical onset. **Stereotact Funct Neurosurg** 62:222-225, 1994
10. Dreifuss FE: Goals of surgery for epilepsy, in Engel J Jr (ed): **Surgical Treatment of the Epilepsies**. New York: Raven Press, 1987, pp 31-50
11. Duffau H: Acute functional reorganization of the human motor cortex during resection of central lesions: a study using intraoperative brain mapping. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 70:506-513, 2001
12. Engel J Jr, Van Ness PC, Rasmussen TB, et al: Outcome with respect to epileptic seizures, in Engel J Jr (ed): **Surgical Treatment of the Epilepsies**, ed 2. New York: Raven Press, 1993, pp 609-621
13. Evans JP: A study of the sensory defects resulting from excision of cerebral substance in humans. **Assoc Res Nerv Ment Dis** 15:331-370, 1935
14. Foerster O: Motorische Felder und Bahnen, in Buhmke O, Foerster O (eds): **Handbuch der Neurologie**. Berlin: J Springer, 1936, Vol 6, pp 1-357
15. Gloor P: Contributions of electroencephalography and electrocorticography to the neurosurgical treatment of the epilepsies. **Adv Neurol** 8:59-105, 1975
16. Gowers W: **A Manual of Diseases of the Nervous System**, ed 2. Philadelphia: Blakiston, 1897, Vol 2
17. Gregorie EM, Goldring S: Localization of function in the excision of lesions from the sensorimotor region. **J Neurosurg** 61:1047-1054, 1984
18. Horsley V: Brain surgery. **Br Med J** 2:670-675, 1886
19. Horsley V: Remarks on the surgery of the central nervous system. **Br Med J** 2:1286-1292, 1890
20. Hufnagel A, Zentner J, Fernandez G, et al: Multiple subpial transection for control of epileptic seizures: effectiveness and safety. **Epilepsia** 38:678-688, 1997
21. Jack CR Jr, Sharbrough FW, Cascino GD, et al: Magnetic resonance image-based hippocampal volumetry: correlation with outcome after temporal lobectomy. **Ann Neurol** 31:138-146, 1992
22. Jackson JH: On the physiology and pathology of the nervous system. **M Times Gaz** 2:481, 1868
23. Jackson JH: A study of convulsions. **St Andrew's M Grad Ass Tr** 3:162-204, 1869
24. Kaas JH, Sur M, Nelson RJ: The postcentral somatosensory cortex: multiple representations of the body in primates, in Woolsey CN (ed): **Cortical Sensory Organization: Multiple Somatic Areas**. Clifton, NJ: Humana Press, 1981, Vol 1, pp 29-46

A. A. Cohen-Gadol, et al.

25. Kaufmann WE, Krauss GL, Uematsu S, et al: Treatment of epilepsy with multiple subpial transection: an acute histologic analysis in human subjects. **Epilepsia** 37:342–352, 1996
26. Keen WW: The successful cases of cerebral surgery. **Am J Med Sci** 96:329–357, 1888
27. Keene DL, Whiting S, Ventureyra EC: Electrocorticography. **Epileptic Disord** 2:57–63, 2000
28. King RB, Schell GR: Cortical localization and monitoring during cerebral operations. **J Neurosurg** 67:210–219, 1987
29. Kwan HC, MacKay WA, Murphy JT, et al: Spatial organization of precentral cortex in awake primates. II. Motor outputs. **J Neurophysiol** 41:1120–1131, 1978
30. Laplaine D, Talairach J, Meininger V, et al: Motor consequences of motor area ablations in man. **J Neurol Sci** 31:29–49, 1977
31. Lehman R, Andermann F, Olivier A, et al: Seizures with onset in the sensorimotor face area: clinical patterns and results of surgical treatment in 20 patients. **Epilepsia** 35:1117–1124, 1994
32. Lloyd JH, Deaver JB: A case of focal epilepsy successfully treated by trephining and excision of the motor centres. **Am J Med Sci** 96:477–487, 1888
33. Merzenich MM, Sameshima K: Cortical plasticity and memory. **Curr Opin Neurobiol** 3:187–196, 1993
34. Morrell F, Whistler WW, Bleck TP: Multiple subpial transection: a new approach to the surgical treatment of focal epilepsy. **J Neurosurg** 70:231–239, 1989
35. Nancrede CB: Two successful cases of brain surgery. **Med News** 53:584–588, 1888
36. O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, et al: Extent of resection of the ictal subtraction SPECT focus is an important determinant of epilepsy surgery outcome. **Epilepsia** 37 (Suppl 5):182, 1996 (Abstract)
37. O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, et al: Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus. **Neurology** 50:445–454, 1998
38. O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, et al: Subtraction peri-ictal SPECT is predictive of extratemporal epilepsy surgery outcome. **Neurology** 55:1668–1677, 2000
39. O'Brien T, So EL, Mullan BP, et al: Subtraction SPECT co-registered to MRI improves postictal localization of seizure foci. **Neurology** 52:137–146, 1999
40. Orbach D, Romanelli P, Devinsky O, et al: Late seizure recurrence after multiple subpial transections. **Epilepsia** 42:1316–1319, 2001
41. Penfield W, Boldrey E: Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. **Brain** 60:389–443, 1937
42. Penfield W, Rasmussen T (eds): **The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function**. New York: McMillan, 1950
43. Pilcher C, Meacham WR, Holbrook TJ: Partial excision of the motor cortex in treatment of Jacksonian convulsions. Results of forty-one cases. **Arch Surg** 54:633–643, 1947
44. Putnam TJ: Treatment of unilateral paralysis agitans by section of the lateral pyramidal tract. **Arch Neurol Psychiatry** 44:950–976, 1940
45. Rasmussen T: Surgery for epilepsy arising in regions other than the temporal and frontal lobes. **Adv Neurol** 8:207–226, 1975
46. Rauschecker JP: Compensatory plasticity and sensory substitution in the cerebral cortex. **Trends Neurosci** 18:36–43, 1995
47. Rougier A, Sundstrom L, Claverie B, et al: Multiple subpial transection: report of 7 cases. **Epilepsy Res** 24:57–63, 1996
48. Sachs E: The subpial resection of the cortex in the treatment of Jacksonian epilepsy (Horsley operation) with observations in areas 4 and 6. **Brain** 58:492–508, 1935
49. Sanes J, Donoghue JP, Thangaraj V, et al: Shared neural substrates controlling hand movements in human motor cortex. **Science** 268:1775–1777, 1995
50. Sawhney IM, Robertson II, Polkey CE, et al: Multiple subpial transection: a review of 21 cases. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 58:344–349, 1995
51. Smith MC: Multiple subpial transection in patients with extratemporal epilepsy. **Epilepsia** 39 (Suppl 4):S81–S89, 1998
52. So EL: Integration of EEG, MRI, and SPECT in localizing the seizure focus for epilepsy surgery. **Epilepsia** 41 (Suppl 3):S48–S54, 2000
53. Spencer SS, Schramm J, Wyler A, et al: Multiple subpial transection for intractable partial epilepsy: an international meta-analysis. **Epilepsia** 43:141–145, 2002
54. Strick PL, Preston JB: Two representations of the hand in area 4 of a primate. I. Motor output organization. **J Neurophysiol** 48:139–149, 1982
55. Tanji J, Wise SP: Submodality distribution in sensorimotor cortex of the unanesthetized monkey. **J Neurophysiol** 45:467–481, 1981
56. Taylor DC: One hundred years of epilepsy surgery: Sir Victor Horsley's contribution, in Engel J Jr (ed): **Surgical Treatment of the Epilepsies**. New York: Raven Press, 1987, pp 7–12
57. Taylor MD, Bernstein M: Awake craniotomy with brain mapping as the routine surgical approach to treating patients with supratentorial intraaxial tumors: a prospective trial of 200 cases. **J Neurosurg** 90:35–41, 1999
58. Watson C, Jack CR Jr, Cendes F: Volumetric magnetic resonance imaging. Clinical applications and contributions to the understanding of temporal lobe epilepsy. **Arch Neurol** 54:1521–1531, 1997
59. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al: A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. **N Engl J Med** 345:311–318, 2001

Manuscript received June 10, 2002.

Accepted in final form February 13, 2003.

Address reprint requests to: Aaron A. Cohen-Gadol, M.D., Department of Neurologic Surgery, Joseph 1-229, Saint Mary's Hospital, 1216 Second Street SW, Rochester, Minnesota 55905. email: cohengadol.aaron@mayo.edu.

J Neurosurg 105:77–87, 2006

Altered expression of connexin subtypes in mesial temporal lobe epilepsy in humans

FREDERIC COLLIGNON, M.D., NICHOLAS M. WETJEN, M.D., AARON A. COHEN-GADOL, M.D., GREGORY D. CASCINO, M.D., JOSEPH PARISI, M.D., FREDRIC B. MEYER, M.D., W. RICHARD MARSH, M.D., PATRICK ROCHE, M.D., PH.D., AND STEPHEN D. WEIGAND, PH.D.

Departments of Neurological Surgery, Neurology, and Pathology; and Division of Biostatistics, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

Object. The causes of epileptic events remain unclear. Much in vitro and in vivo experimental evidence suggests that gap junctions formed by connexins (Cx) between neurons and/or astrocytes contribute to the generation and maintenance of seizures; however, few experiments have been conducted in humans, and those completed have shown controversial data. The authors designed a study to compare the level of expression of Cxs in hippocampi from epileptic and nonepileptic patients to assess whether an alteration of gap junction expression in epileptic tissue plays a role in seizure origin and propagation.

Methods. The expression of Cxs32, -36, and -43 was studied in 47 consecutive samples of hippocampi obtained from epileptic patients who had undergone an amygdalohippocampectomy for the treatment of intractable seizure. These expression levels were compared with those in hippocampi obtained in nonepileptic patients during postmortem dissection. Immunostaining was performed to create one slide for each of the three Cxs. Each slide demonstrated multiple cells from each of six regions (CA1, CA2, CA3, CA4, dentate gyrus, and subiculum). Two independent reviewers rated each Cx–region combination according to an immunoreactive score.

Across all three measures—that is, staining intensity, percentage of positively stained cells, and immunoreactive score—Cx32 appeared to be expressed at a significantly lower level in the epileptic patients compared with controls ($p < 0.001$ for each measure), whereas Cx43 appeared to be expressed more among the epileptic patients ($p < 0.001$ for each measure). There was no evidence of any differential expression of Cx36. There was, however, regional variation within each Cx subtype. For Cx36, the staining intensity was higher in the CA2 region in the epilepsy group.

Conclusions. The increase in Cx43, decrease in Cx32, and preservation of Cx36 expression in hippocampi from epileptic persons could play a role in the development of seizures in patients with temporal sclerosis. Additional studies must be completed to understand this mechanism better.

KEY WORDS • seizure • amygdalohippocampectomy • hippocampus • gap junction

MESIAL temporal lobe epilepsy is the most common cause of complex partial seizures. Approximately 70 to 80% of these seizures arise from the temporal lobe, and more than 65% of these originate in mesial temporal lobe structures, especially the hippocampus, amygdala, and parahippocampal gyrus.⁴⁴ The hippocampus is divided into different subregions (dentate gyrus, CA1–CA4, and subiculum) connected via specific circuitry.⁶⁹ The most

common pathological findings in MTLE are hippocampal sclerosis with cell loss involving the CA1, CA3, and CA4 subregions and relative sparing of the CA2 subregion and dentate granule cells.^{1,6,9}

The causes of epileptic events remain elusive, and their study is complicated by the variety of seizure manifestations. Our understanding of epileptic mechanisms is based primarily on data from animal models in which seizure generation has been evaluated mostly from the perspective of chemical synaptic transmission. From these data, authors have hypothesized that seizures result from excessive and disordered neuronal behavior in the brain gray matter due to an imbalance between excitation and inhibition at the synaptic level.^{38,56} Recent experimental and theoretical evidence suggests that direct electrotonic communication between neurons and/or astrocytes via gap junctions may also contribute to the generation and maintenance of seizures through the synchronization of neural output.^{7,12,23,27,31,58}

Abbreviations used in this paper: ANOVA = analysis of variance; CI = confidence interval; CNS = central nervous system; Cx = connexin; EDTA = ethylenediaminetetraacetic acid; GABA = γ -aminobutyric acid; GFAP = glial fibrillary acidic protein; Ig = immunoglobulin; IRS = immunoreactive score; mRNA = messenger RNA; MTLE = mesial temporal lobe epilepsy; MTS = mesial temporal sclerosis; PPC = percentage of positively stained cells; SI = staining intensity.

F. Collignon, et al.

Gap junctions are sites of intercellular membrane channels providing for direct cytoplasmic continuity between adjacent cells. The structural unit of a gap junction is a hemichannel called a "connexon," a proteinaceous cylinder with a hydrophilic channel. Hexamers of proteins known as "Cx" aggregate to form a connexon. The connexons from adjacent cells create a low-resistance channel permitting the flow of small molecules (1 kD) and ions.^{2,3,9} This intercellular communication represents an important pathway through which cells can maintain tissue homeostasis and control growth and differentiation.^{2,3,53} Recently, gap junction proteins have been isolated in regions of the adult mammalian CNS.^{17,41,43,47,70} They are predominantly found in glial cells, but different subtypes can also be restricted to small neuronal populations.^{37,49,74}

In mammals, Cxs are encoded by a multigene family consisting of at least 20 members.^{10,48} Although Cxs are expressed in a cell type-specific manner, the degree of this specificity varies, and there is considerable overlap in their distribution. Among Cxs, Cx32, -36, and -43 are well represented throughout the CNS. Connexin 36 is exclusively expressed in neurons, especially interneurons;⁸ Cx32, in neurons and oligodendrocytes; and Cx43, predominantly in astrocytes but also in activated microglia and neurons, particularly during brain development.^{11,20,38-40}

Direct electrical communication through gap junctions can alter neuronal activity over a much shorter interval than propagation through chemical synapses. Recently, it has been suggested that Cxs play a role in the pathogenesis of several diseases of the nervous system, including epilepsy.^{54,67} A role for gap junctions in the synchronization of neuronal activity has been proposed in the inferior olive,³⁴ hippocampal pyramidal cells,³⁵ and retina.⁶³ Increased gap junction expression or coupling has been implicated in the synchronization of neuronal discharges;^{32,41} therefore, a causal relationship between the extent of electrotonic coupling and epileptogenicity is implied.

Some interesting, albeit contradictory, data have been obtained from analyses of mRNA and protein expression by different Cxs in epileptic tissue. Gliosis is almost always present in brain regions exhibiting epileptic activity, but data regarding the expression of Cxs, particularly Cx43 in astrocytes, are unclear thus far. In tissue excised from patients with epilepsy, protein and/or mRNA expression has either increased^{21,35} or not changed;¹⁹ this expression was not affected or was slightly decreased in different experimental animal models.^{31,34,55} The increased expression of Cx43 may facilitate both the rapid propagation of Ca^{++} ions between astrocytes and the propagation current in excitable cells and may lead to the synchronization of discharges at the epileptic focus.

Changes in the expression of Cx32 and/or -36 between hippocampal neurons and oligodendrocytes could also be mechanisms by which a discharge can be generated and synchronized. Protein and mRNA expression of Cx32 increased in murine hippocampi exposed to bicuculline, whereas those of Cx36 were not affected.³³ Note, however, that authors of another study of the hippocampus in kainate-treated and "kindled" rats reported a decrease in Cx36 mRNA and protein expression.⁵²

Given these data, we designed the current study to evaluate the expression of Cx43 as well as Cx32 and -36 in hippocampi from patients with MTLE. Subregional modifica-

tion of gap junction expression in MTLE may facilitate abnormal electrical communication between neurons and alter neuronal activity contributing to the epileptogenesis of MTS. A more complete understanding of Cx expression in MTLE could help us better to define the role of the gap junction in seizures and to elucidate the mechanisms leading to MTS.

Clinical Material and Methods

The study protocol was submitted to, and approved by, our institutional review board (1403-01).

Patient Population and Tissue Sample Preparation

In the Department of Neurosurgery at the Mayo Clinic between 2000 and 2001, 47 consecutive patients with intractable MTLE underwent temporal lobectomy with amygdalohippocampectomy (F.B.M. and W.R.M.) for en-bloc removal of the mesial temporal lobe for subsequent histological analysis and immunohistochemical staining. Neocortical resection was performed after intraoperative electrocorticography, optimizing the resection of epileptogenic tissues in most cases.

Surgical specimens were fixed in 10% buffered formalin and embedded in paraffin. The tissues were then sectioned (5 μ m thick) and mounted onto microscope slides (Superfrost Plus; Fisher Scientific, Pittsburgh, PA). Hippocampal specimens from patients with MTS were compared with postmortem hippocampi specimens from patients without neurological disease. These hippocampi were fixed in formalin and stored in the brain bank in the Department of Neuropathology. Liver, heart, and brainstem olive tissue samples were used for immunohistochemical labeling controls and examined for specificity to Cx32, -36, and -43. Different dosages of antibodies were used to match the control staining.

Samples were deparaffinized in xylene for 5 minutes each and then rehydrated before treatment with preheated EDTA buffer (1 mM, pH 8) by using a steamer (Black & Decker, Baltimore, MD). After a 30-minute incubation, the slides were cooled in EDTA buffer for 5 minutes and rinsed in water for 5 minutes. The samples were stained in an autostainer (Dako Cytomation, Fort Collins, CO). The automated method included a 5-minute peroxidase block. Sections were then stained with Cx32 (goat polyclonal IgG, sc-7258, 1:100; Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, CA), Cx36 (goat polyclonal IgG, sc-14904, 1:500; Santa Cruz Biotechnology, Inc.), and Cx43 (rabbit polyclonal IgG, 71-0700, 1:500; Zymed Laboratories, Inc., South San Francisco, CA) primary antibodies for 1 hour. The detection polymer (LSAB+; Dako Cytomation, Carpinteria, CA) was applied for 15 minutes, followed by the substrate/chromogen (AEC+; Dako Cytomation) for 10 minutes. Once removed from the autostainer, the slides were rinsed well in water, counterstained with modified Schmidt hematoxylin for 5 minutes, and rinsed; a coverslip was applied using the aqueous mounting media (Dako Cytomation).

We obtained specimens from 47 epileptic patients and 31 nonepileptic control volunteers. Tissue samples from each patient's hippocampus were used to create one slide for

Connexin expression and mesial temporal sclerosis

TABLE 1
Cross-classification of SIs for Rater 1 by Rater 2*

Scores by Rater 1	Scores by Rater 2 (%)				Total
	0	1	2	3	
0	309 (22.0)	104 (7.4)	5 (0.4)	0 (0)	418 (29.8)
1	62 (4.4)	339 (24.2)	68 (4.8)	3 (0.2)	472 (33.6)
2	3 (0.2)	60 (4.3)	213 (15.2)	61 (4.3)	337 (24.0)
3	0 (0)	1 (0.1)	34 (2.4)	142 (10.1)	177 (12.6)
total	374 (26.6)	504 (35.9)	320 (22.8)	206 (14.7)	1404 (100.0)

* 0, no staining; 1, low SI; 2, moderate SI; 3, strong SI.

each of the three Cx subtypes (Cx32, -36, and -43). Each slide had multiple cells from each of six regions: CA1, CA2, CA3, CA4, dentate gyrus, and subiculum. Two independent reviewers rated each Cx-region combination according to the SI, PPC, and IRS based on the one used in Germany. Staining intensity was rated as levels 0 (no fixation), 1 (low fixation), 2 (moderate fixation), and 3 (strong fixation). The PPC was assessed and categorized as follows: 0 (no positive cells), 1 (up to 10% positive cells), 2 (11–49% positive cells), 3 (50–80% positive cells), and 4 (81–100% positive cells). An IRS was calculated as the product of SI and PPC. In summary, for each SI, PPC, and IRS, there were three Cxs times six regions times two raters, for 36 measurements per hippocampus.

Sample Evaluation and Statistical Analysis

Connexin expression was evaluated to determine whether there were differences between patients with MTLE and nonepileptic control volunteers. We analyzed whether Cx expression varied between the two groups according to Cx subtypes, hippocampal region, or both.

Statistical analyses were performed to measure interrater agreement and to test whether ratings from independent observers could be combined to provide more reliable measurements. Interrater agreement was evaluated using contingency tables to compare the measurements of Rater 1 with the measurements of Rater 2. We calculated the percentage of measurements in perfect agreement, agreement to within one category, and agreement to within two categories. To analyze SI and PPC, we averaged the raters' measurements from the same patient, Cx subtype, and hippocampal region. The IRS value for each patient was calculated as the product of the average SI and the average PPC. By averaging the raters' measurements we increased

precision and reduced the complexity of the data, analyzing only 18 measurements per patient rather than 36. For each response variable (SI, PPC, and IRS), we fitted a mixed-effects ANOVA model and treated as fixed effects the patient group, Cx subtype, and hippocampal region, taking into account all two-way and three-way interactions. We treated the subject effect as random and included random Cx and hippocampal region effects within each subject. In these models responses from separate patients were categorized as independent; responses from the same patient, as correlated. The correlation was defined so that for a given patient, two measurements with the same Cx subtype would be more correlated than two measurements from different Cxs. Analogously, two measurements within the same region for a given patient would be more correlated than two measurements from different regions.

These mixed-effects ANOVA models directly addressed the questions that were of interest a priori by testing for an overall difference in Cx expression between patients with MTLE and nonepileptic controls, whether there was a patient group difference within each Cx subtype and whether there was a patient group difference within hippocampal regions within Cx subtypes. Because these hypothetical tests were preplanned and indicated by the study design rather than the observed data, we did not adjust probability values for multiple comparisons. Still, we report probability values to four decimal places, allowing the reader to perform post hoc corrections if desired. We report either group means and standard errors of the group means or the differences between the group means together with 95% CIs for these differences by using estimates from the ANOVA models. We estimated the average difference between the two raters' measurements by fitting a mixed-effects ANOVA model for SI and PPC as described earlier and by adding a random rater effect. All calculations were performed using commercially available software (SAS, version 8; SAS Institute, Inc., Cary, NC).

Results

Raters agreed on SI 71.4% of the time (Table 1). The two rating sets were within one category 99.1% of the time. For only 12 (0.01%) of 1404 measurements did the raters differ by two categories. The proportion of measurements in agreement with respect to the PPC was 62.5% (Table 2); another 33.8% of the measurements differed by only one category. Differences of two or more categories were rare (3.8%). Although overall agreement between the two raters

TABLE 2
Cross-classification of PPCs for Rater 1 by Rater 2*

Scores by Rater 1	Scores by Rater 2 (%)					Total
	0	1	2	3	4	
0	309 (22.0)	94 (6.7)	14 (1.0)	1 (0.1)	0	418 (29.8)
1	51 (3.6)	235 (16.7)	59 (4.2)	11 (0.8)	0	356 (25.4)
2	14 (1.0)	65 (4.6)	167 (11.9)	76 (5.4)	7 (0.5)	329 (23.4)
3	0	6 (0.4)	37 (2.6)	125 (8.9)	63 (4.5)	231 (16.5)
4	0	0	0	29 (2.1)	41 (2.9)	70 (5.0)
total	374 (26.6)	400 (28.5)	277 (19.7)	242 (17.2)	111 (7.9)	1404 (100.0)

* 0, 0%; 1, 1–10%; 2, 11–49%; 3, 50–80%; 4, 81–100%.

F. Collignon, et al.

TABLE 3
Staining intensity, PPC, and IRS by
patient group and Cx subtype*

Parameter	Epilepsy Group	Control Group	p Value
SI			
Cx32	1.10 ± 0.08	1.60 ± 0.09	<0.001
Cx36	0.50 ± 0.05	0.37 ± 0.09	0.29
Cx43	2.36 ± 0.08	1.28 ± 0.09	<0.001
PPC			
Cx32	1.25 ± 0.09	2.07 ± 0.11	<0.001
Cx36	0.61 ± 0.09	0.61 ± 0.11	1.00
Cx43	2.79 ± 0.09	1.31 ± 0.11	<0.001
IRS			
Cx32	1.73 ± 0.24	4.31 ± 0.29	<0.001
Cx36	0.76 ± 0.24	0.54 ± 0.29	0.57
Cx43	6.91 ± 0.24	2.10 ± 0.29	<0.001

* Values represent the means ± standard errors of the means.

was quite high, there were some systematic differences between the two data sets. For the SI measurements, Rater 1 provided measurements that were a mean of 0.06 points lower than those provided by Rater 2 (95% CI 0.01–0.11). Although this difference reached statistical significance ($p = 0.01$), the magnitude of the difference was deemed inconsequential. Rater 1 also tended to report slightly lower values for the PPC compared with Rater 2. The mean difference

was 0.10 (95% CI 0.04–0.16), and although this value is statistically significant ($p = 0.003$), the clinical implications are very small.

In Table 3 we compare mean SI, PPC, and IRS values between the epilepsy and control groups for each Cx. Across all three measures, Cx32 appeared to be expressed significantly less in patients with epilepsy compared with controls (each $p < 0.01$), whereas Cx43 appeared to be expressed more among the patients with epilepsy (each $p < 0.001$). There was no evidence of any differential expression of Cx36.

Figure 1 shows differences in mean SI between the epilepsy and control groups as well as 95% CIs for the difference. Positive differences indicate increased expression among the MTLE group compared with controls. On the right axis are probability values for the test of no group difference. As indicated in Table 3, SI in patients with epilepsy was lower for Cx32, higher for Cx43, and not significantly different from controls for Cx36. There was, however, some regional variation within each Cx subtype. For example, the SI values for Cx32 within the dentate region were not significantly different between persons with or without epilepsy. For Cx36, there was some evidence that SI in the CA2 region was higher in the epilepsy group. Figure 2 features a comparison of PPCs; Fig. 3, a comparison of IRSs for each Cx subtype. These figures also show that the PPC and IRS have a similar relationship in patients with epilep-

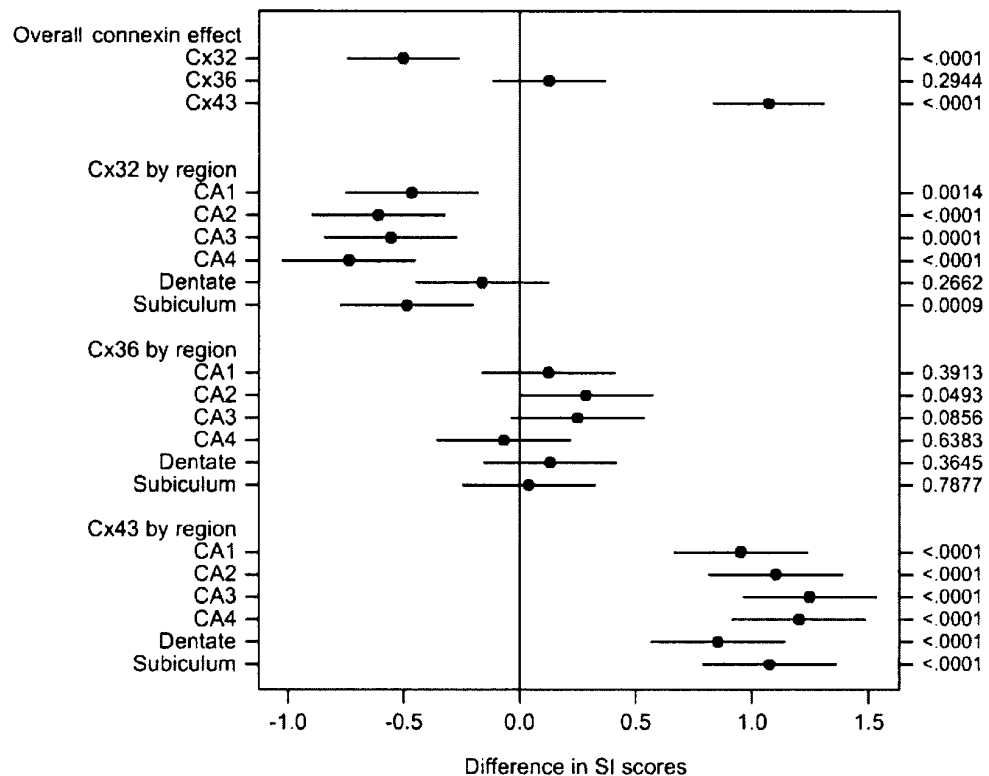


FIG. 1. Graph showing the differences between the mean SIs for the epilepsy and control groups as well as the 95% CIs for the difference. On the right axis are probability values for the test of no group difference. In patients with epilepsy the SI was lower for Cx32, higher for Cx43, and not significantly different from controls for Cx36. There was, however, regional variation within each Cx subtype.

Connexin expression and mesial temporal sclerosis

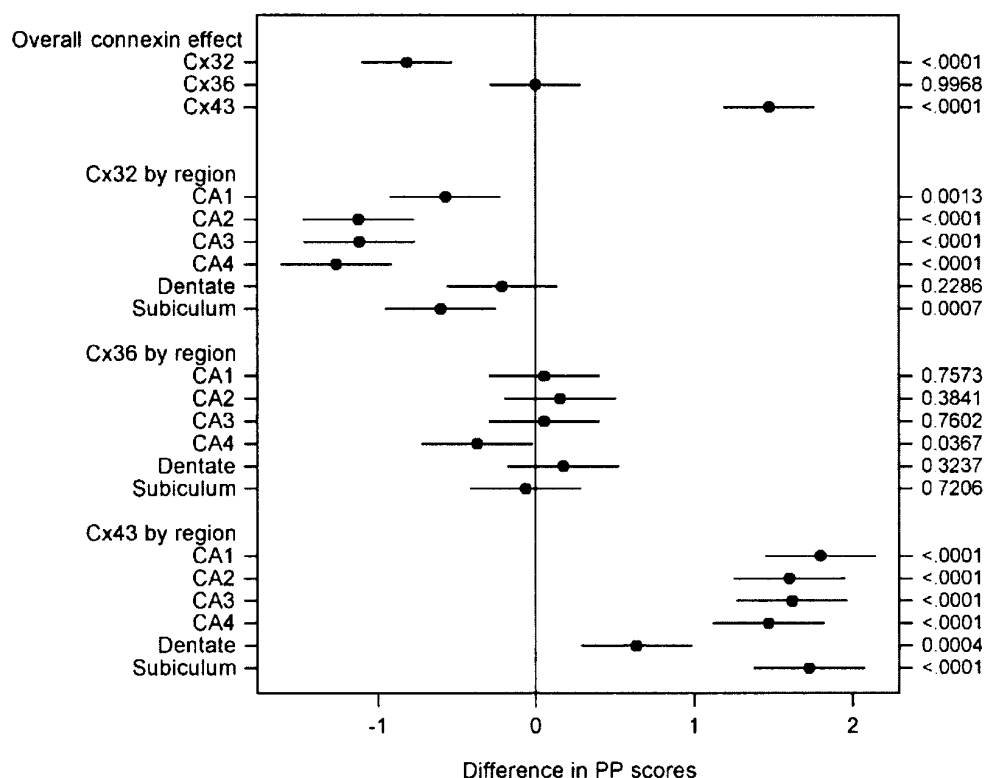


FIG. 2. Graph depicting the difference between the mean PPC in the epilepsy and control groups as well as the 95% CIs for the difference. Positive differences indicate increased expression in the MTLE group compared with controls. The CIs that include 0 are not significant at the 0.05 level. The axis on the right shows the probability value for the test of no group difference. PP = PPC.

sy and controls; despite some significant regional differences, overall Cx32 expression was lower in the epilepsy group compared with controls, Cx36 was not significantly different between the two groups, and Cx43 was higher in the epilepsy group.

Discussion

The hippocampus is organized into subregions (dentate gyrus, CA1–CA4, and subiculum) connected in an organized manner. The trisynaptic circuit is most prominent where excitatory axons from the entorhinal cortex form the perforant pathway terminating in the molecular layer of the dentate gyrus, into the stratum radiatum of the hippocampus proper (CA1 and CA3). In the dentate gyrus, these axons make excitatory synapses in the molecular layer onto dendrites of the dentate granule cells. In turn, the granule cells excite CA4 and CA3 pyramidal neurons and not CA2 and CA1 via the mossy fibers pathway. Mossy fiber synapses are excitatory, and the postsynaptic receptors include kainate-type glutamatergic receptors. The hilus contain excitatory neurons including the mossy cells, that is, glutamatergic neurons that send axonal projections locally (within the transverse plane) as well as longitudinally to the dendrites of the dentate gyrus. These pathways may be involved in circuits for local or lateral inhibition.⁵⁰ The CA3 pyramidal cells are excitatory glutamatergic neurons that send axons

into the CA1 area via the Schaffer collateral pathway. In turn, the CA1 cells send their axons to the subiculum that projects back to the entorhinal cortex. They also send recurrent collateral excitatory axons back into the CA3 area and synapse onto pyramidal cells there. This recurrent excitatory pathway contributes to the ability of area CA3 to fire interictal-like bursts.⁷³

In MTLE, a segment of the trisynaptic circuit may be lost. Hilar CA1 and CA3 hippocampal regions are damaged, whereas CA2 pyramidal cells and dentate granule cells are preserved. In addition, mossy fiber terminal sprouting into the new synaptic region is also a common feature.^{26,55,57} Although its significance is unclear, this regional reorganization has led to the dormant basket cells and mossy fiber sprouting hypothesis, which may partially explain the mechanism of seizure generation.

A strong upregulation of Cx43 occurred in all subregions in the hippocampi from patients with MTLE (Fig. 4). Although we did not study the concomitant expression of GFAP, we assume that it is expressed mostly by astrocytes. We were also unable to prove unequivocally that an increase in Cx43 expression is not due to an elevation in the absolute number of astrocytes. Note, however, that in our study the SI was probably increased due to an elevation in Cx expression in astrocyte membranes. Moreover, this observation agrees with other study data showing that astrocytes in epileptic foci have an increased expression of

F. Collignon, et al.

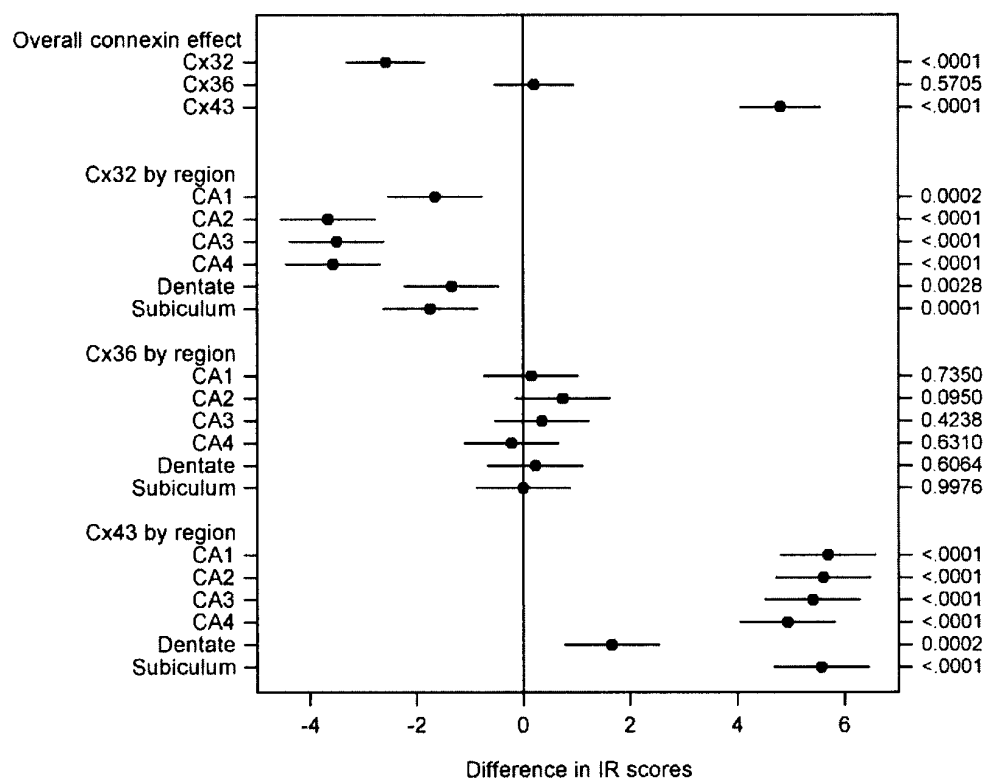


FIG. 3. Graph demonstrating the difference between mean IRSs in the epilepsy and control groups as well as the 95% CI for the difference. Positive differences indicate increased expression among the MTLE group compared with controls. The CIs that include 0 are not significant at the 0.05 level. The axis on the right shows the probability value for the test of no group difference.

Cx43.^{32,41} Naus and colleagues⁴² have shown that there was no correlation between the expression of GFAP and Cx43 mRNA and concluded that astrocytes in epileptogenic tissue increase their expression of gap junctions independently of any change in GFAP expression. Similarly, Fonseca, et al.,¹⁹ have demonstrated that Cx43 immunolabeling is increased in MTLE, and this increase is so disproportionately high that Cx43 immunolabeling often masks astrocytic GFAP immunolabeling. Therefore, we assume that an increase in GFAP-positive astrocytes and enhanced coupling between astrocytes have implications for the role of astrocytes and gap junctions in the pathogenesis of epilepsy. Although the mechanisms by which it occurs have not been established, several hypotheses can be proposed.

Intense electrochemical activity in an epileptic focus results in increases in extracellular K^+ .²² Increased communication between astrocytes via gap junctions would form a highly functional astrocytic syncytium that could play a role in buffering extracellular K^+ concentrations potentially elevated after seizure discharges.^{28,66} Authors of several recent studies have suggested that reactive astrocytes can exhibit electrical activity and are capable of inducing electrical responses in neurons and neighboring astrocytes to which they are coupled via gap junctions.^{19,24,42,46} In MTLE, increased Cx43 expression may represent the upregulation of the astrocyte population that is electrically active and provides direct cell-cell electrical coupling. During epileptic seizures, excess glutamate released into the extracellular

space by overactive or damaged neurons may initiate an enormous Ca^{++} influx into adjacent astrocytes. This increase in the intracellular free Ca^{++} concentration may cause membrane depolarization and a Ca^{++} wave that is rapidly propagated to other astrocytes. To corroborate these hypotheses, there is evidence that astrocytes may provide a pathway between electrically active neurons through short circuits enabling rapid propagation of the electrical signal via Cx43 gap junctions. Authors of a recent study have suggested that small electrical fields from several simultaneously discharging neurons could be sufficient to trigger adjacent coupled neuronal clusters to fire simultaneously.^{60,65} Gap junction-linked astrocytes may augment the electrical signal propagated from one cluster of hyperexcitable neurons to another. Thus, astrocytes extensively coupled to gap junctions may act as bridges, connecting different areas of neuronal hyperexcitability separated by areas of fibrosis and contributing to the synchronization of neuronal discharge.

An upregulation of Cx43 gap junctions, assuming that they are functional, would facilitate the rapid propagation of the electrical signal between neurons. Through the tissue structure and the increased coupling, a reentry arrhythmia or circulating current-like effect, similar to that proposed for arrhythmias occurring at the edges of cardiac infarcts, may be introduced.⁴⁴ Moreover, the rapid propagation of the Ca^{++} signal through the astrocytic syncytium could result in a level of increased neuronal intracellular Ca^{++} that would cause irreversible cell injury. In this way both neuronal and

Connexin expression and mesial temporal sclerosis

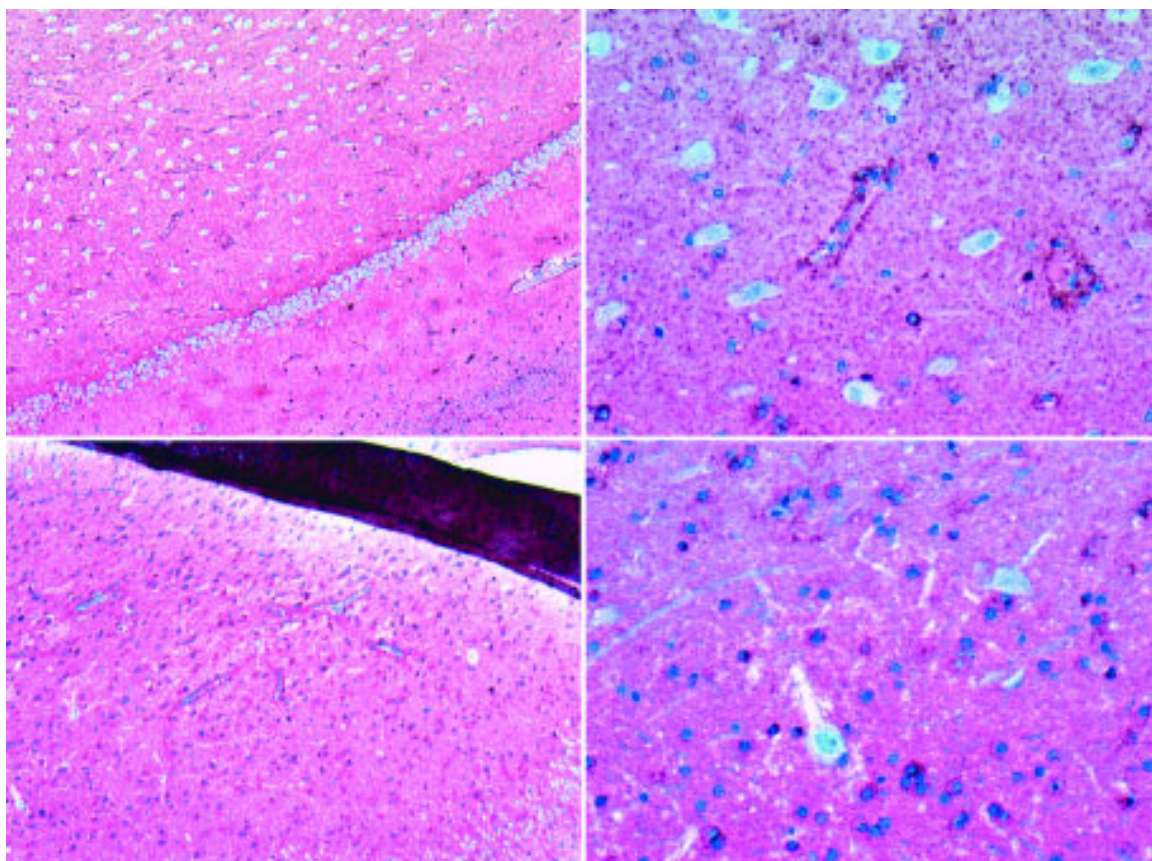


FIG. 4. Photomicrographs depicting the expression of Cx43. Tissue from the dentate gyrus and hilum of a nonepileptic control volunteer (*upper left*) and an epileptic patient (*lower left*). Tissue from the hilum of a nonepileptic control volunteer (*upper right*) and an epileptic patient (*lower right*). Connexin 43 is expressed mostly in the astrocytes and is significantly increased in epileptic tissue. Original magnification $\times 50$ (*upper and lower left*) and $\times 200$ (*upper and lower right*).

glial cells some distance from the central focus of the injury are affected, thus increasing the extent of the lesion. The implication in MTLE is that the lesion can spread from the mesial temporal lobe to the cortex, thereby facilitating the progression of MTLE to more generalized epileptic seizures.

Gap junctions have been demonstrated between neurons structurally and electrophysiologically in areas prone to epilepsy such as the CA3 region of the hippocampus.^{13–16,22,45,59–62} In addition, convulsants have been shown to increase the degree of intercellular coupling in vertebrate neurons.⁴⁵ Electron micrographs of cortical tissue obtained in patients afflicted with spongiform viral encephalopathies have indicated that neuronal membranes may fuse or form gap junctions in increased numbers, suggesting a mechanism for epileptiform synchronization through pathologically enhanced electrotonic coupling.⁶¹ An increase in the direct communication between neurons would be a mechanism by which synchronization of epileptic events could occur. Connexin 32 is known to be expressed in neurons as well as oligodendrocytes.

For technical reasons, we did not perform double labeling; thus, we are unable to assess the contribution of these two cellular types in the expression of Cx32. Note, however, that we focused our cell counts in the stratum pyramidale

of the different subregions of the hippocampus, assuming that neurons were predominant in this layer. The expression of Cx32 in the different subregions of the hippocampus was significantly decreased in this study (Fig. 5). This result may suggest that the increased communication between neurons probably does not play a role in the seizures in MTLE, although additional studies are warranted to clarify which cellular type predominantly expresses Cx32.

Connexin 36 appears to be expressed at high levels almost exclusively in mammalian neurons.^{9,51} The highest levels have been found in the retina, olfactory bulb, and hippocampus, especially in the CA3 and CA4 subfields. Results of *in situ* hybridization studies in adult mice have shown that Cx36 expression is largely absent from the pyramidal cell layer, with labeling occurring only in the stratum oriens and radiatum. Using single-cell polymerase chain reaction, Cx36 expression has been found to be expressed in different types of GABAergic interneurons, in contrast to Cx36 in early development when there is also extensive labeling of neurons in the pyramidal layer.^{25,64}

Synchronized gamma frequency oscillations (30–80 Hz) are thought to be important for a variety of cognitive functions. A principal requirement for the generation of a gamma frequency oscillation is the activation of interneuronal

F. Collignon, et al.

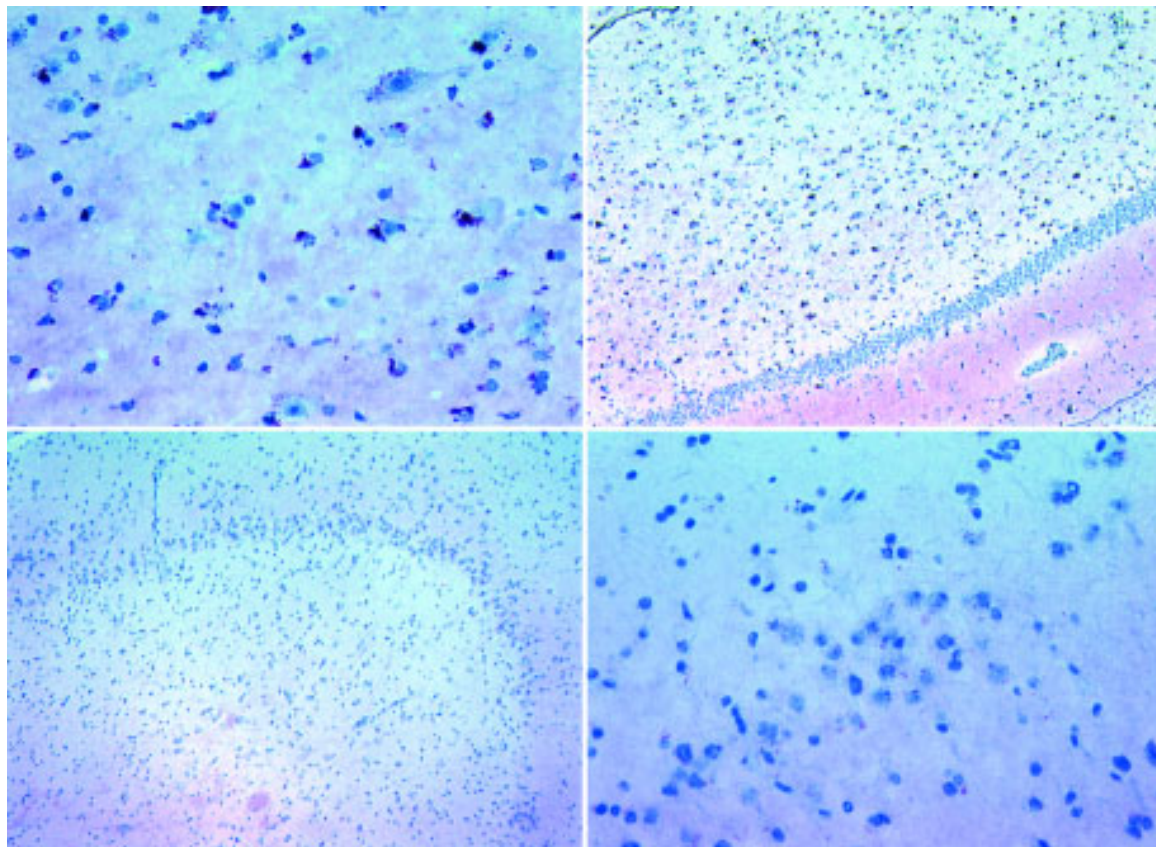


FIG. 5. Photomicrographs demonstrating the expression of Cx32. Tissue from the dentate gyrus and hilum of a nonepileptic control volunteer (*upper left*) and an epileptic patient (*upper right*). Tissue from the hilum of a nonepileptic control volunteer (*lower left*) and an epileptic patient (*lower right*). Original magnification $\times 50$ (*upper and lower left*) and $\times 200$ (*upper and lower right*).

networks.^{29,53,54} Persistent gamma frequency activity, such as that evoked by kainate or carbachol, requires the reciprocal activation of pyramidal cells and interneurons.⁷² This type of activity is abolished by antagonists of either α -amino-3-hydroxy 5-methyl-4-isoxazole propionate or GABA Type A receptors such as bicuculline.^{5,18,68} Experimental observations in Cx36 knockout mice have shown that reductions in electrical signaling in interneuronal networks lead to a reduction in the synchrony of gamma frequency oscillations.^{4,71} The fact that electrical coupling is largely absent between interneurons in all areas of the brain thus far examined in the Cx36 knockout mouse suggests that electrical signaling between interneurons may be largely mediated via gap junctions containing Cx36.³⁶ The GABAergic interneurons such as basket cells are often spared in epileptic tissue. Based on the aforementioned data, we think that Cx36 may be predominantly expressed in GABA interneurons in MTLE. Fujiwara-Tsukamoto and associates²¹ have recently demonstrated that excitatory GABAergic transmission may play a rather active role in generating rhythmic synchronization in the focus of an epileptic event. Data in our study show that Cx36 expression in epileptic tissue is preserved (Fig. 6), suggesting that sustained connection between presumed GABAergic interneurons via Cx36 gap junctions may play a role in seizure generation and synchronization.

Additional studies must be conducted to evaluate the type and location of the interneurons expressing Cx36. Although these findings are interesting and can shed light on the pathophysiology of the epileptic event, the changes in Cx expression can only be a consequence of repetitive epileptic events. New animal models must be developed to study this topic.

Conclusions

Connexin 43 gap junction expression appears to be up-regulated in the subiculum and the CA1 to CA4 subregions of the hippocampus from patients undergoing surgery for MTLE. This Cx subtype is most commonly expressed in astrocytes, suggesting that increased gap junction communication between astrocytes and not between neurons may play a significant role in seizure generation. The preservation of interneuron communication via the Cx36 gap junction seems to be an important mechanism of rhythmic synchronization generation. Additional studies are required to evaluate the cellular expression of Cx subtypes and their role in epileptogenic tissue in humans. Furthermore, these data should be discussed in a more extensive fashion, including the significance of the hippocampal architectural modification and the alteration of the synaptic connections

Connexin expression and mesial temporal sclerosis

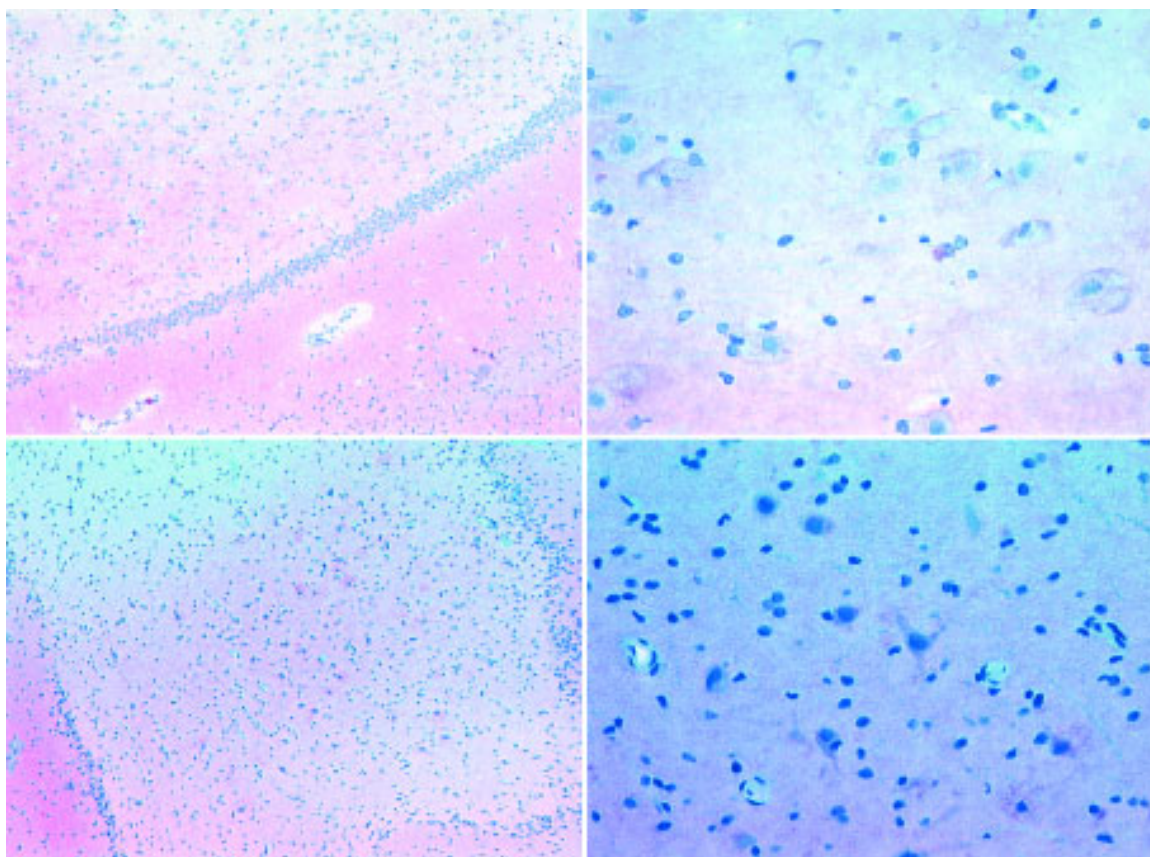


FIG. 6. Photomicrographs demonstrating the expression of Cx36. Tissue from the dentate gyrus and hilum of a nonepileptic control volunteer (upper left) and an epileptic patient (lower left). Tissue from the hilum of a nonepileptic control volunteer (upper right) and an epileptic patient (lower right). There was no obvious change in Cx36 expression exclusively in neurons. Original magnification $\times 50$ (upper and lower left) and $\times 200$ (upper and lower right).

between cells in MTS, to understand better the mechanisms leading to seizure generation and propagation.

Acknowledgments

We are deeply indebted to Mrs. Linda Murphy, who performed all of the technical work. We appreciate Mr. Benjamin Duroy's assistance with the figures and tables.

References

- Babb T, Brown W: Pathological findings in epilepsy, in Engel J Jr (ed): **Surgical Treatment of the Epilepsies**. New York: Raven Press, 1987, Vol 1, pp 511–540
- Bennett MV, Barrio LC, Bargiello TA, Spray DC, Hertzberg E, Saez JC: Gap junctions: new tools, new answers, new questions. **Neuron** 6:305–320, 1991
- Bruzzone R, White TW, Paul DL: Connections with connexins: the molecular basis of direct intercellular signaling. **Eur J Biochem** 238:1–27, 1996
- Buhl DL, Harris KD, Hormuzdi SG, Monyer H, Buzsaki G: Selective impairment of hippocampal gamma oscillations in connexin-36 knock-out mouse in vivo. **J Neurosci** 23:1013–1018, 2003
- Buhl EH, Tamas G, Fisahn A: Cholinergic activation and tonic excitation induce persistent gamma oscillations in mouse somatosensory cortex in vitro. **J Physiol** 513:117–126, 1998
- Burton CJ: **The Neuropathology of Temporal Lobe Epilepsy**. New York: Oxford University Press, 1988
- Carlen PL, Skinner F, Zhang L, Naus C, Kushnir M, Perez Velazquez JL: The role of gap junctions in seizures. **Brain Res Brain Res Rev** 32:235–241, 2000
- Condorelli DF, Parenti R, Spinella F, Trovato Salinaro A, Belluardo N, Cardile V, et al: Cloning of a new gap junction gene (Cx36) highly expressed in mammalian brain neurons. **Eur J Neurosci** 10:1202–1208, 1998
- Corsellis J, Bruton C: Neuropathology of status epilepticus in humans. **Adv Neurol** 34:129–139, 1983
- Dermietzel R, Spray DC: Gap junctions in the brain: where, what type, how many and why? **Trends Neurosci** 16:186–192, 1993
- Dermietzel R, Traub O, Hwang TK, Beyer E, Bennett V, Spray DC, et al: Differential expression of three gap junction proteins in developing and mature brain tissues. **Proc Natl Acad Sci U S A** 86:10148–10152, 1989
- Draguhn A, Traub RD, Schmitz D, Jefferys JG: Electrical coupling underlies high-frequency oscillations in the hippocampus in vitro. **Nature** 394:189–192, 1998
- Dudek FE, Andrew RD, McVicar BA, et al: Recent evidence for and possible significance of gap junctions and electronic synapses in mammalian brain, in Jasper HH, Van Gelder NM (eds): **Basic Mechanisms of Neuronal Hyperexcitability**. New York: AR Liss, 1983, pp 31–73
- Dudek FE, Patrylo PR, Wuarin JP: Mechanisms of neuronal syn-

F. Collignon, et al.

- chronization during epileptiform activity. *Adv Neurol* **79**: 699–708, 1999
15. Dudek FE, Snow RW, Taylor CP: Role of electrical interactions in synchronization of epileptiform bursts. *Adv Neurol* **44**:593–617, 1986
 16. Dudek FE, Yasumura T, Rash JE: ‘Non-synaptic’ mechanisms in seizures and epileptogenesis. *Cell Biol Int* **22**:793–805, 1998
 17. Dupont E, el Aoumari A, Roustiau-Severe S, Briand JP, Gros D: Immunological characterization of rat cardiac gap junctions: presence of common antigenic determinants in heart of other vertebrate species and in various organs. *J Membr Biol* **104**:119–128, 1988
 18. Fisahn A, Pike FG, Buhl EH, Paulsen O: Cholinergic induction of network oscillations at 40 Hz in the hippocampus in vitro. *Nature* **394**:186–189, 1998
 19. Fonseca CG, Green CR, Nicholson LF: Upregulation in astrocytic connexin 43 gap junction levels may exacerbate generalized seizures in mesial temporal lobe epilepsy. *Brain Res* **929**: 105–116, 2002
 20. Froes MM, Correia AH, Garcia-Abreu J, Spray DC, Campos de Carvalho AC, Neto MV: Gap-junctional coupling between neurons and astrocytes in primary central nervous system cultures. *Proc Natl Acad Sci U S A* **96**:7541–7546, 1999
 21. Fujiwara-Tsakamoto Y, Isomura Y, Nambu A, Takada M: Excitatory GABA input directly drives seizure-like rhythmic synchronization in mature hippocampal CA1 pyramidal cells. *Neuroscience* **119**:265–275, 2003
 22. Glotzner FL: Membrane properties of neuroglia in epileptogenic gliosis. *Brain Res* **55**:159–171, 1973
 23. Gutnick MJ, Prince DA: Dye coupling and possible electrotonic coupling in the guinea pig neocortical slice. *Science* **211**:67–70, 1981
 24. Haas HL, Jefferys JG: Low-calcium field burst discharges of CA1 pyramidal neurones in rat hippocampal slices. *J Physiol* **354**: 185–201, 1984
 25. Hassinger TD, Atkinson PB, Strecker GJ, Whalen LR, Dudek FE, Kossel AH, et al: Evidence for glutamate-mediated activation of hippocampal neurons by glial calcium waves. *J Neurobiol* **28**: 159–170, 1995
 26. Hormuzdi SG, Pais I, LeBeau FE, Towers SK, Rozov A, Buhl EH, et al: Impaired electrical signaling disrupts gamma frequency oscillations in connexin 36-deficient mice. *Neuron* **31**:487–495, 2001
 27. Houser CR, Miyashiro JE, Swartz BE, Walsh GO, Rich JR, Delgado-Escueta AV: Altered patterns of dynorphin immunoreactivity suggest mossy fiber reorganization in human hippocampal epilepsy. *J Neurosci* **10**:267–282, 1990
 28. Ishimatsu M, Williams JT: Synchronous activity in locus coeruleus results from dendritic interactions in pericoerulear regions. *J Neurosci* **16**:5196–5204, 1996
 29. Jefferys JG: Nonsynaptic modulation of neuronal activity in the brain: electric currents and extracellular ions. *Physiol Rev* **75**: 689–723, 1995
 30. Jefferys JG, Traub RD, Whittington MA: Neuronal networks for induced ‘40 Hz’ rhythms. *Trends Neurosci* **19**:202–208, 1996
 31. Khurgel M, Ivy GO: Astrocytes in kindling: relevance to epileptogenesis. *Epilepsy Res* **26**:163–175, 1996
 32. Konnerth A, Heinemann U, Yaari Y: Slow transmission of neural activity in hippocampal area CA1 in absence of active chemical synapses. *Nature* **307**:69–71, 1984
 33. Lee SH, Magge S, Spencer DD, Sontheimer H, Cornell-Bell AH: Human epileptic astrocytes exhibit increased gap junction coupling. *Glia* **15**:195–202, 1995
 34. Li J, Shen H, Naus CC, Zhang L, Carlen PL: Upregulation of gap junction connexin 32 with epileptiform activity in the isolated mouse hippocampus. *Neuroscience* **105**:589–598, 2001
 35. Llinas R, Baker R, Sotelo C: Electrotonic coupling between neurons in cat inferior olive. *J Neurophysiol* **37**:560–571, 1974
 36. MacVicar BA, Dudek FE: Dye-coupling between CA3 pyramidal cells in slices of rat hippocampus. *Brain Res* **196**:494–497, 1980
 37. Maier N, Guldenagel M, Sohl G, Siegmund H, Willecke K, Draguhn A: Reduction of high-frequency network oscillations (ripples) and pathological network discharges in hippocampal slices from connexin 36-deficient mice. *J Physiol* **541**:521–528, 2002
 38. Massa PT, Mugnaini E: Cell junctions and intramembrane particles of astrocytes and oligodendrocytes: a freeze-fracture study. *Neuroscience* **7**:523–538, 1982
 39. Micevych PE, Abelson L: Distribution of mRNAs coding for liver and heart gap junction proteins in the rat central nervous system. *J Comp Neurol* **305**:96–118, 1991
 40. Mody I, Otis TS, Staley KJ, Kohr G: The balance between excitation and inhibition in dentate granule cells and its role in epilepsy. *Epilepsy Res Suppl* **9**:331–339, 1992
 41. Nadarajah B, Thomaidou D, Evans WH, Parnavelas JG: Gap junctions in the adult cerebral cortex: regional differences in their distribution and cellular expression of connexins. *J Comp Neurol* **376**:326–342, 1996
 42. Naus CC, Bechberger JF, Paul DL: Gap junction gene expression in human seizure disorder. *Expl Neurol* **111**:198–203, 1991
 43. Naus CC, Belliveau DJ, Bechberger JF: Regional differences in connexin32 and connexin43 messenger RNAs in rat brain. *Neurosci Lett* **111**:297–302, 1990
 44. O’Connor ER, Sontheimer H, Spencer DD, et al: Astrocytes from human hippocampal epileptogenic foci exhibit action potential-like responses. *Epilepsia* **39**:347–354, 1998
 45. Paul DL: Molecular cloning of cDNA for rat liver gap junction protein. *J Cell Biol* **103**:123–134, 1986
 46. Pedley T: The epilepsies, in Goldman L, Bennett JC (eds): *Cecil’s Textbook of Medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 2000, Vol 2, pp 2151–2163
 47. Rayport SG, Kandel ER: Epileptogenic agents enhance transmission at an identified weak electrical synapse in Aplysia. *Science* **213**:462–463, 1981
 48. Schroder W, Hinterkeuser S, Seifert G, Schramm J, Jabs R, Wilkin GP, et al: Functional and molecular properties of human astrocytes in acute hippocampal slices obtained from patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* **41** (Suppl 6):S181–S184, 2000
 49. Schweitzer JS, Patrylo PR, Dudek FE: Prolonged field bursts in the dentate gyrus: dependence on low calcium, high potassium, and nonsynaptic mechanisms. *J Neurophysiol* **68**:2016–2025, 1992
 50. Shiosaka S, Yamamoto T, Hertzberg EL, Nagy JJ: Gap junction protein in rat hippocampus: correlative light and electron microscope immunohistochemical localization. *J Comp Neurol* **281**: 282–297, 1989
 51. Siman AM, Goodenough DA: Diverse functions of vertebrate gap junctions. *Trends Cell Biol* **8**:477–483, 1998
 52. Sloper JJ, Powell TP: Gap junctions between dendrites and somata of neurons in the primate sensorimotor cortex. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* **203**:39–47, 1978
 53. Sloviter RS: The functional organization of the hippocampal dentate gyrus and its relevance to the pathogenesis of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* **35**:640–654, 1994
 54. Sohl G, Degen J, Teubner B, Willecke K: The murine gap junction gene connexin36 is highly expressed in mouse retina and regulated during brain development. *FEBS Lett* **428**:27–31, 1998
 55. Sohl G, Guldenagel M, Beck H, Teubner B, Traub O, Gutierrez R, et al: Expression of connexin genes in hippocampus of kainate-treated and kindled rats under conditions of experimental epilepsy. *Brain Res Mol Brain Res* **83**:44–51, 2000
 56. Spray DC: Molecular physiology of gap junction channels. *Clin Exp Pharmacol Physiol* **23**:1038–1040, 1996
 57. Spray DC, Duffy HS, Scemes E: Gap junctions in glia. Types, roles, and plasticity. *Adv Exp Med Biol* **468**:339–359, 1999
 58. Sutula TP, Cavazos JE, Woodard AR: Long-term structural and functional alterations induced in the hippocampus by kindling: implications for memory dysfunction and the development of epilepsy. *Hippocampus* **4**:254–258, 1994
 59. Tasker JG, Dudek FE: Electrophysiology of GABA-mediated synaptic transmission and possible roles in epilepsy. *Neurochem Res* **16**:251–262, 1991

Connexin expression and mesial temporal sclerosis

60. Tauck DL, Nadler JV: Evidence of functional mossy fiber sprouting in hippocampal formation of kainic acid-treated rats. **J Neurosci** **5**:1016–1022, 1985
61. Taylor CP, Dudek FE: A physiological test for electrotonic coupling between CA1 pyramidal cells in rat hippocampal slices. **Brain Res** **235**:351–357, 1982
62. Taylor CP, Dudek FE: Synchronous neural afterdischarges in rat hippocampal slices without active chemical synapses. **Science** **218**:810–812, 1982
63. Traub RD, Draguhn A, Whittington MA, Baldeweg T, Bibbig A, Buhl EH, et al: Axonal gap junctions between principal neurons: a novel source of network oscillations, and perhaps epileptogenesis. **Rev Neurosci** **13**:1–30, 2002
64. Traub RD, Michelson-Law H, Bibbig AE, Buhl EH, Whittington MA: Gap junctions, fast oscillations and the initiation of seizures. **Adv Exp Med Biol** **548**:110–122, 2004
65. Traub RD, Pedley TA: Virus-induced electrotonic coupling: hypothesis on the mechanism of periodic EEG discharges in Creutzfeldt-Jakob disease. **Ann Neurol** **10**:405–410, 1981
66. Traub RD, Whittington MA, Buhl EH, LeBeau FE, Bibbig A, Boyd S, et al: A possible role for gap junctions in generation of very fast EEG oscillations preceding the onset of, and perhaps initiating, seizures. **Epilepsia** **42**:153–170, 2001
67. Vaney DI, Nelson JC, Pow DV: Neurotransmitter coupling through gap junctions in the retina. **J Neurosci** **18**:10594–10602, 1998
68. Venance L, Rozov A, Blatow M, Burnashev N, Feldmeyer D, Monyer H: Connexin expression in electrically coupled postnatal rat brain neurons. **Proc Natl Acad Sci U S A** **97**:10260–10265, 2000
69. Vigmond EJ, Perez Velazquez JL, Valiante TA, Bardakjian BL, Carlen PL: Mechanisms of electrical coupling between pyramidal cells. **J Neurophysiol** **78**:3107–3116, 1997
70. Walz W, Hertz L: Functional interactions between neurons and astrocytes. II. Potassium homeostasis at the cellular level. **Prog Neurobiol** **20**:133–183, 1983
71. White TW, Paul DL: Genetic diseases and gene knockouts reveal diverse connexin functions. **Ann Rev Physiol** **61**:283–310, 1999
72. Whittington MA, Traub RD, Jefferys JG: Synchronized oscillations in interneuron networks driven by metabotropic glutamate receptor activation. **Nature** **373**:612–615, 1995
73. Witter MP: Connectivity of the rat hippocampus, in Chan-Palay V, Kohler G (eds): **The Hippocampus: New Vistas**. New York, NY: Alan R. Liss, 1989, pp 53–69
74. Yamamoto T, Ochalski A, Hertzberg EL, Nagy JL: LM and EM immunolocalization of the gap junctional protein connexin 43 in rat brain. **Brain Res** **508**:313–319, 1990

Manuscript received February 15, 2005.

Accepted in final form January 6, 2006.

This work was supported in part by the Mayo Foundation, Mayo Clinic, Rochester, MN, and the Leon Frederick Foundation, Liège State University, Liège, Belgium.

Address reprint requests to: Frederic P. Collignon, M.D., Centre Universitaire du Sart Tilman, Bâtiment B35, 4000 Liège, Belgium. email: frederic_collignon2@hotmail.com or f.collignon@neurobrussels.be.

Abou-Khalil BW, Siegel GJ, Sackellares JC, Gilman S, Hichwa R, Marshall R. Positron emission tomography studies of cerebral glucose metabolism in chronic partial epilepsy. *Ann Neurol* 22:480-6, 1987.

Alajouanine T, Le Beau J, Houdart R: Résection corticale de la zone motrice (aires 4 et 6) dans un cas d'athétose localisée au bras gauche. *Rev Neurol* 79:134-137, 1947

Andersen AR, Waldemar G, Dam M, Fuglsang-Frederiksen A, Herning M, Kruse-Larsen C. SPECT in the presurgical evaluation of patients with temporal lobe epilepsy--a preliminary report. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*, 50:80-3, 1990.

Andrew, R.D, MacVicar BA, Dudek FE, Hatton GI: Dye transfer through gap junction between neuroendocrine cells of rat hypothalamus, *Science* 211:1187-1189, 1981.

Andrew, R.D, Taylor CP, Snow RW, Dudek FE: Coupling in rat hippocampal slices: Dye transfer between CA1 Pyramidal cells. *Brain Res. Bull.* 8: 211-222, 1982

Aronica E, Gorter JA, Jansen GH, Leenstra S, Yankaya B, Troost D. Expression of connexin 43 and connexin 32 gap-junction proteins in epilepsy-associated brain tumors and in the perilesional epileptic cortex. *Acta Neuropathol* 101:449-459, 2001.

Awad IA, Rosenfeld J, Ahl J, Hahn JF, Luders H. Intractable epilepsy and structural lesions of the brain : mapping, resection, strategies and seizure outcome. *Epilepsia* 32:179-86, 1991.

Awad IA, Nayel MH, Luders H. Second operation after the failure of previous resection for epilepsy. *Neurosurgery* 28:510-518, 1991.

Babb TL, Brown J, Pretorius JK, Davenport C, Lieb J, Crandall PH. Temporal lobe volumetric cell densities in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 25, 729-740, 1984.

Babb TL, Brown W. Pathological findings in epilepsy, in Engel JJ (ed): *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York: Raven Press Vol 1, pp 511-540, 1987.

Babb TL, Pretorius JK, Kupfer WR, Crandall PH. Glutamate decarboxylase-immunoreactive neurons are preserved in human epileptic hippocampus, *J Neurosci* 9:2562-74, 1989.

Baimbridge KG, Peet MJ, McLennan H, Church J. Bursting response to currents-evoked depolarization in rat CA1 pyramidal neurons is correlated with lucifer yellow dye coupling but not with the presence of calbindin-D28k, *synapse* 7, 269-277, 1991.

Bailey P, Gibbs FA. The surgical treatment of psychomotor epilepsy. *JAMA*: 145:365-370, 1951.

Barbour B, Brew H, Attwel D. Electrogenic glutamate uptake in glial cells is activated by intracellular potassium. *Nature*; 335: 433-435, 1998.

Beer HF, Blauenstein PA, Hasler PH, Delaloye B, Riccabona G, Bangerl I, Hunkeler W, et al. In vitro and in vivo evaluation of iodine-123-Ro 16-0154: a new imaging agent for SPECT investigations of benzodiazepine receptors. *J Nucl Med.* Jun;31(6):1007-14, 1990.

Behrens E, Schramm J, Zentner J, König R. Surgical and neurological complications in a series of 708 epilepsy surgery procedures. *Neurosurgery* 41:1-10, 1997.

Bennett MV, Barrio LC, Bargiello TA, Spray DC, Hertzberg E, Saez JC. Gap junction: new tools, new answers, new questions. *Neuron* 6,305-320, 1991.

Bergen D, Bleck T, Ramsey R, Clasen R, Ristanovic R, Smith M, Whisler WW.. Magnetic resonance imaging as a sensitive and specific predictor of neoplasms removed for intractable epilepsy. *Epilepsia*. 30 :310-327, 1989.



Berger MS, Kincaid J, Ojemann GA, et al: Brain mapping techniques to maximize resection, safety, and seizure control in children with brain tumors. *Neurosurgery* 25:786–792, 1989

Berkovic SF, Newton MR, Rowe CC. Localization of epileptic foci using SPECT. In: Luders HO, ed. *Epilepsy surgery*. New York: Raven Press: 251-6, 1992

Berkovic SF, McIntosh AM, Kalnins RM, Jackson GD, Fabinyi GC, Brazenor GA. Preoperative MRI predicts outcome of temporal lobectomy: an actuarial analysis. *Neurology* 45:1358-1363, 1995.

Biersack HJ, Reichmann K, Winkler C, Stefan H, Kuhnen K, Bulau P, Penin H, Tyrrell DA, Neirinckx RD, Gruner KR. ^{99m}Tc-labelled hexamethylpropyleneamine oxime photon emission scans in epilepsy. *Lancet*. Dec 21-28;2 (8469-70):1436-7, 1985 .

Bittman KS, LoTurco JJ. Differential regulation of connexin 26 and 43 in murine neocortical precursors. *Cerebr Cortex* 9(2), 188-195, 1999.

Bonetti EP, Pieri L, Richards JG. In vitro and in vivo evaluation of iodine-123-Ro 16-0154: a new imaging agent for SPECT investigations of benzodiazepine receptors. *J Nucl Med*. Jun; 31(6):1007-14, 1990.

Bookheimer SY, Zeffiro TA, Theodore W. Multi-modal functional imaging for language localization in epilepsy (abstract). *Neurology* 43 Suppl: A193, 1993.

Boon PA, Williamson PD, Fried I, Spencer DD, Novelly RA, Spencer SS, Mattson RH. Intracranial, intraaxial, space occupying lesions in patients with intractable, partial seizures: an anatomo-clinical, neuropsychological, and surgical correlation. *Epilepsia*; 32: 467-76, 1991.

Boundy KL, Rowe CC, Black AB, Kitchener MI, Barnden LR, Sebben R, Kneebone A, Kassiou M, Katsifis A, Lambrecht R. Localization of temporal lobe epileptic foci with iodine-123 iododexetimide cholinergic neuroreceptor single-photon emission computed tomography. *Neurology* Oct;47(4):1015-20, 1996.

Bouvier M, Szatkowski M, Amato A, Attwel D. The glial cell glutamate uptake carrier countertransports pH-changing anions. *Nature*; 360: 471-474, 1992.

Bromfield EB, Ludlow CL, Sedory S, Leiderman DB, Theodore WH. Cerebral activation during speech discrimination in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy res*; 9 :49-58, 1991.

Brooks BS, King DW, el Gammal T, Meador K, Yaghmai F, Gay JN, Smith JR, Flanigin HF. MR imaging in patients with intractable complex partial epileptic seizures. *AJNR Am J Neuroradiol*. Jan-Feb;11(1):93-9, 1990.

Brotchi J. Reactive astrocytes and epilepsy. *Acta.neurol.belg.*, 72, 137-145, 1972.

Brotchi J. Astrocytes and dehydrogenase activities in non-tumoral epilepsies. *Acta neurol.belg.*, 73, 368-373, 1973.

Bruzzone R, White TW, Paul DL. Connections with connexins: the molecular basis of direct intercellular signaling. *Eur.J.Biochem*.238 (1), 1-27, 1996.

Bucy PC: *The Precentral Motor Cortex*. Urbana, IL: University of Illinois Press, pp 353–394, 1944.

Buhl EH, Tamas G, Fisahn A: Cholinergic activation and tonic excitation induce persistent gamma oscillations in mouse somatosensory cortex in vitro. *Journal of Physiology* 513:117-126, 1998.

Burton C: *The Neuropathology of Temporal Lobe Epilepsy*. New York, NY: Oxford University Press, 1988.

Carlen PL, Skinner F, Zhang L, Naus C, Kushnir M, Perez Velasquez JL. The role of gap junctions in seizures. *Brain Res Rev* 32: 235-241, 2000.



Cascino GD, Kelly PJ, Hirschorn KA, Marsh WR, Sharbrough FW. Stereotactic resection of intra axial cerebral lesions in partial epilepsy. *Mayo Clinic Proceedings* 65:1053-1060, 1990.

Cascino GD, Sharbrough FW, Hirschorn KA, Marsh WR. Surgery for focal epilepsy in the older patient. *Neurology*; 41: 1415-7, 1991.

Cascino GD, Jack CR Jr, Parisi JE, Sharbrough FW, Hirschorn KA, Meyer FB, Marsh WR, O'Brien PC. Magnetic resonance imaging-based volume studies in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol.* 30: 31-36, 1991.

Cascino GD, Kelly PJ, Sharbrough FW, Hulihan JF, Hirschorn KA, Trenerry MR. Long term follow-up of stereotactic lesionectomy in partial epilepsy : predictive factors and electroencephalographic results. *Epilepsia.* 33 :639-644, 1992.

Cascino GD. Surgical treatment of epilepsy. *Neurology Chronicle* 3 :1-8, 1993.

Chabardes S, Kahane P, Minotti L, Tassi L, Grand S, Hoffmann D, Benabid AL. The temporopolar cortex plays a pivotal role in temporal lobe seizures. *Brain* :128:1818-31, 2005.

Chapman AG. Excitatory amino acid antagonists and therapy of epilepsy. In Meldrum BS (ed). *Excitatory aminoacid antagonists*, Blackwell scientific publications, Oxford, 265-286, 1991

Chassoux F, Devaux B, Landre E, Chodkiewicz JP, Talairach J, Chauvel P. Postoperative motor deficits and recovery after cortical resections. *Adv Neurol* 81:189-199, 1999.

Cendes F, Cook MJ, Watson C, Andermann F, Fish DR, Shorvon SD. Frequency and characteristics of dual pathology in patients with lesional epilepsy. *Neurology* 45: 2058-2064, 1995.

Clifford DB, Olney JW, Benz AM, Fuller TA, Zorumski CF. Ketamine, phencycline and MK-801 protect against kainic-acid-induced seizure-related brain damage. *Epilepsia* 31, 382-390, 1990.

Condorelli DF, Parenti R, Spinella F, Trovato Salinaro A, Belluardo N, Cardile V, Cicirata F: Cloning of a new gap junction gene (Cx36) highly expressed in mammalian brain neurons. *European Journal of Neuroscience* 10:1202-1208, 1998

Connelly A, Cross JH, Gadian DG. Focal brain abnormalities in intractable epilepsy of childhood (abstract). *Proc Soc Magn Reson Med*; 1, 224, 1991.

Connelly A, Jackson GD, Duncan JS, King MD, Gadian DG. Magnetic resonance spectroscopy in temporal lobe epilepsy. *Neurology.* Aug;44(8):1411-7, 1994.

Connors BW, Benardo LS, Prince DA. Coupling between neurons of the developing rat neocortex, *J.Neurosci.*3: 773-782, 1983.

Corsellis J, Bruton C. Neuropathology of status epilepticus in humans, in Delgado-Escueta A, Wasterlain C, Treiman D, et al (eds): *Advances in Neurology*. New York, NY: Raven Press, Vol 34, pp 129-139, 1983.

Crandall PH. Standard en bloc anterior temporal lobectomy. In Spencer SS, Spencer DD, eds. *Surgery for Epilepsy*. Boston, Mass; Blackwell Scientific Publications :118-120, 1991.

Deans MR, Gibson JR, Sellito C, Connors BW, Paul DL. Synchronous activity of inhibitory networks in neocortex requires electrical synapses containing connexin 36. *Neuron* 31, 477-485, 2001.

De Curtis M, Manfredi A, Biella G. Activity dependent ph shifts and periodic recurrence of spontaneous interictal spikes in a model of focal epileptogenesis. *J Neurosci.*18,7543-7551, 1998.

Dermietzel R, Hertberg EL, Kessler JA, Spray DC. Gap junctions between cultured astrocytes: immunocytochemical, molecular and electrophysiological analysis. *J. Neurosci*, 11, 1421-1432, 1991.



Dermietzel R, Spray DC. Gap junctions in the brain : where, what type , how many and why? *Trends Neurosci.* 16, 186-192, 1993.

Devaux B, Chassoux F, Landre E, Turak B, Daumas-Duport C, Chagot D, Gagnepain JP, Chodkiewicz JP. Chronic intractable epilepsy associated with a tumor located in the central region: functional mapping data and postoperative outcome. *Stereotact Funct Neurosurg* :69 :229-38, 1997.

DeVries H . Modulation of an electrical synapse between solitary pairs of catfish horizontal cells by dopamine and second messengers. *J. Physiol* 414, 351-375, 1989.

Dodrill CB, Wilkus RJ, Ojemann GA, Ward AA, Wyler AR, van Belle G, Tamas L. Multidisciplinary prediction of seizure relief from cortical resection surgery. *Ann Neurol*; 20:2-12, 1986.

Dreifuss FE. Goals of surgery for epilepsy. In Engel J Jr, ed. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York : Raven Press: 31-49, 1987.

Draguhn A, Traub RD, Schmitz D, Jefferys JG. Electrical coupling underlies high-frequency oscillations in the hippocampus in vitro. *Nature* 394:189-192, 1998.

Dudek FE, Andrew RD, McVicar BA: Recent evidence for and possible significance of gap junctions and electronic synapses in mammalian brain., in Jasper HH, Van Gelder NM (eds): *Basic Mechanisms of Neuronal Hyperexcitability*. New York: A. R. Liss, pp 31-73, 1983

Dudek FE, Snow RW, Taylor CP: Role of electrical interactions in synchronization of epileptiform bursts. *Advances in Neurology* 44:593-617, 1986.

Dudek FE, Yasumura T, Rash JE: 'Non-synaptic' mechanisms in seizures and epileptogenesis. *Cell Biology International* 22:793-805, 1998.

Dudek FE, Patrylo PR, Wuarin JP: Mechanisms of neuronal synchronization during epileptiform activity. *Advances in Neurology* 79:699-708, 1999.

Duffau H, Recovery from complete hemiplegia following resection of a retrocentral metastasis: the prognostic value of intraoperative cortical stimulation. *J Neurosurg*: 95(6):1050-2, 2001

Duffau H, Capelle L. Functional recuperation following lesions of the primary somatosensory fields. Study of compensatory mechanisms. *Neurochirurgie*: 47(6): 557-63, 2001.

Duncan R, Patterson J, Roberts R, Hadley DM, Bone I. Ictal/postictal SPECT in the pre-surgical localisation of complex partial seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Feb;56(2):141-8, 1993.

Ebersole JS, Squire K, Gamelin J. Dipole models of temporal lobe spikes from simultaneous MEG, and EEG. In: Deecke L, Baumgartner C, Stroink G, et al, eds. *Advance in biomagnetism, abstracts*. Vienna, 1992

Eddleston M, Mucke L. Molecular profile of reactive astrocytes: implications for their role in neurologic disease. *Neuroscience*; 54: 15-36, 1993

Eliashiv SD, Dewar S, Wainwright I, Engel J Jr, Fried I: Long-term follow-up after temporal lobe resection for lesions associated with chronic seizures. *Neurology* 48:621-626, 1997.

Elisevich K, Rempel SA, Smith BJ, Edvardsen K. Hippocampal connexin 43 expression in human complex partial seizure disorder. *Exp Neurol*. May; 145(1):154-64, 1997.

Elwes RD, Dunn G, Binnie CD, Polkey CE: Outcome following resective surgery for temporal lobe epilepsy: a prospective follow up study of 102 consecutive cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54: 949-952, 1991.



Engel J Jr, Kuhl DE, Phelps ME, Mazziotta JC. Interictal cerebral glucose metabolism in partial epilepsy and its relation to EEG changes. *Ann Neurol*;12:510-517, 1982.

Engel J Jr, Kuhl DE, Phelps ME, Crandall PH. Comparative localization of epileptic focal in partial epilepsy by PCT and EEG. *Ann Neurol. Dec*;12(6):529-37, 1982.

Engel J Jr, Brown WJ, Kuhl DE, Phelps ME, Mazziotta JC, Crandall PH. Pathological findings underlying focal temporal lobe hypometabolism in partial epilepsy. *Ann Neurol*; 12:518-28, 1982.

Engel Jr J: Outcome with respect to epileptic seizures, in Engel J jr (ed): *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press, pp 553-570, 1987.

Engel J Jr. *Seizures and epilepsy*. Philadelphia : FA Davis Company: 443-74, 1989.

Engel J Jr, Henry TR, Risinger MW, Mazziotta JC, Sutherling WW, Levesque MF, Phelps ME.. Presurgical evaluation for epilepsy : relative contributions of chronic depth electrode recording versus FDG-PET and scalp-sphenoidal ictal EEG. *Neurology* 40:1670-1677, 1990.

Engel J Jr, Van Ness P, Rasmussen T: Outcome with respect to epileptic seizures., in Engel J J(ed): *Surgical Treatment of the Epilepsies* 2nd edition. New York: Raven Press, pp 609-621, 1993.

Engel J jr, Ojemann GA. The next step. In Engel J jr, ed. *surgical treatment of the epilepsies*. 2nd ed. new York : Raven Press: 319-29, 1993.

Engel J Jr, Van Ness P, Rasmussen T, Ojemann L: Outcome with respect to epileptic seizures., in Engel Jr J (ed): *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press, pp 609-622, 1993.

Engel J. Surgery for seizure. *N Engl J Med* 7, 334(10):647-652, 1996.

Evans M, Griffiths T, Meldrum BS. Early changes in the rat hippocampus following seizures induced by bicuculline or Lallylglycine: a light and electron microscope study. *Neuropathol. Appl.Neurobiol*, 9, 39-52, 1983.

Falconer MA. Discussion on the surgery of temporal lobe epilepsy : surgical and pathological aspects. *Proc R Soc Med.*;46 :971-974, 1953

Falconer MA, Serafetinides E: A follow-up study of surgery in temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 26:154-165, 1963.

Falconer MA, Tayler DC. Surgical treatment of drug-resistant epilepsy due to mesial temporal sclerosis: etiology and significance. *Arch Neurol.*: 19:353-361, 1968.

Falconer MA. Mesial temporal (Ammon's horn) sclerosis as a common cause of epilepsy. Aetiology, treatment and prevention. *Lancet*, ii, 767-770, 1974.

Fariello RG, Golden GT, Smith GG, Reyes PF. Potentiation of kainic acid epileptogenicity and sparing from neuronal damage by an NMDA receptor antagonist. *Epilepsy Res*, 3, 206-213, 1989.

Fernandez G, Hufnagel A, Van Roost D, Helmstaedter C, Wolf HK, Zentner J, Schramm J, Elger CE. Safety of intrahippocampal depth electrodes for presurgical evaluation of patients with intractable epilepsy. *Epilepsia* 38:922-929, 1997.

Ferrier D. *The Croonian Lecture-Experiments on the brain of Monkeys* (second edition). Royal Society of London-Philosophical Transactions. 165:433-488, 1875.

Fonseca CG, Green CR, Nicholson LF: Upregulation in astrocytic connexin 43 gap junction levels may exacerbate generalized seizures in mesial temporal lobe epilepsy. *Brain Research* 929:105-116, 2002

Foldvary N, Nashold B, Mascha E, Thompson EA, Lee N, McNamara JO, Lewis DV, Luther JS, Friedman AH, Radtke RA. Seizure outcome after temporal lobectomy for temporal lobe epilepsy: a Kaplan-Meier survival analysis. *Neurology*: 54(3): 630-4, 2000.



Franck G, Salmon E, Sadzot B, Maquet P. Epilepsy : the use of oxygen-15-labeled gases. *Semin Neurol* 9: 307-16, 1989.

Fujiwara-Tsukamoto Y, Isomura Y, Nambu A, Takada M: Excitatory GABA input directly drives seizure-like rhythmic synchronization in mature hippocampal CA1 pyramidal cells. *Neuroscience* 119:265-275, 2003.

Fushiki S, Perez Velazquez JL, Zhang L, Bechberger JF, Carlen PL, Naus CC. Changes in neuronal migration in neocortex of connexin43 null mutant mice. *J Neuropathol Exp Neurol*: 62(3): 304-14, 2003.

Gadian DG, Connelly A, Duncan JS, Cross JH, Kirkham FJ, Johnson CL, Vargha. 1H magnetic resonance spectroscopy in the investigation of intractable epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl.* 152:116-21, 1994.

Gajda Z, Gyengesi E, Hermes E, Ali KS, Szenté M. Involvement of gap junctions in the manifestation and control of the duration of seizures in rats in vivo. *Epilepsia*: 44(12) :1596-600, 2003.

Gallen CC, Sobel DF, Waltz T, Aung M, Copeland B, Schwartz BJ, Hirschko EC, Bloom FE. Noninvasive presurgical neuromagnetic mapping of somatosensory cortex. *Neurosurgery*. Aug;33(2):260-8; discussion 268, 1993.

Gallen CC, Iragi V, Tecoma E. Identification of epileptic regions via MEG focal slow wave localization : Comparaison with EEG monitoring. In: Deecke L, Baumgartner C, Stroink G, et al, eds. *Advances in biomagnetism, abstracts*. Vienna:36-37, 1993.

Garcia PA, Laxer KD, Barbaro NM, Dillon WP: Prognostic value of qualitative magnetic resonance imaging hippocampal abnormalities in patients undergoing temporal lobectomy for medically refractory seizures. *Epilepsia* 35:520-524, 1994.

Germano IM, Poulin N, Olivier A. Reoperation for recurrent temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 81: 31-36, 1994

Giaume C, Venance L. Characterization and regulation of gap junction channels in cultured astrocytes. In Spray DC, Dermietzel R (eds), *Gap junctions in the Nervous Systems*. Chapman and Hall, New York, 135-157, 1996.

Giaume C, McCarthy KD. Control of gap junctional communication in astrocytic networks. *Trends Neurosci* 19, 319-325, 1996.

Gibbs EL, Gibbs FA, Fuster B. Psychomotor Epilepsy. *Arch Neurol Psychiatry*;60:331-339, 1948.

Gigout S, Louvel J, Kawasaki H, D'Antuono M; Armand V, Kurcewicz I, Olivier A, Laschet J, Turek B, Devaux B, Pumain R, Avoli R. Effect of gap junction blockers on human neocortical synchronization. *Neurobiol Dis*, 22:496-508, 2006.

Gloor P. Mesial temporal sclerosis: historical background and an overview from a modern perspective. In Luders HO, ed. *Epilepsy surgery*. New York: Raven Press: 689-703, 1992.

Goldstein R, Harvey AS, Duchowny M, Jayakar P, Altman N, Resnick T, Levin B, Dean P, Alvarez L.: Preoperative clinical, EEG, and imaging findings do not predict seizure outcome following temporal lobectomy in childhood. *J Child Neurol* 11:445-450, 1996.

Grisar T, Franck G, Hertz L, Norton WL, Sensenbrenner M, Woodbury DM. Dynamic properties of glia cells, II: cellular and molecular aspects. Oxford: Pergamon Press, 1987.

Grisar T, Lakaye B, Thomas E, Bettendorf L, Minet A. The molecular neuron-glia couple and epileptogenesis in Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies, 3rd edition: Advance in Neurology, vol 79, 591-602, 1999.



Guldenagel M, Ammermuller J, Feigenspan A, Teubner B, Degen J, Sohl G, Willecke K, Weiler R. Visual transmission deficits in mice with targeted disruption of the gap junction gene connexin 36, J Neurosci 21, 6036-6044, 2001.

Guldvog B, Loyning Y, Hauglie-Hanssen E, Flood S, Bjornaes H. Surgical versus medical treatment for epilepsy. I. Outcome related to survival, seizures, and neurologic deficit. Epilepsia 32:375-388, 1991.

Guldvog B, Loyning Y, Hauglie-Hanssen E, Flood S, Bjornaes H. Surgical versus medical treatment for epilepsy. Outcome related to social areas. Epilepsia 32:477-486, 1991.

Guldvog B, Loyning Y, Hauglie-Hanssen E, Flood S, Bjornaes H. Predictive factors for success in surgical treatment for partial epilepsy: a multivariate analysis. Epilepsia 35:566-578, 1994.

Gutnick MJ, Prince D. Dye coupling and possible electrotonic coupling in the guinea pig neocortical slice. Science 211:67-70, 1981.

Gutnick MJ, Connors BW, Ransom BR. Dye-coupling between glial cells in the guinea pig neocortical slice. Brain. Res. 213: 486-492, 1981.

Hajek M, Wieser H: Extratemporal, mainly frontal lobe epilepsies: surgical results. J Epilepsy 1:103-119, 1988.

Hammers A, Koepp MJ, Hurlmann R, Thom M, Richardson MP, Brooks DJ, Duncan JS. Abnormalities of grey and white matter [¹¹C] flumazenil binding in temporal lobe epilepsy with normal MRI. Brain. Oct; 125(Pt 10):2257-71, 2002.

Hari R, Ilmoniemi RJ. Cerebral magnetic fields. Crit Rev Biomed Eng. 14(2):93-126, 1986.

Harris AL, Spray DC, Bennet MV. Control of intercellular communication by voltage dependence of gap junctional conductance. J. Neurosci. 3, 79-100, 1983.

Hauser A, Heschl D. Prognosis. In: Hauser WA, Heschl DC eds. Epilepsy: frequency, causes, and consequences. New York :197-243, 1990.

Hennessey MJ, Elwes RD, Binnie CD, Polkey CD. Failed surgery for epilepsy. A study of persistence and recurrence of seizures following temporal resections. Brains 123:2445-2466, 2000.

Hennessey MJ, Elwes RD, Honavar M, Rabe-Hesketh S, Binnie CD, Polkey CE: Predictors of outcome and pathological considerations in the surgical treatment of intractable epilepsy associated with temporal lobe lesions. J Neurol Neurosurg Psychiatry 70:450-458, 2001.

Henry TR, Babb TL, Engel J Jr. Hippocampal neuronal loss and regional hypometabolism in temporal lobe epilepsy. Ann Neurol; 36:925-7, 1994.

Ho SS, Berkovic SF, Newton MR, Austin MC, McKay WJ, Bladin PF. Parietal lobe epilepsy: clinical features and seizure localization by ictal SPECT. Neurology: 44(12): 2277-84, 1994.

Ho SS, Berkovic SF, McKay WL. Ictal SPECT shows different perfusion patterns in subtypes of temporal lobe epilepsy (abstract). Epilepsia; 35 Suppl 8:20, 1994.

Ho SS, Berkovic SF, Berlangieri SU, Newton MR, Egan GF, Tochon-Danguy HJ, McKay WJ. Comparison of ictal SPECT and interictal PET in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy. Ann Neurol; 37:738-745, 1995.

Hogan RE, Cook MJ, Binns DW, Desmond PM, Kilpatrick CJ, Murrie VL, Morris KF. Perfusion patterns in postictal ^{99m}Tc-HMPAO SPECT after coregistration with MRI in patients with mesial temporal lobe epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 63:235-239, 1997.

Hori T, Tabuchi S, Kurosaki M, Kondo S, Takenobu A, Watanabe T.

Subtemporal amygdalohippocampectomy for treating medically intractable temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery*; 33: 50-57, 1993.



Hormuzdi SG, Pais I, Lebeau FE, Towers SK, Rozov A, Buhl EH. Impaired electrical signalling disrupts gamma frequency oscillations in connexin 36-deficient mice. *Neuron* 31(3), 487-495, 2001.

Horsley V: Brain surgery. *Br Med J* 2:670-675, 1886.

Horsley V. An adress on the origin and seat of epileptic disturbance. *Br Med J* ;1 :693-6, 1892.

Houser CR. GABA neurons in seizure disorders: a review of immunocytochemical studies. *Neurochem Res*; 16:295-308, 1991.

Hufnagel A, Zentner J, Fernandez G, Wolf HK, Schramm J, Elger CE. Multiple subpial transection for control of epileptic seizures: effectiveness and safety. *Epilepsia* 38:678-688, 1997

Huang RP, Hossain MZ, Sehgal A, Boynton AL. Reduced connexin 43 expression in high-grade human brain glioma cells. *J Surg Oncol* 70:21-24, 1998.

Incisa della Rocchetta A, Gadian DG, Connelly A, Polkey CE, Jackson GD, Watkins KE, Johnson CL, Mishkin M, Vargha-Khadem F. Verbal memory impairment after right temporal lobe surgery: role of contralateral damage as revealed by 1H magnetic resonance spectroscopy and T2 relaxometry. *Neurology*;45(4):797-802, 1995.

Jack CR, Sharbrough FW, Twomey CK. Temporal lobe seizures: lateralization with MR volume measurements of hippocampal formation. *Radiology*; 175 :423-429, 1990.

Jack CR, Jr., Sharbrough FW, Cascino GD, Hirschorn KA, O'Brien PC, Marsh WR. Magnetic resonance image-based hippocampal volumetry: correlation with outcome after temporal lobectomy. *Ann Neurol* 31:138-146, 1992.

Jackson GD, Berkovic SF, Tress BM, Kalnins RM, Fabinyi GC, Bladin PF. Hippocampal sclerosis can be reliably detected bymagnetic resonance imaging. *Neurology*; 40: 1869-75, 1990.

Janszky J, Janszky I, Schulz R, Hoppe M, Behne F, Pannek HW, Ebner A.Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: predictors for long-term surgical outcome. *Brain* 128:395-404, 2005.

Jasper HH, Pertuiset B, Flanigin H. EEG and cortical electrograms in patients with temporal lobe seizures. *Arch Neurol Psychiatry*. 1951; 65:272-290.

Jefferys JG, Haas HL. Synchronized bursting of Ca1 hippocampal pyramidal cells in the absence of synaptic transmission. *Nature* 300, 448-450, 1982.

Jefferys JG: Nonsynaptic modulation of neuronal activity in the brain: electric currents and extracellular ions. *Physiological Reviews* 75:689-723, 1995

Jeong SW, Lee SK, Kim KK, Kim H, Kim JY, Chung CK. Prognostic factors in anterior temporal lobe resections for mesial temporal lobe epilepsy: multivariate analysis. *Epilepsia*: 40(12): 1735-9, 1999.

Johnston S, Horn J, Valente J, Simon R: The role of hypoventilation in a sheep model of epileptic sudden death. *Ann Neurol* 37:531-537, 1995.

Katsumaru H, Kosaka T, Heizmann CW, Hama K. Gap junctions on GABAergic neurons containing the calcium-binding protein parvalbumin in the rat hippocampus (CA1 region). *Exp.Brain Res*. 72: 363-370, 1988.

Kaufmann WE, Krauss GL, Uematsu S, Lesser RP.Treatment of epilepsy with multiple subpial transection: an acute histologic analysis in human subjects. *Epilepsia* 37:342-352, 1996.

Kellett MW, Smith DF, Baker GA, Chadwick DW: Quality of life after epilepsy surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63:52-58, 1997.



Kilpatrick C, Cook M, Matkovic Z, O'Brien T, Kaye A, Murphy M. Seizure frequency and duration of epilepsy are not risk factors for postoperative seizure outcome in patients with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 40:899-903, 1999.

Kim JH, Guimaraes PO, Shen MY, Masukawa LM, Spencer DD. Hippocampal neuronal density in temporal lobe epilepsy with and without gliomas. *Acta Neuropathol. (Berlin)*, 80, 41-45, 1990.

Kim YD, Heo K, Park SC, Huh K, Chang JW, Choi JU, Chung SS, Lee BI. Antiepileptic drug withdrawal after successful surgery for intractable temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 46(2); 251-257, 2005

Kimelberg HK, O'Connor E. Swelling of astrocytes causes membrane potential depolarization. *Glia*: 1: 219-224, 1988.

King RB, Schell GR. Cortical localization and monitoring during cerebral operations. *J Neurosurg*: 67(2): 210-9, 1987.

Koepp MJ, Richardson MP, Labbe C, Brooks DJ, Cunningham VJ, Ashburner J, VanPaesschen W, Revesz T, Duncan JS. ¹¹C-flumazenil PET, volumetric MRI, and quantitative pathology in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 49(3):764-73, 1997.

Koepp MJ, Hand KS, Labbe C, Richardson MP, Van Paesschen W, Baird VH, Cunningham VJ, Bowery NG, Brooks DJ, Duncan JS. In vivo [¹¹C] flumazenil-PET correlates with ex vivo [³H]flumazenil autoradiography in hippocampal sclerosis. *Ann Neurol*. 43(5):618-26, 1998.

Kohling R, Gladwell SJ, Bracci E, Vreugdenhil M, Jefferys JG. Prolonged epileptiform bursting induced by O-Mg²⁺ in rat hippocampal slices depends on gap junctional coupling. *Neuroscience* 105, 579-587, 2001.

Kosaka T. Gap junctions between non-pyramidal cell dendrites in the rat hippocampus (CA1 and CA3 regions). *Brain res.* 271:157-161, 1983.

Kotagal P, Luders H, Morris HH, Dinner DS, Wyllie E, Godoy J, Rothner AD. Dystonic posturing in complex partial seizures of temporal lobe onset: a new lateralizing sign. *Neurology*. 39(2 Pt 1):196-201, 1989.

Kotagal P. Psychomotor seizures: Clinical and EEG findings. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principle and practice*. Philadelphia: Lea and Febiger, 378-92, 1993.

Kotagal P, Luders HO, Williams G, Nichols TR, McPherson J. Psychomotor seizures of temporal lobe onset: analysis of symptom clusters and sequences. *Epilepsy Res.* Jan;20(1):49-67, 1995

Kumlien E, Doss RC, Gates JR: Treatment outcome in patients with mesial temporal sclerosis. *Seizure* 11:413-417, 2002.

Kung HF, Trampusch KM, Blau M. A new brain perfusion imaging agent: [¹-¹²³]HIPDM:N,N,N'-trimethyl-N'-[2-hydroxy-3-methyl-5-iodobenzyl]-1,3-propanediamine. *J Nucl Med*. 24(1):66-72, 1983.

Kuzniecky RI, Burgard S, Faught E, Morawetz R, Bartolucci A. predictive value of magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy surgery. *Arch Neurol*. 50:65-69, 1993.

Kuzniecky RI, Cascino GD, Palmini A, Jack CR. Structural neuroimaging in ; Engel J Jr, ed. *Surgical treatment of the Epilepsies*. 2nd ed. New york, NY: Raven Press:197-209, 1993.

Laxer KD, Van der Grond J, Gerson JR. Temporal lobe epilepsy localization by ³¹P magnetic resonance spectroscopic imaging (abstract). *Epilepsia*; 34 Suppl 6: 122, 1993.

Laxer KD, Hubsch B, Sappey-Marini D, Weiner MW. Increased pH and inorganic phosphate in temporal seizure foci demonstrated by [31P]MRS. *Epilepsia*. Jul-Aug; 33(4):618-23, 1992.



Lee SH, Magge S, Spencer DD, Sontheimer H, Cornell-Bell AH. Human epileptic astrocytes exhibit increased gap junction coupling. *GLIA* 15:195-202, 1995

Lee BI, Markand ON, Wellman HN, Siddiqui AR, Mock B, Krepshaw J, Kung H. HIPDM single photon emission computed tomography brain imaging in partial onset secondarily generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia*. May-Jun;28(3):305-11, 1987

Leiderman DB, Balish M, Sato S, Kufta C, Reeves P, Gaillard WD, Theodore WH. Comparison of PET measurements of cerebral blood flow and glucose metabolism for the localization of human epileptic foci. *Epilepsy res*;13:153-7, 1992.

Lehman R, Andermann F, Olivier A, Tandon PN, Quesney LF, Rasmussen TB: Seizures with onset in the sensorimotor face area: clinical patterns and results of surgical treatment in 20 patients. *Epilepsia* 35:1117-1124, 1994

Lewine JD. Neuroimagnetic techniques for the noninvasive analysis of brain function. In : Freeman SE, Fukushima E, Greene ER, eds. *Non invasive techniques in biology and medicine*. San Francisco : San Francisco Press :33-74, 1990

Lewine JD, Orrison WW, Astur RS. Explorations of pathophysiological spontaneous activity by magnetic source imaging. In : Deecke L, Baumgartner C, Stroink G, et al, eds. *Advances in biomagnetism*. New York : Plenum Press, 1993.

Lieb JP, Engel J, Jr., Babb TL: Interhemispheric propagation time of human hippocampal seizures. I. Relationship to surgical outcome. *Epilepsia* 27:286-293, 1986.

Llinas RR. Electrotonic transmission in the mammalian central nervous system. In gap junctions, MVL Bennet and DC Spray, eds (Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory): 337-353, 1985.

Margerison JH, Corsellis JA. Epilepsy and the temporal lobes. A clinical, electroencephalographic and neuropathological study of the brain in epilepsy, with particular reference to the temporal lobes. *Brain*. Sep;89(3):499-530, 1966.

Marks DA, Katz A, Hoffer P, Spencer SS. Localization of extratemporal epileptic foci during ictal single photon emission computed tomography. *Ann Neurol*.31(3):250-5, 1992.

Mas C, Taske N, Deutsch S, Guipponi M, Thomas P, Covanis A, Friis M, Kjeldsen MJ, Pizzolato GP, Villemure JG, Buresi C, Rees M, Malafosse A, Gardiner M, Antonarakis SE and Meda P. Association of the connexin 36 gene with juvenile myoclonic epilepsy. *Journal of Medical Genetics*; 41: 2004.

Matson GB, Weiner MW. Spectroscopy. In : Stark DD, Bradley WG Jr, eds. *Magnetic resonance imaging*. St Louis : Mosby Year Book :438-78, 1992.

Matthews PM, Andermann F, Arnold DL. A proton magnetic resonance spectroscopy study of focal epilepsy in humans. *Neurology*. 40(6):985-9, 1990.

Maziere M, Hantraye P, Prenant C, Sastre J, Comar D. Synthesis of ethyl 8-fluoro-5,6 dihydro-5-[11C]methyl-6-oxo-4H-imidazo [1,5-a] [1,4]benzodiazepine-3-carboxylate (RO 15.1788-11C): a specific radioligand for the in vivo study of central benzodiazepine receptors by positron emission tomography. *Int J Appl Radiat Isot*.Oct;35(10):973-6, 1984.

Maxeiner S, Kruger O, Schilling K, Traub O, Urschel S, Willecke K. Spatiotemporal transcription of connexin45 during brain development results in neuronal expression in adult mice. *Neuroscience*: 119(3): 689-700, 2003.

McIntosh A, Kalnins R, Mitchell L, Fabinyi G, Briellmann R, Berkovic S: Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain*127:2018-2030, 2004.

McNaughton FL, Rasmussen T. Criteria for selection of patients for neurosurgical treatment. *Adv Neurol* 1975; 8: 37-48.



McVicar BA, Dudek FE: Dye-coupling between CA3 pyramidal cells in slices of rat hippocampus. *Brain. Res.* 196: 494-497, 1980.

McVicar BA, Dudek FE: Electrotonic coupling between pyramidal cells: a direct demonstration in rat hippocampal slices. *Science* 213: 782-785, 1981.

McVicar BA, Ropert N, Krnjevic K. Dye coupling between pyramidal cells of rat hippocampus in vivo. *Brain. Res.* 238: 239-244, 1982.

Meldrum BS, Vigoroux RA, Brierley JB. Systemic factors and epileptic brain damage. Prolonged seizures in paralysed artificially ventilated baboons. *Arch Neurol*, 29, 82-87, 1973.

Meldrum BS, Horton RW, Brierley JB. Epileptic brain damage in adolescent baboons following seizures induced by allylglycine. *Brain*, 97, 417-428, 1974.

Meldrum BS. Protection against ischaemic neuronal damage by drugs acting on excitatory neurotransmission. *Cereb. Brain Metab. Rev*, 2, 27-57, 1990.

Merlet I, Ostrowski K, Costes N, Ryvlin P, Isnard J. 5-HT_{1A} receptor binding and intracerebral activity in temporal lobe epilepsy : an 18F MPPF-PET study. *Brain*, 127:900-913, 2004.

Merzenich MM, Sameshima K: Cortical plasticity and memory. *Curr Opin Neurobiol* 3:187-196, 1993.

Mikati M, Holmes G: Temporal lobe epilepsy. The treatment of Epilepsy: Principle and Practice, 2nd ed. Elaine Wyllie, MD. Baltimore, Williams and Wilkins, 1996.

Milner B, Branch C, Rasmussen T. Study of short-term memory after intracarotid injection of sodium amytal. *Trans Am Neurol Assoc.*;87:224-226, 1962.

Morrell F, Whisler WW, Bleck TP. Multiple subpial transection : a new approach to the surgical treatment of focal epilepsy. *J Neurosurg*;70:231-9, 1989.

Morris HH, Matkovic Z, Estes ML, Prayson RA, Comair YG, Turnbull J. Ganglioglioma and intractable epilepsy: clinical and neurophysiologic features and predictors of outcome after surgery. *Epilepsia* 39:307-313, 1998.

Mosewich RK, So EL, O'Brien TJ, Cascino GD, Sharbrough FW, Marsh WR, Meyer FB, Jack CR, O'Brien PC. Factors predictive of the outcome of frontal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia*: 41(7): 843-9, 2000.

Muller-Gartner HW, Mayberg HS, Fisher RS, Lesser RP, Wilson AA, Ravert HT, Dannals RF, Wagner HN Jr, Uematsu S, Frost JJ. Decreased hippocampal muscarinic cholinergic receptor binding measured by 123I-iododexetimide and single-photon emission computed tomography in epilepsy. *Ann Neurol.*; 34(2):235-8, 1993.

Musil LS, Goodenough DA. Multisubunit assembly of an integral plasma membrane channel protein, gap junction connexin 43, occurs after the exit from E.R. *Cell* 74,1065-1074, 1993.

Nagy JI, Rash JE. Connexins and gap junctions of astrocytes and oligodendrocytes in the CNS. *Brain Res. Rev.* 32, 29-44, 2000.

Nakase T, Naus CC. Gap junctions and neurological disorders of the central nervous system. *Biochim Biophys Acta*.23;1662(1-2):149-58, 2004.

Nakase T, Yoshida Y, Nagata K. Enhanced connexin 43 immunoreactivity in penumbral areas in the human brain following ischemia. *Glia*, 54 (5):369-75, 2006.

Naus CC, Bechberger JF, Paul DL. Gap junction gene expression in human seizure disorder. *Experimental Neurology* 111:198-203, 1991



Newton MR, Berkovic SF, Austin MC, Rowe CC, McKay WJ, Bladin PF. Postictal switch in blood flow distribution and temporal lobe seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;55:891-894, 1992.

Newton MR, Berkovic SF, Austin MC. Time course and distribution of cerebral blood flow in temporal lobe seizures using technetium-99m-HMPAO SPECT (abstract). *J.Nucl.Med* ;35 Suppl :208P, 1994. Newton MR, Austin MC, Chan JG, McKay WJ, Rowe CC, Berkovic SF. Ictal SPECT using technetium-99m-HMPAO: methods for rapid preparation and optimal deployment of tracer during spontaneous seizures. *J Nucl Med.*;34(4):666-70, 1993.

Newton MR, Berkovic SF, Austin MC, Rowe CC, McKay WJ, Bladin PF. SPECT in the localisation of extratemporal and temporal seizure foci. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 59(1):26-30, 1995.

Newton MR, Berkovic SF. Interictal, ictal, and postictal single-photon emission computed tomography. In: Cascino GD, Jack CR Jr, eds. *Neuroimaging in epilepsy: principles and practice*. Boston: Butterworth-Heinemann:177-191, 1996.

Ng TC, Comair YG, Xue M, So N, Majors A, Kolem H, Luders H, Modic M. Temporal lobe epilepsy: presurgical localization with proton chemical shift imaging. *Radiology.*; 193(2):465-72, 1994.

Niemeyer P. The transventricular amygdala-hippocampectomy in temporal lobe epilepsy. In: Baldwin M, Bailey P, eds. *Temporal lobe epilepsy*. Springfield Ill: Charles C Thomas Publisher, 461-482, 1958

Niquet J, Jorquera J, Ben-Ari Y, Represa A. Proliferative astrocytes may express fibronectin-like Protein in the hippocampus of epileptic rats. *Neurosci Lett*; 180: 13-16, 1994.

Norman RM. The neuropathology of status epilepticus. *Medicine , Sci.Law*, 4, 46-51, 1964.

O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, Hauser MF, Brinkmann BH, Bohnen NI, Hanson D, Cascino GD, Jack CR Jr, Sharbrough FW. Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus. *Neurology*;50:445-454, 1998.

O'Brien TJ, Brinkmann BH, Mullan BP, So EL, Hauser MF, O'Connor MK, Hung J, Jack CR.. Comparative study of 99mTc-ECD and 99mTc-HMPAO for peri-ictal SPECT: qualitative and quantitative analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;66:331-339, 1999.

O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, Hauser MF, Brinkmann BH, Jack CR Jr, Cascino GD, Meyer FB, Sharbrough FW. Subtraction SPECT co-registered to MRI improves postictal SPECT localization of seizure foci. *Neurology*;52:137-146, 1999.

Ojemann GA. Intraoperative tailoring of temporal lobe resections. In : Engel J Jr, ed. *Surgical treatment of the epilepsies*. 2nd ed. New York : Raven Press:481-8, 1993.

Oguro K, Jover T, Tanaka H, Lin Y, Kojima T, Oguro N. Global ischemia-induced increases in the gap junctional proteins connexin 32 (cx32) and cx36 in hippocampus and enhanced vulnerability of cx32 knock-out mice. *J.Neurosci.*21, 7534-7542, 2001.

Ojemann G, Bourgeois B: Early postoperative management., in Engel Jr J (ed): *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press, pp 539-540, 1993.

Olivier A. Commentary: Cortical resections. In Engel J Jr, ed. *Surgical treatment of the epilepsies*. 2nd ed. New York, NY: Raven Press: 405-416, 1987.

Olsen RW, McCabe RT, Wamsley JK. GABA_A receptor subtypes: autoradiographic comparison of GABA, benzodiazepine, and convulsant binding sites in the rat central nervous system. *J.Chem.Neuroanat*, 3, 59-76, 1990.

Orbach D, Romanelli P, Devinsky O, Doyle W. Late seizure recurrence after multiple subpial transections. *Epilepsia* 42:1316-1319, 2001.

Otsubo H, Hwang PA, Jay V, Becker LE, Hoffman HJ, Gilday D, Blaser S. Focal cortical dysplasia in children with localization-related epilepsy: EEG, MRI, and SPECT findings. *Pediatr Neurol.* Mar-Apr;9(2):101-7.42, 1993.



Paglioli E, Palmini A, Portuguez M, Paglioli E, Azambuja N, Costa Da Costa J, Fernandes Da Silva Filho H, Martinez JV, Hoeffel JR. Seizure and memory outcome following temporal lobe surgery: selective compared with nonselective approaches for hippocampal sclerosis. *J Neurosurg* 104: 70-78, 2006.

Paillas JE, Gastaut H, Sedan R, Bureau M. Long-term results of conventional surgical treatment for epilepsy. Delayed recurrence after a period of 10 years. *Surg Neurol* 20:189-193, 1983.

Pais I, Hormuzdi SG, Monyer H, Traub RD, Wood IC, Buhl EH, Whittington MA, Lebeau FEN. Sharp wave-like activity in the hippocampus in vitro in mice lacking the gap junction protein connexin 36. *J Neurophysiol.*89, 2046-2054, 2003.

Palmini A, Andermann F, Aicardi J, Dulac O, Chaves F, Ponsot G, Pinard JM, Goutieres F, Livingston J, Tampieri D. Diffuse cortical dysplasia, or the 'double cortex' syndrome: the clinical and epileptic spectrum in 10 patients *Neurology.* Oct; 41(10):1656-62, 1991.

Palmini A, Andermann F, Tampieri D. Epilepsy and cortical cytoarchitectonic abnormalities : an attempt at correlating basic mechanisms with anatomo-clinical syndromes. In: Engel J, Wasterlain EA, Cavalheiro EA, et al. eds. *Molecular Neurobiology of Epilepsy.* Amsterdam, the Netherlands: Elsevier: 19-30, 1992.

Paul DL. Molecular cloning of cDNA for rat liver gap junction protein. *J.Cell Biol.*103, 123-134, 1986.

Paul DL. New functions for gap junctions. *Curr Opin Cell Biol.* Oct;7(5):665-72, 1995.

Penfield W, Erickson TC. *Epilepsy and Cerebral Localization.* Springfield Ill: Charles C Thomas: 623, 1941.

Penfield W, Rasmussen T (eds): *The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function.* New York: Mc-Millan, 1950.

Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the Functional anatomy of the human brain.* Boston, Mass: Little Brown & Co; 1954.

Perez-Velazquez JL, Valiante TA, Carlen PL. Modulation of gap junctional mechanism during calcium-free induced field burst activity: a possible role for electrotonic coupling in epileptogenesis. *J.Neurosci.*14, 4308-4317, 1994.

Petroff OA, Prichard JW, Ogino T, Avison M, Alger JR, Shulman RG. Combined 1H and 31P nuclear magnetic resonance spectroscopic studies of bicuculline-induced seizures in vivo. *Ann Neurol.* Aug;20(2):185-93, 1986.

Pilcher C, Meacham WR, Holbrook TJ. Partial excision of the motor cortex in treatment of Jacksonian convulsions. Results of forty-one cases. *Arch Surg* 54:633-643, 1947.

Plenevaux A, Lemaire C, Aerts J, Lacan G, Rubins D. 18 Fp-MPPF.A radiolabeled antagonist for the study of 5 HT(1A) receptors with PET. *Nucl.Med.Biol,* 27: 467-471, 2000.

Prevedello DM, Sandmann MC, Ebner A. Prognostic factors in mesial temporal lobe epilepsy surgery. *Arq Neuropsiquiatr* 58:207-213, 2000.

Quesney LF. Extratemporal epilepsy: clinical presentation, pre-operative EEG localization and surgical outcome. *Acta Neurol Scand Suppl*;140:81-94, 1992.

Radhakrishnan K, So EL, Silbert PL, Jack CR, Jr., Cascino GD, Sharbrough FW. Predictors of outcome of anterior temporal lobectomy for intractable epilepsy: a multivariate study. *Neurology* 51:465-471, 1998.

Radtke RA, Hanson MW, Hoffman JM, Crain BJ, Walczak TS, Lewis DV, Beam C, Coleman RE, Friedman AH. Positron emission tomography: Comparison of clinical utility in temporal lobe and extratemporal epilepsy. *J Epilepsy*;7:27-33, 1994.



Rasmussen T. Surgery for epilepsy arising in regions other than the temporal and frontal lobes. *Adv Neurol* 8:207-226, 1975.

Rasmussen T. Cortical resection for medically refractory focal epilepsy: results, lessons, and questions., in Rasmussen T, Marino R (eds): *Functional neurosurgery*. New York: Raven, pp 253-269, 1979

Rasmussen T. Surgical treatment of complex partial seizures: results, lessons, and problems. *Epilepsia* 24 (Suppl 1):S65-76, 1983.

Rauschecker JP. Compensatory plasticity and sensory substitution in the cerebral cortex. *Trends Neurosci* 18:36-43, 1995.

Raymond AA, Fish DR, Stevens JM, Cook MJ, Sisodiya SM, Shorvon SD. Association of hippocampal sclerosis with cortical dysgenesis in patients with epilepsy. *Neurology* 44: 1841-1845, 1994.

Rayport SG, Kandel ER: Epileptogenic agents enhance transmission at an identified weak electrical synapse in *Aplysia*. *Science* 213:462-463, 1981

Rich KM, Goldring S, Gado M. Computed tomography in chronic seizure disorder caused by glioma. *Arch Neurol*. Jan;42(1):26-7, 1985

Ross FM, Gwyn P, Spanswick D, Davies SN. Carbenoxolone depresses spontaneous epileptiform activity in the CA1 region of rat hippocampal slices. *Neuroscience* 100, 789-796, 2000.

Rouach N, Avignone E, Meme W, Koulakoff A, Venance L, Blomstrand F, Giaume C. Gap junctions and connexin expression in the normal and pathological central nervous system. *Biol Cell*. Nov;94(7-8):457-75, 2002.

Rougier A, Sundstrom L, Claverie B, Saint-Hilaire JM, Labrecque R, Lurton D, Bouvier G: Multiple subpial transection: report of 7 cases. *Epilepsy Res* 24:57-63, 1996.

Rougier A, Dartigues JF, Commenges D, Claverie B, Loiseau P, Cohadon F. A longitudinal assessment of seizure outcome and overall benefit from 100 cortectomies for epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:762-767, 1992.

Rowe CC, Berkovic SF, Austin MC, Saling M, Kalnins RM, McKay WJ, Bladin PF. Visual and quantitative analysis of interictal SPECT with technetium-99m-HMPAO in temporal lobe epilepsy. *J Nucl Med*. Sep;32(9):1688-94, 1991.

Rowe CC, Berkovic SF, Sia ST, Austin M, McKay WJ, Kalnins RM, Bladin PF. Localization of epileptic foci with postictal single photon emission computed tomography. *Ann Neurol*. Nov;26(5):660-8, 1989.

Rowe CC, Berkovic SF, Austin MC, McKay WJ, Bladin PF. Patterns of postictal cerebral blood flow in temporal lobe epilepsy: qualitative and quantitative analysis. *Neurology*;41:1096-1103, 1991.

Ryding E, Rosen I, Elmqvist D, Ingvar DH. SPECT measurements with 99mTc-HM-PAO in focal epilepsy. *J Cereb Blood Flow Metab*. Dec;8(6):S95-100, 1988.

Sackellares JC, Siegel GJ, Abou-Khalil BW, Hood TW, Gilman S, McKeever PE, Hichwa RD, Hutchins GD. Differences between lateral and mesial temporal metabolism interictally in epilepsy of mesial temporal origin. *Neurology*. Sep;40(9):1420-6, 1990.

Saez JC, Bennet MVL and Spray DC. Hepatocyte gap junctions: metabolic regulation and possible role in liver metabolism. In *Transduction in Biological System*, C.Hidalgo, J Bacigalupo, E Jaimovich and J Vergara eds. (New York, NY: Plenum Publishing Corp.), pp.231-243, 1990.

Sagar HJ, Oxbury JM.

Hippocampal neuron loss in temporal lobe epilepsy: correlation with early childhood convulsions. *Ann Neurol* 22(3): 334-40, 1987.



Saji H, Iida Y, Nakatsuka I, Kataoka M, Ariyoshi K, Magata Y, Yoshitake A, Yokoyama A. Radioiodinated 2'-iododiazepam: a potential imaging agent for SPECT investigations of benzodiazepine receptors. *J Nucl Med* Jun;34(6):932-7, 1993.

Salanova V, Markand ON, Worth R. Clinical characteristics and predictive factors in 98 patients with complex partial seizures treated with temporal resection. *Arch Neurol* 51:1008-1013, 1994.

Salanova V, Quesney LF, Rasmussen T, Andermann F, Olivier A. Reevaluation of surgical failure and the role of reoperation in 39 patients with frontal lobe epilepsy. *Epilepsia* 35: 70-80, 1994

Salanova V, Rasmussen T, Andermann F. The running down phenomenon in temporal lobe epilepsy. *Adv Neurol* 81:165-169, 1999.

Salanova V, Markand O, Worth R: Temporal lobe epilepsy surgery: outcome, complications, and late mortality rate in 215 patients. *Epilepsia* 43:170-174, 2002.

Sanes JN, Donoghue JP, Thangaraj V, Edelman RR, Warach S. Shared neural substrates controlling hand movements in human motor cortex. *Science* 268:1775-1777, 1995.

Savic I, Persson A, Roland P, Pauli S, Sedvall G, Widen L. In vivo demonstration of reduced benzodiazepine receptor binding in human epileptic foci. *Lancet*;2:863-6, 1998.

Scherer SS, Xu YT, Nelles E, Fischbeck K, Willecke K, Bone LJ. Connexin32-null mice develop demyelinating peripheral neuropathy. *Glia*. Sep;24(1):8-20, 1998

Schnall MD, Yoshizaki K, Chance B, Leigh JS Jr. Triple nuclear NMR studies of cerebral metabolism during generalized seizure. *Magn Reson Med*. Jan;6 (1):15-23, 1988.

Schmidt D, Baumgartner C, Loscher W. Seizure recurrence after planned discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients after epilepsy surgery: a review of current clinical experience. *Epilepsia* 45(2); 179-186, 2004.

Scholz W. The contribution of pathoanatomy to the problem of epilepsy. *Epilepsia*, 1, 36-55, 1959.

Schwartzkroin PA, Scharfman HE, Sloviter RS. Similarities in circuitry between Ammon's horn and dentate gyrus : local interactions and parallel processing. *Prog Brain Res*;83:269-86, 1990.

Schweitzer JS, Wang H, Xiong ZQ, Stringer JL. PH Sensitivity of non-synaptic field bursts in the dentate gyrus. *J Neurophysiol*. Aug;84(2):927-33, 2000.

Shaefi S, Harkness W. Current status of surgery in the management of epilepsy. *Epilepsia*: 44 Suppl 1: 43-7. Review, 2003.

Shao Y, McCarthy K. Plasticity of astrocytes. *Glia*: 11: 147-155, 1994.

Sheardown MJ, Nielsen EO, Hansen AJ, Jacobsen P, Honoré T. 2,3-Dihydroxy-6-nitro-7-Sulfamoyl-benzo(F)quinoxaline: a neuroprotectant for cerebral ischemia. *Science*, 247, 571-574, 1990.

Shewmon DA, Shields D, Chugani HT. Contrasts between pediatric and adult epilepsy surgery: rationale and strategy for focal cortical resection. *J Epilepsy* 3 suppl:141-55, 1990.

Shimizu H, Suzuki I, Ishijima B. Zygomatic approach for resection of mesial temporal epileptic focus. *Neurosurgery*, 25:798-801, 1989.

Siesjo BK. Brain energy metabolism. Chichester, New York : John Wiley and Sons:345-79, 1978.

Simon AM, Goodenough DA. Diverse functions of vertebrate gap junctions. Trends Cell Biol. Dec 8(12):477-83, 1998.



Skinner FK, Zhang L, Velazquez JL, Carlen PL. Bursting in inhibitory interneuronal networks: a role for gap-junctional coupling. J.Neurophysiol. 81, 1274-1283, 1999.

Sirven JI, Malamut BL, O'Connor MJ, Sperling MR. Temporal lobectomy outcome in older versus younger adults. Neurology: 54(11): 2166-70, 2000.

Sloper JJ, Powell TP. Gap Junctions between dendrites and somata of neurons in the primate sensori-motor cortex. Proc.R.Soc.London B. 203: 39-47, 1978.

Sloviter RS. Decreased hippocampal inhibition and a selective loss of interneurons in experimental epileps. Science; 235:73-6, 1987.

Sloviter RS. Calcium-binding protein (Calbindin-D28KO) and parvalbumin immunocytochemistry:localization in the rat hippocampus with specific reference to the selective vulnerability of hippocampal neurons to seizure activity. J. Comp. Neurol.,280, 183-196, 1989.

Sloviter RS, Sollas AL, Barbaro NM, Laxer KD. Calcium-binding protein (calbindin-D28k) and parvalbumin immunocytochemistry in the normal and epileptic human hippocampus. J.Comp.Neurol.,308, 381-396, 1991

Sloviter RS. The functional organization of the hippocampal dentate gyrus and its relevance to the pathogenesis of temporal lobe epilepsy. Ann Neurol;35:640-54, 1994.

Smith MC. Multiple subpial transection in patients with extratemporal epilepsy. Epilepsia 39 (Suppl 4):S81-S89, 1998.

Smith JR, Lee MR, King DW, Murro AM, Park YD, Lee GP. Results of lesional vs non lesional frontal lobe epilepsy surgery. Stereotact Funct Neurosurg 69:202-209, 1997.

Sohl G, Degen J, Teubner B, Willecke K. The murine gap junction gene connexin36 is highly expressed in mouse retina and regulated during brain development. FEBS Letters 428:27-31, 1998.

Sohl G, Guldenagel M, Beck H, Teubner B, Traub O, Gutierrez R. Expression of connexin genes in hippocampus of kainate- treated and kindled rats under conditions of experimental epilepsy. Brain res.Mol.BRAIN Res, 83, 44-51, 2000.

Sommer W. Erkrankung des ammonshorns als ätiologisches Moment der Epilepsie. Arch.Erkrank.Nervenheilk.,10, 631-675.

Sotelo C, Korn H. Morphological correlates of electrical and other interactions through low-resistance pathways between neurons of the vertebrate central nervous system. Int.Rev.Cytol. 55: 67-107, 1978.

Spanaki MV, Spencer SS, Wisniewski G, MacMullan J, Seibyl J, Zupal IG. Evolution and localization of postictal blood flow changes in partial seizures demonstrated by SPECT: use of quantitative difference images. J Epilepsy;11:25-33, 1998.

Spanaki MV, Spencer SS, Corsi M, MacMullan J, Seibyl J, Zupal IG. Sensitivity and specificity of quantitative difference SPECT analysis in seizure localization. J Nucl Med 40:730-736, 1999.

Spencer DD, Spencer SS, Mattson RH, Williamson PD. Intracerebral masses in patients with intractable partial epilepsy, Neurology.Apr;34(4):432-623, 1984.

Spencer DD, Spencer SS, Mattson RH, Williamson PD, Novelly RA. Access to the posterior medial temporal lobe structures in the surgical treatment of temporal lobe epilepsy. Neurosurgery 15:667-671, 1984.

Spencer DD, Inserni J. Temporal lobectomy. In : Luders HO, ed. Epilepsy surgery. New York : Raven Press:553-54, 1991.



Spencer DD. Anteromedial temporal lobectomy: directing the surgical approach to the pathologic substrate. In: Spencer SS, Spencer DD, eds. Surgery for Epilepsy. Boston, Mass. Blackwell Scientific Publications: 129-137, 1991.

Spencer DD, Pappas CT. Surgical decisions regarding medically intractable epilepsy. Clin Neurosurg 38:548-66, 1992.

Spencer SS. Depth electroencephalography in selection of refractory epilepsy for surgery. Ann Neurol 9:207-14, 1981.

Spencer SS, Katz A. Arriving at the surgical options for intractable seizures. Semin Neurol. Dec;10(4):422-30,1990.

Spencer SS, Berg A, Spencer DD. Predictors of remission of one year after resective epilepsy surgery. Epilepsia 34 (Suppl 6):27, 1993.

Spencer SS. The relative contribution of MRI, SPECT, and PET imaging in epilepsy. Epilepsia.35 (suppl 6):S72-S89, 1994.

Spencer SS. Long-term outcome after epilepsy surgery. Epilepsia 37:807-813, 1996.

Spencer SS. Progress in epilepsy research: long-term outcome after temporal lobectomy. Epilepsia 37:807-813, 1996.

Spencer SS, Sperling MR, Shewmon DA. Intracranial electrodes. In: Engel J Jr, Pedley TA, eds. Epilepsy: a comprehensive textbook, vol 2. Philadelphia: Lippincott-Raven:1719-1747, 1998.

Spencer SS, Schramm J, Wyler A, O'Connor M, Orbach D, Krauss G, Sperling M, Devinsky O, Elger C, Lesser R, Mulligan L, Westerveld M. Multiple subpial transection for intractable partial epilepsy: an international meta-analysis. Epilepsia 43:141-145, 2002.

Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG, Sperling MR, Bazil CW, Shinnar S, Langfitt JT, Walczak TS, Pacia SV, Ebrahimi N, Frobish D. Multicenter Study of Epilepsy Surgery. Initial outcomes in the Multicenter Study of Epilepsy Surgery. Neurology.61:1680-1685, 2003.

Sperling MR, O'Connor MJ, Saykin AJ, Phillips CA, Morrell MJ, Bridgman PA, French JA, Gonatas N. A noninvasive protocol for anterior temporal lobectomy. Neurology.Feb;42(2):416-22, 1992.

Sperling MR, Alavi A, Reivich M, French JA, O'Connor MJ. False lateralization of temporal lobe epilepsy with FDG positron emission tomography. Epilepsia.Jul;36(7):722-7, 1995.

Sperling MR, O'Connor MJ, Saykin AJ, Plummer C. Temporal lobectomy for refractory epilepsy. JAMA 276:470-475, 1996.

Sperling M, Feldman H, Kinman J, Liporace J, O'Connor M. Seizure control and mortality in epilepsy. Ann Neurol 46:45-50, 1999.

Spray DC, Harris AL, Bennett MV. Gap junctional conductance is a simple and sensitive function of intracellular PH. Science 211,721-715, 1981.

Stefan H, Pawlik G, Bocher-Schwarz HG, Biersack HJ, Burr W, Penin H, Heiss W. Functional and morphological abnormalities in temporal lobe epilepsy: a comparison of interictal and ictal EEG, CT, MRI, SPECT and PET. J Neurol. Aug; 234(6):377-84, 1987.

Stefan H, Bauer J, Feistel H, Schulemann H, Neubauer U, Wenzel B, Wolf F, Neundorfer B, Huk WJ. Regional cerebral blood flow during focal seizures of temporal and frontocentral onset. Ann Neurol. Feb;27(2):162-6, 1990.

Stegner HE, Jonat W. Breast carcinoma, in Seifert G (ed): Cell Receptors. Morphological Characterization and Pathological Aspects. Berlin-Heidelberg-New York-London-Paris-Hong Kong-Barcelona: Springer, pp 460-474, 1991.



Sutherling WW, Crandall PH, Darcey TM, Becker DP, Levesque MF, Barth DS. The magnetic and electric fields agree with intracranial localizations of somatosensory cortex. *Neurology*. Nov;38(11):1705-14, 1988.

Sutor B, Schmolke C, Teubner B, Schirmer C, Willecke K.
Myelination defects and neuronal hyperexcitability in the neocortex of connexin 32-deficient mice. *Cereb Cortex*: 10(7): 684-97, 2000.

Sutula TP, Cavazos JE, Woodard AR. Long term structural and functional alterations induced in the hippocampus by kindling: implications for memory dysfunction and the development of epilepsy. *Hippocampus* 4: 254-258, 1994.

Swartz BE, Halgren E, Delgado-Escueta AV, Mandelkern M, Gee M, Quinones N, Bland WH, Repchan J.. Neuroimaging in patients with seizures of probable frontal lobe origin. *Epilepsia*; 30:547-58, 1989.

Swartz BE, Rich JR, Dwan PS, DeSalles A, Kaufman MH, Walsh GO, Delgado-Escueta AV. The safety and efficacy of chronically implanted subdural electrodes: a prospective study. *Surg Neurol*;46:87-93, 1996.

Takato M, Goldring S. Intracellular marking with Lucifer yellow CH and Horseradish peroxidase of cells electrophysiologically characterized as glia in the cerebral cortex of the cat. *J.Comp.Neurol*. 186: 173-188, 1979.

Taylor CP, Dudek FE. Synchronous neural after discharge in rat hippocampal slices without active chemical synapses. *Science* 218, 810-812, 1982.

Tellez-Zenteno J, Dhar R, Wiebe S: Long term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 128: 1188-1198, 2005.

Theodore WH, Newmark ME, Sato S, Brooks R, Patronas N, De La Paz R, DiChiro G, Kessler RM, Margolin R, Manning RG.[18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in refractory complex partial seizures. *Ann Neurol*;14:429-437, 1983.

Theodore WH, Sato S, Kufta C, Balish MB, Bromfield EB, Leiderman DB. Temporal lobectomy for uncontrolled seizures : the role of positron emission tomography. *Ann Neurol*;32:789-94, 1992.

Theodore WH, Gaillard WD, Sato S, Kufta C, Leiderman D. Positron emission tomographic measurement of cerebral blood flow and temporal lobectomy.*Ann Neurol*. Aug;36(2):241-4, 1994.

Theodore WH, Balish M, Leiderman D, Bromfield E, Sato S, Herscovitch P Effect of seizures on cerebral blood flow measured with 15O-H₂O and positron emission tomography. *Epilepsia*: 37(8): 796-802 , 1996.

Tian GF, Azmi H, Takano T, Xu Q, Peng W, Lin J, Oberheim N, Lou N, Wang X, Zielke HR, Kang J, Nedergaard M. *Nature Medicine* 11 :973-981, 2005.

Toczek M, Carson R, Lang L, Ma Y, Spanaki M. Pet imaging of 5-HT_{1A} receptor binding in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 2003, 60, 749-756, 2003.

Traub RD, Pedley TA.Virus-induced electrotonic coupling: hypothesis on the mechanism of periodic EEG discharges in Creutzfeldt-Jakob disease. *Annals of Neurology* 10:405-410, 1981.

Traub RD, Whittington MA, Buhl EH, LeBeau FE, Bibbig A, Boyd S, Cross H, Baldeweg T. A possible role for gap junctions in generation of very fast EEG oscillations preceding the onset of, and perhaps initiating, seizures. *Epilepsia* 42:153-170, 2001.

Traub RD, Draguhn A, Whittington MA, Baldeweg T, Bibbig A, Buhl EH, Schmitz D. Axonal gap junctions between principal neurons: a novel source of network oscillations, and perhaps epileptogenesis. *Reviews in the Neurosciences* 13:1-30, 2002.

Traub RD, Michelson-Law H, Bibbig AE, Buhl EH, Whittington MA. Gap junctions, fast oscillations and the initiation of seizures. *Advances in Experimental Medicine & Biology* 548:110-122, 2004.



Urenjak J, Williams SR, Gadian DG, Noble M. Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy unambiguously identifies different neural cell types. *J Neurosci.* Mar;13(3):981-9, 1993.

Vajkoczy P, Kralow K, Stodieck S, Pohlmann-Eden B, Schmiedek P: Modified approach for the selective treatment of temporal lobe epilepsy: Transsylvian-transcisternal medial en bloc resection. *J Neurosurg* 88: 855-862, 1998

Van Ness PC. Surgical outcome for neocortical (extrahippocampal) focal epilepsy. In: Lüders HO, ed. *Epilepsy surgery*. New York: Raven Press:613-624, 1992.

Van Wagenen WP, Herren RY: Surgical division of commissural pathways in the corpus callosum, relation to spread of an epileptic attack. *Arch. Neurol. Psych.*: 44: 740-59, 1940.

Varnas K, Halldin C, Hall H. Autoradiographic distribution of serotonin transporters and receptor subtypes in human brains. *Hum. Brain Mapp*, 22 :246-260, 2004.

Venance L, Rozov A, Blatow M, Burnashev N, Feldmeyer D, Monyer H. Connexin expression in electrically coupled postnatal rat brain neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, 10260-10265, 2000.

Vera P, Kaminska A, Cieuta C, Hollo A, Stievenart JL, Gardin I, Ville D, Mangin JF, Plouin P, Dulac O, Chiron C. Use of subtraction ictal SPECT co-registered to MRI for optimizing the localization of seizure foci in children. *J Nucl Med*;40:786-792, 1999.

Verhoeff NP, Erbas B, Kapucu O, Busemann Sokole E, Blok H, Van Royen EA. Quantification of central benzodiazepine receptor binding potential in the brain with 123I-iomazenil SPECT: technical and interobserver variability. *Nucl Med Commun.* Aug;14(8):634-43, 1993.

Vigmond EJ, Perez Velazquez JL, Valiante TA, Bardakjian BL, Carlen PL. Mechanisms of electrical coupling between pyramidal cells. *Journal of Neurophysiology* 78:3107-3116, 1997.

Wada J. A new method for the determination of the side of cerebral speech dominance : a preliminary report on the intracarotid injection of sodium amytal in man. *Igaku to seibutsugaku*. 14:221-222, 1949.

Wada J, Rasmussen T. Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance : experimental and clinical observations. *J. Neurosurg.* 17 :226-282, 1960.

Walczak TS, Radtke RA, McNamara JO, Lewis DV, Luther JS, Thompson E, Wilson WP, Friedman AH, Nashold BS. Anterior temporal lobectomy for complex partial seizures: evaluation, results, and long-term follow-up in 100 cases. *Neurology* 40:413-418, 1990.

Walter RD. Principles of clinical investigation of surgical candidates. *Adv Neurol.* 8:49-58, 1975.

Walz W, Hertz L. Functional interactions between neurons and astrocytes: II potassium homeostasis at the cellular level. *Progress in Neurobiology* 20:133-183, 1983

Wass CT, Rajala MM, Hughes JM, Sharbrough FW, Offord KP, Rademacher DM, Lanier WL. Long-term follow-up of patients treated surgically for medically intractable epilepsy: results in 291 patients treated at Mayo Clinic Rochester between July 1972 and March 1985. *Mayo Clin Proc* 71:1105-1113, 1996.

Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 345:311-318, 2001.

Wieser HG. Electroclinical features of the psychomotor seizure: a stereoelectroencephalographic study of ictal symptoms and chronotopographical seizure patterns including clinical effects of intracerebral stimulation. Stuttgart, Germany: Gustav Fisher, 1983.



Wieser HG, Ortega M, Friedman A, Yonekawa Y. Long-term seizure outcomes following amygdalohippocampectomy. *J Neurosurg* 98:751-763, 2003.

Willecke K, Eilberger J, Degen J, Eckardt D, Romualdi A, Guldenagel M, Deutsch U, Sohl G. Structural and functional diversity of connexin genes in the mouse and human genome. *Biol.Chem.* 283, 725-737, 2002.

Williamson PD. Evaluation of patients for epilepsy surgery at the West Haven VA/Yale-New haven Epilepsy unit. In: Spencer SS, Spencer DD, eds. *Surgery for epilepsy*. Boston : Blackwell Scientific Publications, 36-52, 1991.

Williamson PD, Van Ness PC, Weiser H-G, Quesney LF. Surgically remediable extratemporal syndromes. In: Engel J Jr, ed. *Surgical treatment of the epilepsies*, 2nd ed. New York: Raven Press:65-76, 1993.

Williamson PD, French JA, Thadani VM, Kim JH, Novelly RA, Spencer SS, Spencer DD, Mattson RH. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology. *Ann Neurol* 34:781-787, 1993.

Wilson SJ, Saling MM, Kincade P, Bladin PF. Patient expectations of temporal lobe surgery. *Epilepsia* 39:167-174, 1998.

Winchell HS, Baldwin RM, Lin TH. Development of I-123-labeled amines for brain studies: localization of I-123 iodophenylalkyl amines in rat brain *J Nucl Med*.Oct;21(10):940-6, 1980.

Wingkun EC, Awad I, Luders H, Awad C. Natural history of recurrent seizures after resective surgery for epilepsy. *Epilepsia* 32:851-856, 1991.

Witter MP: Connectivity of the rat hippocampus, in Chan-Palay V, Kohler G (eds): *The hippocampus*. New York, NY: Alan R. Liss, Inc, Vol 53-69, 1989.

Wyler AR, Hermann BP, Richey ET. Results of reoperation for failed epilepsy surgery. *J Neurosurg* 71:815-819, 1989.

Wyler AR, Hermann BP, Somes G. Extent of medial temporal resection on outcome from anterior temporal lobectomy: a randomized prospective study. *Neurosurgery* 37:982-990; discussion 990-981, 1995.

Wyllie E, Luders H, Morris HH, 3rd, Lesser RP, Dinner DS, Hahn J. Clinical outcome after complete or partial cortical resection for intractable epilepsy. *Neurology* 37:1634-1641, 1987.

Wyllie E, Awad I. Intracranial EEG and localization studies. In :Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy : principles and practice*. Philadelphia : Lea and Febiger:1023-38, 1993.

Yaksh TL, Anderson RE. In vivo studies on intracellular pH, focal flow, and vessel diameter in the cat cerebral cortex: effects of altered CO₂ and electrical stimulation, *J Cereb Blood Flow Metab*.Jun;7(3):332-41, 1987

Yasargil MG, Teddy PJ, Roth P. Selective amygdalohippocampectomy. Operative anatomy and surgical technique. In: Symon L, Brihave J, Guidetti B, Loew F, et al, eds. *Advances in Technical Standard in Neurosurgery*. Vienna, Austria: Springer-Verlag;12, 93-123, 1985.

Yoon HH, Kwon HL, Mattson RH, Spencer DD, Spencer SS. Long-term seizure outcome in patients initially seizure-free after resective epilepsy surgery. *Neurology* 61:445-450, 2003.

Young RS, Osbakken MD, Briggs RW, Yagel SK, Rice DW, Goldberg S. ³¹P NMR study of cerebral metabolism during prolonged seizures in the neonatal dog. *Ann Neurol*.Jul;18(1):14-20, 1985.

Zubal IG, Spencer SS, Imam K, Seibyl J, Smith EO, Wisniewski G, Hoffer PB. Difference images calculated from ictal and interictal technetium-99m-HMPAO SPECT scans of epilepsy. *J Nucl Med* 36:684-689, 1995.