

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

EDUARDO GOELLNER

TEMPO DE RECORRÊNCIA E DIFERENÇAS ENTRE CRISES EPILÉTICAS
PRECOSES OU TARDIAS APÓS CIRURGIA PARA EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL

PORTO ALEGRE

2013

EDUARDO GOELLNER

TEMPO DE RECORRÊNCIA E DIFERENÇAS ENTRE CRISES EPILÉTICAS
PRECOCES OU TARDIAS APÓS CIRURGIA PARA EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Medicina: Ciências Médicas, UFRGS, como
requisito para obtenção do título de Mestre

Orientador: Prof. Dr. Marino Muxfeldt Bianchin

Co-orientador: Prof. Dr. David A. Steven

PORTO ALEGRE, FEVEREIRO DE 2013

Esta obra é dedicada para

Zilah, minha esposa, por estar sempre ao meu
lado, tornando os sonhos possíveis.

Para minha filha Sofia, amor incondicional.

Agradecimentos

Aos pacientes que participaram do estudo.

Ao meus pais Rudy e Nadir pela dedicação e carinho.

Ao meus sogros Luis Sérgio e Sandra pelo exemplo e companheirismo.

Ao Dr. Steven pela orientação e amizade.

Ao Professor Dr. Marino pela orientação e competência com a pesquisa.

Aos queridos amigos Flávio, Lia e Júlia por me receberam em sua casa de portas
abertas.

Aos funcionários do Departamento de Epilepsia da London Health Sciences Centre,
Western University, pelo cuidado com os pacientes.

“... Two roads diverged in a Wood, and I –

I took the one less traveled by,

And that has made all the difference.”

Sr. Robert Frost

Resumo

Introdução: A recorrência de crises epiléticas pós cirurgia para tratamento da epilepsia do lobo temporal tem sido classificada como precoce ou tardia dependendo do tempo da primeira crise depois do procedimento. Contudo, este tempo de recorrência é variado, sendo arbitrariamente definido nos artigos científicos.

Objetivos: Nós desenvolvemos um modelo matemático que pode identificar pacientes com chance de recorrência de crises pós-operatórias precoces ou tardias. Após, analisamos os dois grupos para identificar as diferenças clínicas, eletrofisiológicas e de neuroimagem entre estes pacientes.

Métodos: Uma coorte histórica com 247 pacientes tratados com cirurgia para epilepsia do lobo temporal foi estudada. Dentre os paciente onde as crises epiléticas retornaram, utilizamos o tempo de recorrência em uma curva ROC para avaliar com maior acurácia o melhor período para predizer o prognóstico cirúrgico a longo prazo. Com isto, dividimos os pacientes em dois grupos: os de recorrência precoce e os de recorrência tardia. Após, nós analisamos as diferenças clínicas e radiológicas entre estes pacientes.

Resultados: As crises epiléticas retornaram em 107 (48.9%) pacientes. A curva ROC mostrou que 6 meses era o tempo onde o prognóstico a longo prazo poderia ser determinado com maior acurácia (AUC = 0.761; sensibilidade = 78.8%; especificidade = 72.1%). Nós observamos que nos pacientes onde a recorrência ocorreu nos primeiros 6 meses após a cirurgia, a epilepsia começou mais precocemente (OR: 6.034; CI95%: 1.056–11.013; p=0.018), estes pacientes possuíam um pior prognóstico (6.849;2.538–18.518;p=0.001), necessitaram de maior número de medicação anti-epilética após o procedimento (2.07;1.162–

9.345;p=0.013) e mais freqüentemente foram submetidos a uma nova cirurgia para controle de crises (9.592;1.181–77.877;p=0.021). Nos pacientes com recorrência tardia, as crises epiléticas eram mais comumente associadas a fatores desencadeantes (9.615;3.521–26.315;p<001).

Conclusão: Pacientes com recorrências de crises epiléticas precoces ou tardias possuem diferentes características que podem estar relacionadas a diferenças entre os tipos de zonas epileptogênicas, eficácia dos procedimentos cirúrgicos ou mesmo à própria epileptogenicidade. A existência de tais disparidades podem ajudar a explicar os diferentes padrões de recorrência de crises pós cirurgia para epilepsia, auxiliando no planejamento do tratamento destes pacientes a longo prazo.

PALAVRAS-CHAVE: epilepsia do lobo temporal; cirurgia; recorrência; precoce; tardia.

Abstract

Background: Recurrence of seizures after surgery for epilepsy has been generally classified as either early or late depending on the time between surgery and seizure recurrence. However, the time of seizure recurrence is variable and it has been arbitrarily defined in the literatures.

Objective: Here we establish a statistical-based model for discriminating patients with early or late seizure recurrence and examine the clinical, electrophysiological, and neuroimaging differences between these two groups of patients.

Methods: A historical cohort of 247 patients treated surgically for temporal lobe epilepsy was identified. In those patients who recurred, the post-operative time until seizure recurrence was examined using an ROC curve to discriminate with greater accuracy the best period for predicting the long-term prognosis of patients. This approach divided patients in two groups, those with early and those with late seizure recurrence. Following this division, we compared differences between these groups in terms of a number of clinical and radiological variables.

Results: Seizures recurred in 107 (48.9%) patients. The ROC curve showed that 6 months was the time when long-term surgical outcome could be determined with best accuracy, (AUC = 0.761; sensitivity = 78.8%; specificity = 72.1%). We observed that patients with seizure recurrence during first 6 months after surgery started seizing at younger age (OR: 6.034; CI95%: 1.056–11.013; p=0.018), had a worse outcome (6.849;2.538–18.518;p=0.001), needed a higher number of antiepileptic medications after surgery (2.07;1.162–9.345;p=0.013) and were more frequently submitted to reoperations (9.592;1.181–

77.877;p=0.021). Patients with late relapse more frequently had seizures associated with trigger events (9.615;3.521–26.315;p<001).

Conclusion: Patients with early or late recurrence of seizures have different characteristics that might reflect diversity in the epileptogenic zone and epileptogenicity itself. These disparities might help to explain variable patterns of seizures recurrence after epilepsy surgery.

KEYWORDS: temporal lobe epilepsy, surgery, recurrence, early, late.

Lista de Ilustrações

Figura 5 – 1 <i>Percentage distribution of 107 patients with recurrence of seizures after surgery for temporal lobe epilepsy over time ...</i>	53
Figura 5 – 2 <i>Receiver operating characteristic (ROC) curves</i>	55
Figura 5 – 3 <i>Kaplan-Meier curve of patients with recurrence of seizure after temporal lobe epilepsy analyzing time of first seizure after the procedure and outcome on the last follow up</i>	59
Figura 6 – 1 <i>Flow chart of the historical cohort patients</i>	72
Figura 6 – 2 <i>Kaplan-Meier curve of patients with recurrence of seizure after temporal lobe epilepsy surgery</i>	73
Figura 6 – 3 <i>Flow chart of patients with running down phenomenon</i>	76
Figura 6 – 4 <i>Flow chart of patients with reoperation</i>	77

Lista de Tabelas

Tabela 2 – 1 Classificação do resultado pós-operatório segundo Engel ..	31
Tabela 2 – 2 Classificação do resultado pós-operatório proposta pela <i>ILAE</i>	32
Tabela 5 – 1 <i>Characteristics of patients with recurrence of seizures</i>	52
Tabela 5 – 2 <i>Univariate analysis of the preoperative variables comparing early versus late recurrence of seizures</i>	57
Tabela 5 – 3 <i>Univariate analysis of the postoperative variables comparing early versus late recurrence of seizures</i>	58
Tabela 5 – 4 <i>Logistic regression of postoperative variables comparing early and late recurrence</i>	58
Tabela 5 – 5 <i>Characteristics of reoperations</i>	61
Tabela 6 – 1 <i>Univariate analysis of the preoperative variables comparing seizure free versus recurrence</i>	74
Tabela 6 – 2 <i>Univariate analysis of the presence of immediate post operative seizures comparing seizure free versus recurrence</i>	75
Tabela 6 – 3 <i>Univariate analysis of the presence of post operative auras comparing seizure free versus recurrence</i>	75

Lista de Abreviaturas

SIGLA	Significado
Vídeo-EEG	Vídeo-eletroencefalograma
RNM	Ressonância nuclear magnética
GABA	ácido gama-aminobutírico
EEG	eletroencefalograma
<i>PDS</i>	<i>Paroxysmal depolarization shift</i>
<i>REM</i>	<i>Rapid eyes movement</i>
<i>SPECT</i>	<i>Single-photon emission computed tomography</i>
<i>PET</i>	<i>Positron emission tomography</i>
<i>ILAE</i>	<i>International league against epilepsy</i>

Sumário

1	Introdução	14
2	Revisão da literatura	18
2.1	Fisiologia da membrana neuronal	18
2.2	Fisiopatologia da epilepsia	19
2.3	Zona sintomatogênica	20
2.4	Zona Irritativa	21
2.5	Zona de início ictal	22
2.6	Zona de déficit funcional	23
2.7	Zona epileptogênica	23
2.8	Classificação das crises e síndromes epiléticas	24
2.9	Refratariedade das crises epiléticas	25
2.10	Epilepsia do lobo temporal	26
2.11	Cirurgia do lobo temporal	28
2.12	Classificação do resultado pós-operatório	30
2.13	Preditores de prognóstico pós-operatório	32
2.14	Recorrência precoce e tardia	34
2.15	Reoperação	35
3	Objetivos	36

3.1	Objetivos principais	36
3.2	Objetivos secundários	36
4	Referências bibliográficas da revisão	37
5	Artigo: <i>Timing for early or late seizure recurrence after temporal lobe epilepsy surgery</i>	42
6	Anexos	69

1 Introdução

Crise epiléptica é a manifestação clínica da descarga excessiva e sincronizada de uma população de neurônios. Epilepsia é a denominação dada a um amplo conjunto de condições neurológicas cuja característica principal é a presença de crises epiléticas recorrentes e não provocadas (1, 2).

Estima-se que a incidência anual de epilepsia para a população em geral encontra-se entre 24 a 64 novos casos entre 100.000 pessoas (3-5). A etiologia é muito variada e todas as faixas etárias podem estar envolvidas. Acredita-se que 1 em cada 10 pessoas terá pelo menos uma crise epilética durante a vida (6).

De todos os pacientes diagnosticados como epiléticos e tratados com uma medicação anticonvulsiva pela primeira vez, apenas 47% ficarão livres de crises. Se trocarmos por uma segunda droga antiepilética, apenas outros 13% terão controle de crises. Isto significa que 40% dos pacientes diagnosticados como portadores de epilepsia serão classificados como refratários, tornando-se possíveis candidatos a avaliação cirúrgica (7, 8).

Quando as crises epiléticas têm início em alguma região do lobo temporal, a síndrome pode ser chamada de epilepsia do lobo temporal. Esta é a forma mais comum de epilepsia no adulto, e também a forma mais presente na refratariedade ao tratamento medicamentoso. Acredita-se que 58 a 92% destes pacientes permanecerão com crises mesmo após diferentes esquemas terapêuticos (9).

A epilepsia do lobo temporal, na maioria das vezes, inicia-se próxima às estruturas mesiais, podendo estar associada à esclerose hipocampal. Porém, muitos pacientes podem não

apresentar qualquer alteração estrutural nos estudos de neuroimagem. A associação da história clínica com diferentes técnicas diagnósticas, como por exemplo o vídeo-eletroencefalograma (vídeo-EEG), a ressonância nuclear magnética (RNM) e estudos neuropsicológicos, ajudam a localizar com maior precisão a área encefálica responsável pelas descargas neuronais anormais. Pessoas portadoras de epilepsia do lobo temporal que sejam refratárias ao tratamento clínico podem se beneficiar da ressecção das estruturas geradoras das crises.

O número de pacientes com epilepsia do lobo temporal livres de crises após o tratamento cirúrgico varia entre 50 a 78% nos primeiros 2 anos, e entre 48 a 74% após 5 anos de acompanhamento, dependendo do centro de tratamento, da patologia base e da técnica cirurgia empregada (10-13). Observam-se melhores taxas entre as pessoas com lesões cerebrais diagnosticadas por método de imagem, tanto tumores quanto esclerose das estruturas mesiais temporais, comparadas às pessoas sem lesões evidentes (14-19).

Analisando a recorrência de crises epiléticas após tratamento cirúrgico, aproximadamente em 55% das vezes ela ocorre nos primeiros 6 meses, em 62 a 82% no primeiro ano, e em 93% até os primeiros 2 anos após a cirurgia (20). Ou seja, as pessoas que permanecem livres de crises nos primeiros 2 anos pós procedimento possuem boas chances de assim permanecerem. Já as crises ocorridas nas primeiras semanas pós cirurgia tendem a ter uma relevância menor no prognóstico, uma vez que não se observou diferença entre estas e o controle tardio da epilepsia (21, 22). Porém, este assunto ainda é controverso e debatido por muitos pesquisadores (23, 24).

A recorrência de ataques epiléticos são classificadas arbitrariamente em precoces, ocorridas antes de 2 anos, e tardias, quando iniciadas entre 2 e 5 anos após a ressecção (20). Mas esta definição não é unânime, sendo o período de um e cinco anos também utilizados como marcadores por alguns autores (25, 26). A diferença parece não estar somente ligada ao

fator tempo como também ao prognóstico. Pacientes com maior latência livres de crises pós cirurgia apresentam melhor controle da epilepsia com menor número de eventos debilitantes (25, 27-31). Acredita-se que diferentes mecanismos sejam responsáveis por estas recorrências (32). As crises precoces têm sido atribuídas a incompleta ressecção da área epileptogênica. Já as crises tardias a possíveis anormalidades funcionais, moleculares ou celulares difusas (33).

Um fenômeno interessante é o chamado *running down phenomenon*, descrito por Rasmussen (34), onde pacientes inicialmente sem resposta adequada ao tratamento cirúrgico teriam gradativamente o número de crises epiléticas diminuídas, para então finalmente ficarem livres de crises. Este fenômeno ocorre entre 3.2 a 20% dos casos descritos (17, 35-37).

A reoperação pode ser uma opção terapêutica para os pacientes que permanecem com crises convulsivas após lobectomia temporal (38) desde que os estudos complementares mostrem um possível benefício adicional. Pesquisas demonstram que 48 a 81% destes pacientes podem atingir um controle adequado de suas crises convulsivas com uma nova ressecção (39, 40).

Mostra-se muito simplista a classificação da presença de crise epilética no pós operatório apenas como insucesso. Existem evidências que, de alguma forma, a cirurgia para ressecção do lobo temporal foi benéfica para muitos pacientes, seja deixando-os sem crise por algum tempo, diminuindo o número dos ataques, limitando as crises debilitantes ou até mesmo reduzindo a quantidade de anticonvulsivantes. Por isso, devemos entender mais sobre a recorrência das crises, estudando as alterações eletroencefalográficas e radiológicas, suas características clínicas e seu prognóstico. Atualmente, procura-se então, melhor definição entre recorrência precoce e tardia, tratando-as de forma distinta quanto sua fisiopatologia e terapêutica. E ainda, uma vez identificadas estas diferenças, quando no tempo elas estariam

presentes. Responder a estas questões é fundamental para entender as epilepsias refratárias e desenvolver melhores tratamentos no futuro.

2 Revisão da Literatura

2.1. Fisiologia da membrana neuronal

A membrana neuronal é formada por bi-camadas lipídicas e proteínas, formadoras de canais permeáveis às diferentes substâncias iônicas. Durante o repouso, o sódio é colocado para fora da célula e o potássio para dentro através da bomba de sódio e potássio, um mecanismo que envolve gasto de energia. Os íons de potássio possuem maior permeabilidade durante este período, ocorrendo sua saída por processo passivo. Com isso, estabelece-se um equilíbrio eletroquímico na membrana onde o seu interior possui carga negativa (41, 42).

A despolarização de um segmento neuronal irá abrir os canais de sódio, ocorrendo entrada deste íon. Isto resultará na despolarização de um segmento adjacente, a chamada condução eletrônica. A abertura dos canais de sódio dá-se de forma voltagem dependente, e seu fechamento de maneira tempo dependente. Após, há um breve intervalo em que os canais não poderão mais ser abertos, intervalo este conhecido como período refratário (43).

A abertura ou fechamento destes canais ocorrerá inicialmente devido ao potencial gerado pelos neurotransmissores localizados na membrana neuronal, os potenciais pós-sinápticos. Neurotransmissores excitatórios irão abrir os canais de sódio ou cálcio, gerando os potenciais excitatórios pós-sinápticos. Exemplos são a acetilcolina e o glutamato. Já os neurotransmissores inibitórios irão abrir os canais de potássio ou cloro, resultando na hiperpolarização da membrana, dificultando assim a condução eletrônica, também chamada de potencial inibitório pós-sináptico. Uma substância muito comum é o ácido gama-aminobutírico, ou GABA.

A atividade elétrica na membrana neuronal é captada pelo eletroencefalograma (EEG). O que é observado é as somas dos potenciais excitatórios e inibitórios pós-sinápticos. Eles possuem tempo suficiente para serem captados pelos aparelhos utilizados. Os potenciais de ação, resultado destas alterações, possuem tempo muito pequeno para serem registrados em avaliações clínicas de rotina.

2.2. Fisiopatologia da epilepsia

Epilepsia é uma síndrome onde ocorrem crises epiléticas recorrentes. Embora a epilepsia possua diferentes causas, a principal característica em comum dos pacientes é a tendência para a hiper-excitabilidade de uma ou mais regiões do córtex cerebral. Esta excitabilidade pode ser proveniente de alterações nos portões voltagem dependentes ou canais iônicos. Quando este processo é transmitido para os demais neurônios vizinhos, a crise convulsiva pode ocorrer. Da mesma forma, quando os mecanismos responsáveis pela inibição dos neurônios não estão funcionando, pode ocorrer processo semelhante a hiper-excitabilidade (41, 42, 44).

A atividade epileptiforme envolve a ativação anormal e sincronizada de um grupo de neurônios. Esta ação localizada na célula corresponde a uma onda de despolarização sustentada, conhecida por *PDS* (do inglês *paroxysmal depolarization shift*). O *PDS* representa o elemento fundamental da atividade epileptiforme focal (41). Durante este período ocorre a ativação de diversos potenciais de ação, seguidos por uma onda de repolarização.

Quando a despolarização sustentada ocorre em um único neurônio, ela não será capaz de gerar sintomas e também não será captada pelo EEG de superfície. Porém, se houver uma

ativação sincronizada de diversos neurônios, ela será interpretada como ponta e onda-aguda. Esta atividade, geralmente interictal, poderá ser cíclica se possuir energia suficiente para despolarizar neurônios adjacentes, produzindo uma crise epilética.

2.3. Zona sintomatogênica

Historicamente, antes da invenção do EEG, a localização cortical de lesões cerebrais ou de início das crises convulsivas baseava-se apenas na observação dos déficits funcionais ou nos primeiros sintomas descritos pelo paciente. Tínhamos a chamada era sintomatogênica (45, 46). Atualmente a zona sintomatogênica é definida como a área do córtex cerebral que quando ativada pela atividade elétrica anormal irá gerar os primeiros sintomas clínicos ictais. Para a sua localização é necessária uma história detalhada da crise juntamente com a realização de EEG, ou mais precisamente, vídeo-EEG (46, 47).

Com a utilização de eletrodos implantados no espaço subdural em contato com o córtex cerebral, esta localização se torna mais precisa. Além da observação das crises convulsivas, pode-se também ativamente estimular ativamente e de maneira segura diversas regiões do córtex afim de encontrar sinais ou sintomas também observados ou descritos pelo paciente durante suas crises (48-51).

Se a zona epileptogênica, área essencial para a geração de crises convulsivas, estiver localizada dentro da zona sintomatogênica, sua remoção eliminará os ataques epiléticos. Porém, isto pode acontecer em uma área eloqüente do cérebro, e sua remoção ou desconexão pode não ser indicada devido a seqüelas não desejáveis.

Em muitos casos, a ativação da zona epileptogênica não é a responsável direta pelo aparecimento de sinais ou sintomas neurológicos, mas sim a propagação da despolarização neuronal para áreas adjacentes (52).

2.4. Zona irritativa

Define-se como zona irritativa a área cortical responsável pela geração de descargas epileptiformes no período interictal. Basicamente sua presença é verificada com uso do EEG ou do magnetoencefalograma. O uso desta informação irá limitar a área cerebral que possivelmente será a zona epileptogênica, e também poderá definir o tipo de síndrome epilética que o paciente possui, diferenciando entre epilepsia focal e generalizada (46, 53, 54).

Acredita-se que as descargas epileptiformes focais poderiam gerar crises epiléticas se aumentassem sua potência de propagação, atingindo áreas corticais eloquentes. Elas funcionariam como mini-crisis epiléticas. Exemplo disto seriam as atividades mioclônicas associadas a alterações eletroencefalográficas vistas na área motora. Também, sugere-se que a diminuição ou o controle destas atividades epileptiformes por meio de medicação anticonvulsiva poderia melhorar a capacidade psicofuncional de pacientes epiléticos (55).

Alguns fatores podem influenciar na intensidade e no diagnóstico das descargas epileptiformes interictais. A implantação de eletrodos intracranianos para monitorização do EEG aumentaria a sensibilidade e especificidade do exame. O sono não *REM* (do inglês *rapid eyes movement*) elevaria a frequência destas descargas, tanto em crianças como em adultos. Já a diminuição focal da temperatura cerebral seria capaz de até mesmo de anular a zona

irritativa (56). O uso de medicação antiepilética também está relacionado com a diminuição das descargas interictais.

2.5. Zona de início ictal

O conceito de zona de início ictal da crise epilética aplica-se à área cortical cerebral onde ocorrem as primeiras alterações eletroencefalográficas ou funcionais durante um ataque epilético com manifestações clínicas (46, 57). Para isto, necessita-se de monitorização com vídeo-EEG (58, 59), localizando-se a região cerebral que apresenta as primeira manifestações de descarga anormal, ou de tomografia por emissão de fóton único (*SPECT*, do inglês *single-photon emission computed tomography*) e RNM funcional, evidenciando o aumento localizado do fluxo sanguíneo durante a crise. A presença de manifestações epiléticas no EEG sem repercussão clínica, as chamadas crises subclínicas, por definição não representam a zona de início de crise epilética, porém auxiliam de forma importante a localização da zona epileptogênica (46, 60).

Pode ainda existir uma zona potencial de início de crise epilética, que ficaria “silenciosa” ou inibida pela zona atual. Após sua remoção, esta área se tornaria ativa, o que em alguns casos explicaria o retorno de crises convulsiva em pacientes inicialmente livres de ataques epiléticos pós cirurgia.

2.6. Zona de déficit funcional

A área cerebral responsável por uma deficiência neurológica durante o período interictal chama-se zona de déficit funcional. Esta região pode ser o resultado de uma lesão expansiva intracerebral, de lesão destrutiva do tecido cortical ou de interferência anormal na descarga neuronal. Ela pode ser aferida por meios diretos, como exame clínico neurológico ou teste neuropsicológico, ou por meios indiretos, como EEG, tomografia por emissão de pósitrons (*PET*, do inglês *positron emission tomography*) e RNM funcional (46, 61). Diferentemente das outras zonas mencionadas, a zona de déficit funcional não teria relação direta com a crise epilética, porém poderia demonstrar a presença de uma possível lesão responsável tanto pelas crises como pelo déficit neurológico. Ou ainda, poderia ser causada pela nocividade da atividade epilética crônica e repetitiva.

Quando considerado o tratamento cirúrgico das epilepsias, a presença da zona de déficit ajudaria a lateralizar o hemisfério cerebral ou a localizar o lobo cerebral envolvido nas crises. A delimitação exata da região a ser operada ficaria a cargo de outros exames complementares. O papel mais importante de sua pesquisa seria a comparação pré- e pós-operatória dos resultados encontrados.

2.7. Zona epileptogênica

Define-se zona epileptogênica como sendo a área cerebral indispensável para a geração de crises epiléticas. É um conceito teórico e atualmente não existe método diagnóstico capaz de localizar com precisão esta região. Sabe-se que a zona epileptogênica de um determinado paciente foi completamente removida ou desconectada quando após cirurgia

de ressecção para tratamento da epilepsia o paciente permanece livre de crises (46, 62). Com isto, conclui-se que a zona epileptogênica estava localizada em alguma parte dentro da área removida.

A remoção ou desconexão da zona epileptogênica poupando regiões funcionalmente eloqüentes é o objetivo primordial de qualquer cirurgia para epilepsia. Utiliza-se de métodos indiretos para aferição da zona epileptogênica. Quando após a investigação as demais zonas cerebrais (sintomatogênica, irritativa, de início ictal e de déficit funcional) convergem para um mesmo caminho, as chances de envolver a zona epileptogênica durante a cirurgia são maiores.

2.8. Classificação das crises e síndromes epiléticas

Diversas nomenclaturas foram criadas com o intuito de organizar as variadas formas de crises epiléticas. A classificação atualmente mais aceita foi criada pela Liga Internacional contra Epilepsia (*ILAE*, do inglês *international league against epilepsy*) com base nas características semiológicas e eletroencefalográficas dos ataques (63). Nela diferenciam-se basicamente as crises com preservação do nível de consciência, as chamadas crises focais ou parciais, e as crises com perda da consciência, ou crises generalizadas.

As crises parciais geralmente são causadas por lesões ou distúrbios focais no cérebro, com representação também focal no EEG. Elas se subdividem em parciais simples, onde não há alteração no estado de consciência, e em parciais complexas, onde mesmo com o paciente acordado, suas respostas ao meio externo mostram-se prejudicadas.

No caso das crises generalizadas, as alterações no EEG mostram-se em ambos os hemisférios cerebrais, e clinicamente o paciente apresenta-se inicialmente com alteração da consciência. Nestes casos, elas podem ser classificadas ainda em ausências, mioclônicas, tônicas, clônicas, atônicas e tônico-clônicas. Em muitos pacientes as crises podem iniciar como parciais simples e evoluírem para parciais complexas e secundariamente generalizadas. Nos casos onde não exista a possibilidade de descrição, utiliza-se a terminação não classificados.

As síndromes epiléticas, por sua vez, podem ser classificadas de acordo com sua causa etiológica (idiopática, criptogênica ou sintomática) ou sua localização anatômica, de acordo com a *ILAE* (63). Idiopática são as crises onde a causa é desconhecida, porém possuem uma forte sugestão genética. Criptogênica são as crises de origem incerta. Os ataques que possuem causa conhecida, geralmente lesões no sistema nervoso central, são classificadas como sintomáticas. Quando associadas à anatomia da área epileptogênica, diferenciam-se entre as generalizadas e as relacionadas a um local específico (temporal, frontal, parietal, occipital ou multilobar). Há ainda as crises classificadas de acordo com situações específicas, como é o caso das crises convulsivas febris, *status epilepticus* ou secundárias a doenças metabólicas.

2.9. Refratariedade das crises epiléticas

O impacto pessoal e social da refratariedade da epilepsia na vida dos pacientes torna-se difícil de ser estimado. Redução na qualidade de vida, rejeição social, desemprego, morte súbita, são apenas algumas das graves consequências. O conceito de refratariedade medicamentosa caracteriza-se pela recorrência de crises epiléticas após dois ou três anos de

tratamento com um epileptologista experiente (63). Embora não exista uma definição exata sobre o assunto, a maioria dos autores considera que pelo menos dois fármacos anti-convulsivos sejam utilizados em doses máximas toleradas pelo paciente durante um período adequado (64, 65). Se a monoterapia não for satisfatória no controle das crises, utiliza-se uma segunda medicação. A associação de fármacos seria o próximo passo no tratamento.

O motivo pelo qual um paciente é refratário ao tratamento medicamentoso ainda não está totalmente definido. Diversas hipóteses foram criadas para explicar este acontecimento, entre elas, a baixa penetração da substância anti-epilética na barreira hematoencefálica, a insensibilidade dos receptores à medicação anti-convulsiva (66) e a diminuição da capacidade de recaptação do glutamato nas áreas epileptogênicas (67).

Quando um paciente epilético é refratário ao tratamento medicamento ele torna-se um potencial candidato ao tratamento cirúrgico. A avaliação pré-cirúrgica deve então ser individualizada. Um paciente com crises catastróficas pode necessitar de associação medicamentosa desde o início de seu tratamento. Também, o tempo de espera de dois ou três anos para configuração de refratariedade não seria utilizado. O mesmo ocorre com a presença de lesões intracranianas altamente sugestivas como geradoras de crises epiléticas, onde sua ressecção poderia ser o tratamento definitivo dos ataques (68).

2.10. Epilepsia do lobo temporal

Conforme discutido anteriormente, as síndromes epiléticas podem ser classificadas de acordo com sua provável área epileptogênica, recebendo a denominação do lobo cerebral envolvido. No caso da epilepsia do lobo temporal, podemos classificar a epilepsia como de

origem neocortical ou de origem mesial, sendo esta última a forma mais comum de epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso.

As estruturas mesiais do lobo temporal (hipocampo, giro parahipocampal, amígdala, córtex temporal inferior) possuem alta epileptogenicidade devido a maior fragilidade de suas células a insultos, entre elas as células musgosas, que são responsáveis pela inibição dos estímulos de *feedback* que entram no hipocampo, e a ramificação das células granulares, estas com função excitatória hipocampal (69). A lesão destas estruturas leva a uma síndrome característica reconhecida por esclerose mesial hipocampal. Os achados de RNM são virtualmente patognomônicos e seu diagnóstico definitivo é feito pelo estudo histopatológico (70).

As alterações vistas no EEG interictal estão presentes em aproximadamente 50% dos pacientes durante o primeiro exame. No entanto, em torno de 10% dos pacientes apresentarão EEG normal mesmo após a repetição deste. Encontram-se anormalidades na forma de pontas e ondas agudas, altamente sugestivas de epilepsia, embora estas sejam inespecíficas (69, 71). Lentificações focais delta e teta também podem estar presentes. Devido à distância entre as estruturas corticais e os eletrodos de superfície, muitas vezes o EEG ictal não tem a acurácia necessária para definir o início ictal com precisão. Nestes casos é fundamental a implantação de eletrodos intracranianos, posicionados dentro do cérebro ou nos espaços subdurais (49, 50).

Semiologicamente as crises do lobo temporal possuem auras características, tais como sensações epigástricas ascendentes ou outras alterações autonômicas ou então auras psíquicas como o *déjà vu*. Alterações ou alucinações auditivas estão mais relacionadas com crises temporais neocorticais. Durante a fase parcial complexa aparecem manifestações motoras como automatismos oroalimentares, posturas distônicas, desvio da cabeça e afasia. No pós-

ictal o paciente pode ainda apresentar afasia global, tosse, movimento de coçar o nariz e urgência miccional (69, 71).

2.11. Cirurgia do lobo temporal

O objetivo da cirurgia para epilepsia é a ressecção completa da área cerebral essencial para geração das crises convulsivas preservando córtex eloqüente. Para isto, utiliza-se da integração entre diversos profissionais da saúde, auxiliados por estudos eletrofisiológicos, técnicas de neuroimagem e testes funcionais (45, 46, 50). A ressecção do lobo temporal para controle da epilepsia é uma das cirurgias mais comumente realizadas nos centros especializados. O controle das crises pós lobectomia temporal está relacionado com a diminuição na mortalidade, melhores taxas de qualidade de vida e integração social (19, 72, 73).

A lobectomia temporal clássica para tratamento da epilepsia envolve a retirada das estruturas neocorticais e mesiais através da craniotomia temporal. . O procedimento começa com a exposição da área neocortical e demarcação dos limites a serem retirados. Aproximadamente 5,5 cm do lobo não dominante e 4,5 cm do lobo dominante são ressecados usualmente (74). Se a cirurgia for realizada no lado dominante, poderá ser utilizada sedação e bloqueio anestésico local, possibilitando a estimulação cortical e demarcação das áreas cerebrais eloqüentes. Com o auxílio de lupas neurocirúrgicas inicia-se a ressecção subpial superior, que poderá incluir o giro temporal superior ou o giro temporal médio. Após, segue a desconexão posterior e inferior. O ventrículo temporal é aberto, visualizando-se o hipocampo e o plexo coróide. Conclui-se então a retirada da parte neocortical com a união dos pontos de

resseccão. O microscópio cirúrgico é utilizado na seqüência mesial. Hipocampo, giro parahipocampal, úncus e amígdala são retirados também por técnica subpial em bloco.

Com o diagnóstico de esclerose mesial hipocampal, o neurocirurgião poderá optar pela retirada seletiva do hipocampo, amígdala e úncus, preservando as estruturas neocorticais (75, 76). A craniotomia inicia de forma equivalente com a exposição do córtex temporal. Após, o ponto de entrada até as estruturas mesiais poderá ser o giro temporal médio (técnica descrita por Niemeyer), o sulco temporal superior, ou o giro temporal inferior. Uma vez localizado o ventrículo temporal, a cirurgia segue com a retirada microcirúrgica em bloco das estruturas referidas.

Com o diagnóstico de lesão intracraniana no lobo temporal e a presença de atividade neuronal anormal localizada exclusivamente nesta região, o neurocirurgião poderá optar somente pela retirada do tumor e de sua área cortical adjacente, a chamada lesionectomia. Com isto as chances de algum déficit neurológico ficam reduzidas. Importante salientar que nestes casos a indicação cirúrgica ocorre pela refratariedade da epilepsia ao tratamento medicamentoso, e não pela presença da lesão expansiva. No caso de haver dúvida quanto a origem celular do tumor, o protocolo oncológico de cada instituição deverá ser seguido.

Há ainda a possibilidade do auxílio de EEG durante a ressecção das estruturas corticais. O mapeamento das áreas neuronais anormais ocorre em território previamente demarcado pela investigação com vídeo-EEG ictal na unidade de epilepsia. O objetivo é o de aumentar a precisão diagnóstica. Esta técnica poderá ser utilizada tanto nas lesionectomias como nas ressecções neocorticais com RNM de encéfalo normais.

Com o aprimoramento das técnicas anestésicas e cirúrgicas, a mortalidade das cirurgias do lobo temporal diminuiu nas últimas décadas, possuindo uma taxa estimada em menos de 1% (75). Os riscos podem ser gerais e inerentes a qualquer procedimento

neurocirúrgico como infecções superficiais e deiscência de suturas, meningite e hematoma intracerebral, ou relacionados com a anatomia local, onde lesões podem desenvolver distúrbios de linguagem, diplopia, déficit de memória, quadrantonopsias, entre outros. Para diminuir a morbidade da cirurgia, testes psicofuncionais podem ser realizados, prevendo o grau de declínio neurológico após ressecção de algumas estruturas, como por exemplo a memória recente e o hipocampo (77).

2.12. Classificação do resultado pós-operatório

O resultado pós-operatório de uma cirurgia para o controle da epilepsia é freqüentemente avaliado de acordo com o número de crises que o paciente apresenta, comparado-as com o período pré-operatório. Existem dois tipos de classificação para o resultado cirúrgico que são internacionalmente utilizadas: a classificação de Engel (78) e a classificação de resultados proposto pela *ILAE* (13). A análise do impacto social e da qualidade de vida são muitas vezes difíceis de serem quantificadas. A classificação de Engel leva em consideração não somente o número de crises como também o impacto delas na rotina no paciente. Por ser um pouco subjetiva, esta recebe por vezes algumas críticas quanto sua confiabilidade.

Tabela 2 – 1 Classificação do resultado pós-operatório segundo Engel

Classe I – Livre de crises incapacitantes

- A. Completamente livre de crises desde a cirurgia
- B. Somente crises parciais simples não incapacitantes desde a cirurgia
- C. Algumas crises incapacitantes após a cirurgia, porém livre de crises incapacitantes nos últimos dois anos
- D. Crises convulsivas generalizadas apenas com a descontinuidade da medicação anti-epilética

Classe II – Raras crises incapacitantes

- A. Inicialmente livre de crise incapacitante, porém raras crises agora
- B. Raras crises incapacitantes desde a cirurgia
- C. Crises incapacitantes após a cirurgia, porém raras crises incapacitantes nos últimos dois anos.
- D. Apenas crises epiléticas noturnas

Classe III – Melhora evidente

- A. Redução evidente no número de crises
- B. Intervalo livre de crises maior do que a metade do tempo pós-operatório, porém inferior há 2 anos

Classe IV – Ausência de melhora evidente

- A. Redução significativa no número de crises
 - B. Sem mudanças no número de crises
 - C. Piora das crises
-

A classificação proposta pela *ILAE* em 2001 leva em consideração apenas dados objetivos, tornando-a de fácil aplicação e comparação. O impacto das crises epiléticas ocorridas nas primeiras semanas após a cirurgia tende a ser minimizado, sendo considerado o resultado num prazo mais longo. A análise leva em consideração o número de dias com crises epiléticas e não número absoluto de ataques.

Tabela 2 – 2 Classificação do resultado pós-operatório proposta pela ILAE

-
1. Completamente livre de crises, sem auras
 2. Somente auras, sem outras crises
 3. Um a três dias de crises por ano, com ou sem auras
 4. Quatro dias de crise por ano ou redução maior que 50% de dias de crise pré cirurgia, com ou sem auras
 5. Redução de dias de crise entre 50% e 100% do número pré cirurgia, com ou sem auras
 6. Aumento no número de dias de crise comparado com o pré cirurgia, com ou sem auras
-

2.13. Preditores de prognóstico pós-operatório

Pacientes submetidos à cirurgia para tratamento da epilepsia refratária possuem diferentes preditores de prognóstico, os quais auxiliam na orientação e indicação do procedimento a ser seguido. Na literatura científica existem mais de 60 fatores estudados com possível associação ao risco de recorrência de crise convulsiva (79). Dentre estes, poucas são as variáveis que realmente mostram-se reproduzíveis nos diversos artigos.

O número de pacientes que permanecem livres de crises epiléticas no primeiro semestre pós procedimento está em torno de 80%, no primeiro ano entre de 53 a 83%, e entre o segundo e o quinto ano de 52 a 58% (32, 79). Importante notar que o maior índice encontra-se antes de um ano, principalmente nos primeiros 6 meses. Após, o risco de recrudescência diminui significativamente, permanecendo em torno de 2 a 5% ao ano.

Dos fatores que aumentam o risco para o retorno das crises epiléticas estão presentes a história de crise convulsiva generalizada, ausência de lesão intracraniana ou a associação de esclerose mesial hipocampal com outra anormalidade cerebral diagnosticada pela RNM de

encéfalo, trauma craniano, presença de alterações epileptiformes difusas no EEG antes da cirurgia, presença de alterações epileptiformes até um ano pós procedimento. Ou seja, elementos que demonstram o envolvimento de outras áreas cerebrais que não somente o lobo temporal, ou ainda a ausência de fatores localizatórios exclusivos no lobo temporal. A idade de início das crises, idade durante a cirurgia ou ainda o tempo de doença parecem estar conectados diretamente com o prognóstico, inclusive com sugestões para o tratamento cirúrgico precoce (32), embora muitos trabalhos não conseguissem comprovar esta teoria (80).

Dos fatores que aumentam as chances de bom prognóstico encontram-se a história de crise convulsiva febril na infância, presença de esclerose mesial hipocampal ou outra alteração isolada ao lobo temporal e diagnosticada pela RNM de encéfalo, alterações epileptiformes exclusivas ao lobo temporal no EEG, maior latência para propagação das alterações epileptiformes durante a crise convulsiva no EEG, ou ainda declínio cognitivo localizado no lobo temporal a ser operado (17, 32). Resumindo, presença de alterações localizatórias e exclusivas ao lobo temporal gerador das crises.

Variáveis como história familiar de epilepsia, gênero, etnia, semiologia da crise convulsiva, presença de aura nas crises, tipo histológico de tumor, alterações epileptiformes no EEG cortical trans-operatório, não demonstraram satisfatoriamente relação com prognóstico a longo prazo (23, 32).

2.14. Recorrência precoce e tardia

Tão importante quanto analisar os fatores prognósticos pré-operatórios é saber quais são as chances de controle da epilepsia uma vez que o paciente apresenta recorrência da crise no pós-operatório. Muito têm se estudado sobre remissão ou não dos ataques, porém as características das crises que retornam não são usualmente detalhadas. Sabe-se que as crises que recrudescem mais precocemente estão associadas a um pior desfecho. Ao contrário, quanto mais tempo um paciente permanece em remissão, maiores são as chances de bom controle em caso de recorrência (27). Porém, o tempo exato entre estes desfechos não é conhecido.

Arbitrariamente os autores utilizam tempos distintos para classificar as recorrências entre precoces e tardias. Para alguns, o período de 1 ano é o suficiente para delimitar os dois grupos (29, 30), para outros as crises são consideradas tardias somente após 5 anos (26). Geralmente o intervalo de 2 anos é citado como limite temporal (20, 28).

Possivelmente diferentes fatores epileptogênicos estariam ligados a estes grupos. Pacientes com ressecção incompleta do foco gerador das crises ou a existência de outra área fora do lobo temporal seriam os principais responsáveis pela recorrência precoce. Já para os pacientes com remissão mais prolongada, a formação de uma nova área epileptogênica seria a causadora do retorno das crises. Porém, o tempo necessário para que uma área possivelmente epileptogênica torne-se ativa não é ainda conhecido.

A definição correta entre recorrência precoce e tardia mostra-se muito importante para definir prognóstico, estabelecer tratamentos e guiar novas pesquisas visando o entendimento da fisiopatologia da epilepsia. Para isto, a padronização dos termos utilizados nos artigos científicos deve ocorrer de maneira rotineira e embasada em análises estatísticas.

2.15. Reoperação

Nos casos de insucesso após o tratamento cirúrgico da epilepsia, a reoperação pode ser uma alternativa para alguns pacientes selecionados. A primeira descrição de uma reoperação para epilepsia do lobo temporal surgiu em 1954 com Penfield e Jasper (81). O número de pacientes que permanecem livres de crises epiléticas após a segunda cirurgia varia entre 25 a 52% (82).

As causas para a recorrência das crises podem ser atribuídas à ressecção incompleta da área epileptogênica, à presença de área extra temporal não identificada na investigação pré-cirúrgica ou ainda à formação de outra área pós cirurgia (83). Dentre estas, fica evidente que a localização exata do foco é o fator essencial para um paciente ser candidato à nova cirurgia. Pacientes com atividade anormal difusa permanecem apenas com tratamento medicamentoso. Interessante notar que pacientes com foco definido na recorrência e que não foram submetidos a cirurgia controlam suas crises em apenas 4% dos casos, ao contrário dos paciente em que o foco da recorrência não é identificado e que conseguem controle da epilepsia com medicamento em 42% das vezes (83).

Na maior parte dos casos a cirurgia acontece em região adjacente à área ressecada inicialmente (82). Estudos de imagem demonstram que a retirada incompleta das estruturas mesiais ocorre com frequência nestes pacientes. Nos casos de amigdalohipocampectomia seletiva, a retirada do lobo temporal lateral pode resultar no melhor controle das crises. Em outros, a presença de atividade neuronal anormal posterior ao córtex temporal revela-se presente. Interessante notar que durante a investigação destes pacientes a utilização de métodos invasivos como o mapeamento com eletrodos intracranianos é de grande importância para a indicação da cirurgia.

3 Objetivos

3.1: Principais:

a) Estimar qual o tempo que separa as recorrências das crises epiléticas pós-cirurgia para epilepsia do lobo temporal, classificando-as em precoces ou tardias;

a) Identificar entre as recorrências precoces e tardias, quais as diferenças clínicas, eletroencefalográficas, radiológicas e cirúrgicas entre elas.

3.2: Secundários:

a) Estudar os fatores preditores de prognóstico entre os pacientes operados para controle da epilepsia do lobo temporal;

b) Presença do *running down phenomenon* pós lobectomia temporal;

c) Características das reoperações para melhor controle das crises nos paciente com recorrência de epilepsia pós tratamento cirúrgico.

4 Referências bibliográficas da revisão

1. Holmes MD, Miller JW. Approaches to the diagnosis and classification of epilepsy. In: Youmans, editor. *Youmans neurological surgery*: Elsevier; 2007. p. 2461-67.
2. Lüders HO. Classification of epileptic seizures and epilepsies. In: Lüders, editor. *Textbook of epilepsy surgery*: Informa; 2008. p. 245-48.
3. Berg AT. Epidemiology of the intractable generalized epilepsies. In: Lüders, editor. *Textbook of epilepsy surgery*: Informa; 2008. p. 207-14.4.
4. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 1993 May-Jun;34(3):453-68.
5. Loiseau J, Loiseau P, Guyot M, Duche B, Dartigues JF, Aublet B. Survey of seizure disorders in the French southwest. I. Incidence of epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1990 Jul-Aug;31(4):391-6.
6. Rowland L. National Institutes of Health Consensus Conference. Surgery for epilepsy. *JAMA*. 1990 Aug 8;264(6):729-33.
7. Berg AT. Understanding the delay before epilepsy surgery: who develops intractable focal epilepsy and when? *CNS Spectr*. 2004 Feb;9(2):136-44.
8. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000 Feb 3;342(5):314-9.
9. Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology*. 1998 Nov;51(5):1256-62.
10. Erickson JC, Ellenbogen RG, Khajevi K, Mulligan L, Ford GC, Jabbari B. Temporal lobectomy for refractory epilepsy in the U.S. military. *Mil Med*. 2005 Mar;170(3):201-5.
11. 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*. 2004 Sep;127(Pt 9):2018-30.
12. Paglioli E, Palmioli A, da Costa JC, Portuguese M, Martinez JV, Calcagnotto ME, et al. Survival analysis of the surgical outcome of temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis. *Epilepsia*. 2004 Nov;45(11):1383-91.
13. Wieser HG, Blume WT, Fish D, Goldensohn E, Hufnagel A, King D, et al. ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2001 Feb;42(2):282-6.
14. Arruda F, Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Villemure JG, Jones-Gotman M, et al. Mesial atrophy and outcome after amygdalohippocampectomy or temporal lobe removal. *Ann Neurol*. 1996 Sep;40(3):446-50.
15. 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*. 1995 Jul;45(7):1358-63.
16. Immonen A, Jutila L, Muraja-Murro A, Mervaala E, Aikia M, Lamusuo S, et al. Long-term epilepsy surgery outcomes in patients with MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2010 Nov;51(11):2260-9.
17. Janszky J, Pannek HW, Janszky I, Schulz R, Behne F, Hoppe M, et al. Failed surgery for temporal lobe epilepsy: predictors of long-term seizure-free course. *Epilepsy Res*. 2005 Mar-Apr;64(1-2):35-44.

18. Khoury JS, Winokur RS, Tracy JI, Sperling MR. Predicting seizure frequency after epilepsy surgery. *Epilepsy Res.* 2005 Dec;67(3):89-99.
19. Lowe AJ, David E, Kilpatrick CJ, Matkovic Z, Cook MJ, Kaye A, et al. Epilepsy surgery for pathologically proven hippocampal sclerosis provides long-term seizure control and improved quality of life. *Epilepsia.* 2004 Mar;45(3):237-42.
20. Jehi L. Mesial temporal lobectomy: post-surgical seizure frequency. In: Lüders, editor. *Textbook of epilepsy surgery*; 2008. p. 1223-33.
21. Engel JJ. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel, editor. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven; 1987. p. 553-71.
22. Malla BR, O'Brien TJ, Cascino GD, So EL, Radhakrishnan K, Silbert P, et al. Acute postoperative seizures following anterior temporal lobectomy for intractable partial epilepsy. *J Neurosurg.* 1998 Aug;89(2):177-82.
23. Burneo JG, Villanueva V, Knowlton RC, Faught RE, Kuzniecky RI. Kaplan-Meier analysis on seizure outcome after epilepsy surgery: do gender and race influence it? *Seizure.* 2008 Jun;17(4):314-9.
24. Radhakrishnan K, So EL, Silbert PL, Cascino GD, Marsh WR, Cha RH, et al. Prognostic implications of seizure recurrence in the first year after anterior temporal lobectomy. *Epilepsia.* 2003 Jan;44(1):77-80.
25. Schwartz TH, Jeha L, Tanner A, Bingaman W, Sperling MR. Late seizures in patients initially seizure free after epilepsy surgery. *Epilepsia.* 2006 Mar;47(3):567-73.
26. Sperling MR, Nei M, Zangaladze A, Sharan AD, Mintzer SE, Skidmore C, et al. Prognosis after late relapse following epilepsy surgery. *Epilepsy Res.* 2008 Jan;78(1):77-81.
27. Buckingham SE, Chervoneva I, Sharan A, Zangaladze A, Mintzer S, Skidmore C, et al. Latency to first seizure after temporal lobectomy predicts long-term outcome. *Epilepsia.* 2010 Oct;51(10):1987-93.
28. Lee SA, Yim SB, Lim YM, Kang JK, Lee JK. Factors predicting seizure outcome of anterior temporal lobectomy for patients with mesial temporal sclerosis. *Seizure.* 2006 Sep;15(6):397-404.
29. Ramesha KN, Mooney T, Sarma PS, Radhakrishnan K. Long-term seizure outcome and its predictors in patients with recurrent seizures during the first year after temporal lobe resective epilepsy surgery. *Epilepsia.* 2011 May;52(5):917-24.
30. Tezer FI, Akalan N, Oguz KK, Karabulut E, Dericioglu N, Ciger A, et al. Predictive factors for postoperative outcome in temporal lobe epilepsy according to two different classifications. *Seizure.* 2008 Sep;17(6):549-60.
31. Yu HY, Yen DJ, Yiu CH, Lin YY, Kwan SY, Chen C, et al. Postoperative interictal epileptiform discharge within 1 month is associated with seizure recurrence after anterior temporal lobectomy. *Epilepsy Behav.* 2010 Nov;19(3):436-40.
32. 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.* 2005 Feb;128(Pt 2):395-404.
33. Jeha LE, Najm IM, Bingaman WE, Khandwala F, Widdess-Walsh P, Morris HH, et al. Predictors of outcome after temporal lobectomy for the treatment of intractable epilepsy. *Neurology.* 2006 Jun 27;66(12):1938-40.
34. Rasmussen T. Surgical therapy of frontal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 1970 Mar;11(1):27-8.
35. Jeong SW, Lee SK, Hong KS, Kim KK, Chung CK, Kim H. Prognostic factors for the surgery for mesial temporal lobe epilepsy: longitudinal analysis. *Epilepsia.* 2005 Aug;46(8):1273-9.

36. Kelemen A, Barsi P, Eross L, Vajda J, Czirjak S, Borbely C, et al. Long-term outcome after temporal lobe surgery--prediction of late worsening of seizure control. *Seizure*. 2006 Jan;15(1):49-55.
37. Wieser HG, Ortega M, Friedman A, Yonekawa Y. Long-term seizure outcomes following amygdalohippocampectomy. *J Neurosurg*. 2003 Apr;98(4):751-63.
38. Schulz R, Hoppe M, Boesebeck F, Gyimesi C, Pannek HW, Woermann FG, et al. Analysis of reoperation in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Neurosurgery*. Jan;68(1):89-97; discussion
39. Gonzalez-Martinez JA, Srikiyvilakul T, Nair D, Bingaman WE. Long-term seizure outcome in reoperation after failure of epilepsy surgery. *Neurosurgery*. 2007 May;60(5):873-80; discussion -80.
40. Siegel AM, Cascino GD, Meyer FB, McClelland RL, So EL, Marsh WR, et al. Resective reoperation for failed epilepsy surgery: seizure outcome in 64 patients. *Neurology*. 2004 Dec 28;63(12):2298-302.
41. Abou-Khalil B, Misulis KE. *Physiology. Atlas of EEG and seizure semiology*. Philadelphia: Elsevier; 2006. p. 1-7.
42. McNamara JO. Cellular and molecular basis of epilepsy. *J Neurosci*. 1994 Jun;14(6):3413-25.
43. Guyton AC, Hall JE. Membrane potentials and action potentials. In: Guyton, Hall, editors. *Textbook of medical physiology*. 12 ed: Elsevier; 2010. p. 57-70.
44. Clark S, Wilson WA. Mechanisms of epileptogenesis. *Adv Neurol*. 1999;79:607-30.
45. Hadar E, Lüders J. General and historical considerations of epilepsy surgery. In: Youmans, editor. *Youmans neurological surgery*: Elsevier; 2007. p. 2435-47.
46. Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*. 2001 Sep;124(Pt 9):1683-700.
47. Kellinghaus C, Lüders HO. The symptomatogenic zone: general principles. In: Lüders, editor. *Textbook of epilepsy surgery*: Informa; 2008. p. 425-31.
48. Al-Otaibi FA, Alabousi A, Burneo JG, Lee DH, Parrent AG, Steven DA. Clinically silent magnetic resonance imaging findings after subdural strip electrode implantation. *J Neurosurg*. Feb;112(2):461-6.
49. MacDougall KW, Burneo JG, McLachlan RS, Steven DA. Outcome of epilepsy surgery in patients investigated with subdural electrodes. *Epilepsy Res*. 2009 Aug;85(2-3):235-42.
50. Steven DA, Andrade-Souza YM, Burneo JG, McLachlan RS, Parrent AG. Insertion of subdural strip electrodes for the investigation of temporal lobe epilepsy. Technical note. *J Neurosurg*. 2007 Jun;106(6):1102-6.
51. Van Gompel JJ, Meyer FB, Marsh WR, Lee KH, Worrell GA. Stereotactic electroencephalography with temporal grid and mesial temporal depth electrode coverage: does technique of depth electrode placement affect outcome? *J Neurosurg*. 2010 Jul;113(1):32-8.
52. Blume WT, Girvin JP. Altered seizure patterns after temporal lobectomy. *Epilepsia*. 1997 Nov;38(11):1183-7.
53. Eccher M, Nair D. The irritative zone: general principles. In: Lüders, editor. *Textbook of epilepsy surgery*: Informa; 2008. p. 503-11.
54. Sylaja PN, Radhakrishnan K, Kesavadas C, Sarma PS. Seizure outcome after anterior temporal lobectomy and its predictors in patients with apparent temporal lobe epilepsy and normal MRI. *Epilepsia*. 2004 Jul;45(7):803-8.
55. Binnie CD. Cognitive impairment during epileptiform discharges: is it ever justifiable to treat the EEG? *Lancet Neurol*. 2003 Dec;2(12):725-30.

56. Karkar KM, Garcia PA, Bateman LM, Smyth MD, Barbaro NM, Berger M. Focal cooling suppresses spontaneous epileptiform activity without changing the cortical motor threshold. *Epilepsia*. 2002 Aug;43(8):932-5.
57. Arzimanoglou A, Kahane P. The ictal onset zone: general principles, pitfalls and caveats. In: Lüders, editor. *Textbook of epilepsy surgery*: Informa; 2008. p. 597-602.
58. Tatum WO, Benbadis SR, Hussain A, Al-Saadi S, Kaminski B, Heriaud LS, et al. Ictal EEG remains the prominent predictor of seizure-free outcome after temporal lobectomy in epileptic patients with normal brain MRI. *Seizure*. 2008 Oct;17(7):631-6.
59. Weinand ME, Wyler AR, Richey ET, Phillips BB, Somes GW. Long-term ictal monitoring with subdural strip electrodes: prognostic factors for selecting temporal lobectomy candidates. *J Neurosurg*. 1992 Jul;77(1):20-8.
60. Sperling MR, O'Connor MJ. Auras and subclinical seizures: characteristics and prognostic significance. *Ann Neurol*. 1990 Sep;28(3):320-8.
61. Baumgartner C, Lehner-Baumgartner E. The functional deficit zone: general principles. In: Lüders, editor. *Textbook of epilepsy surgery*: Informa; 2008. p. 781-91.
62. Klein KM, Rosenow F. The epileptogenic zone: general principles. In: Lüders, editor. *Textbook of epilepsy surgery*: Informa; 2008. p. 858-67.
63. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1981 Aug;22(4):489-501.
64. Berg AT. Defining intractable epilepsy. *Adv Neurol*. 2006;97:5-10.
65. Dlugos DJ, Sammel MD, Strom BL, Farrar JT. Response to first drug trial predicts outcome in childhood temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2001 Dec 26;57(12):2259-64.
66. Loscher W. How to explain multidrug resistance in epilepsy? *Epilepsy Curr*. 2005 May-Jun;5(3):107-12.
67. Proper EA, Hoogland G, Kappen SM, Jansen GH, Rensen MG, Schrama LH, et al. Distribution of glutamate transporters in the hippocampus of patients with pharmacoresistant temporal lobe epilepsy. *Brain*. 2002 Jan;125(Pt 1):32-43.
68. Lardizabal DV. Medical intractability in epilepsy. In: Lüders, editor. *Textbook of epilepsy surgery*: Informa; 2008. p. 32-43.
69. Lüders HO. Mesial temporal sclerosis. In: Lüders, editor. *Textbook of epilepsy surgery*: Informa; 2008. p. 249-51.
70. Jafari-Khouzani K, Elisevich K, Patel S, Smith B, Soltanian-Zadeh H. FLAIR signal and texture analysis for lateralizing mesial temporal lobe epilepsy. *Neuroimage*. 2010 Jan 15;49(2):1559-71.
71. Engel J, Jr. Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 1996 Dec;26(1):141-50.
72. Bell ML, Rao S, So EL, Trenerry M, Kazemi N, Stead SM, et al. Epilepsy surgery outcomes in temporal lobe epilepsy with a normal MRI. *Epilepsia*. 2009 Sep;50(9):2053-60.
73. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001 Aug 2;345(5):311-8.
74. Sperling MR, O'Connor MJ, Saykin AJ, Plummer C. Temporal lobectomy for refractory epilepsy. *JAMA*. 1996 Aug 14;276(6):470-5.
75. Maxwell RE, Tummala R. Standard temporal lobectomy and transsylvian amygdalohippocampectomy. In: Youmans, editor. *Youmans neurological surgery*: Elsevier; 2007. p. 2605-13.

76. Murphy M, Smith PD, Wood M, Bowden S, O'Brien TJ, Bulluss KJ, et al. Surgery for temporal lobe epilepsy associated with mesial temporal sclerosis in the older patient: a long-term follow-up. *Epilepsia*. 2010 Jun;51(6):1024-9.
77. Yucus CJ, Tranel D. Preserved proper naming following left anterior temporal lobectomy is associated with early age of seizure onset. *Epilepsia*. 2007 Dec;48(12):2241-52.
78. Engel J, Jr., Van Ness PC, Rasmussen TB. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel, editor. *Surgical treatment of the epilepsies*. 2 ed. New York: Raven; 1993. p. 609-21.
79. McIntosh AM, Wilson SJ, Berkovic SF. Seizure outcome after temporal lobectomy: current research practice and findings. *Epilepsia*. 2001 Oct;42(10):1288-307.
80. 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*. 1999 Dec;40(12):1735-9.
81. Penfield W. Temporal lobe epilepsy. *Br J Surg*. 1954 Jan;41(168):337-43.
82. Germano IM, Poulin N, Olivier A. Reoperation for recurrent temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg*. 1994 Jul;81(1):31-6.
83. Jehi LE, Silveira DC, Bingaman W, Najm I. Temporal lobe epilepsy surgery failures: predictors of seizure recurrence, yield of reevaluation, and outcome following reoperation. *J Neurosurg*. 2010 Dec;113(6):1186-94.

5 Artigo

Timing for early or late seizure recurrence after temporal lobe epilepsy surgery

Eduardo Goellner^{1,2,3}

Marino M. Bianchin³

Andrew Parrent¹

Jorge Burneo¹

David A. Steven¹

¹ Epilepsy Program, Department of Clinical Neurological Sciences, Western University, London Health Sciences Centre, London, ON, Canada;

² Hospital Mãe de Deus, Porto Alegre, RS, Brazil;

³ Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil;

Correspondent Author: Eduardo Goellner, Rua Costa, 40 – 6 andar, 90110-270, Porto Alegre, RS, Brazil. Tel. 55(51) 9387 6665. email: edugoellner@hotmail.com

Summary

Background: Recurrence of seizures after epilepsy surgery has been generally classified as either early or late depending on the time between surgery and seizure recurrence. However, time of recurrence is variable and has been arbitrarily defined in the literature. The authors established a mathematical model for discriminating patients with early or late seizure recurrence, and examined differences between these two groups.

Methods: A historical cohort of 247 patients treated surgically for temporal lobe epilepsy was identified. In patients who recurred, post-operative time until seizure recurrence was examined using an ROC curve to determine the best cutoff for predicting long-term prognosis, dividing patients in those with early and those with late seizure recurrence. We then compared the groups in terms of a number of clinical, electrophysiological and radiological variables.

Findings: Seizures recurred in 107(48.9%) patients. The ROC curve demonstrated that 6 months was the ideal time for predicting long-term surgical outcome with best accuracy, (AUC=0.761; sensitivity=78.8%; specificity=72.1%). We observed that patients with seizure recurrence during first 6 months started seizing at younger age (OR:6.034; CI95%: 1.056–11.013; p=0.018), had a worse outcome (6.849;2.538–18.518;p=0.001), needed a higher number of antiepileptic medications (2.07;1.162–9.345;p=0.013) and more frequently had repeat surgery (9.592;1.181–77.877;p=0.021). Patients with late relapse more frequently had seizures associated with trigger events (9.615;3.521–26.315;p<001).

Interpretation Patients with early or late recurrence of seizures have different characteristics that might reflect diversity in the epileptogenic zone and epileptogenicity itself.

These disparities might help explain variable patterns of seizures recurrence after epilepsy surgery.

Introduction

Patients with medically intractable epilepsy often require surgery in order to control their seizures. The localization of the epileptogenic area is the cornerstone to guide treatment (1). The majority of refractory focal seizures originate from the temporal lobe, and its resection is a well established procedure (2). It is estimated that approximately 50 to 62% of patients will remain seizure free 5 years after surgery for temporal lobe epilepsy, depending on pathogenic substrates associated with refractory seizures (3,4,5).

However, the elapsed time for seizure recurrence after surgery is not uniform, and patients that continue to have seizures diverge into two different categories: first, the ones that will have no benefit after the procedure, or that will have only a short period of seizure control, a situation known as early seizure recurrence. Second, the ones that after a long period of disease control return to have seizure, a situation known as late relapse (6). The differences between these two classes of patients perhaps reflect appropriateness of resection, intrinsic tissue epileptogenicity, and long-term prognosis (7). For example, patients with late recurrence of seizures usually have smaller number of attacks and better quality of life when compared to individuals with early relapse (8,9). To date, each author has defined early or late seizure recurrence arbitrarily, creating obvious difficulties when interpreting data, making it difficult for different investigators to perform comparisons and understand the significance of findings. Mathematical or statistical tools have not, to our knowledge, been previously used for this purpose.

Early or late recurrence of seizures after surgery might be better seen as two distinct events. While early recurrence might reflect an incomplete resection of the epileptogenic zone, late recurrence might reflect the development of a new epileptogenic process, possibly reflecting an underlying epileptogenic tendency. A better distinction and comprehension of

these two different situations could lead to a more appropriate understanding of reasons for surgical failure. This is important because in the short run, it would help to establish a more accurate long-term prognosis for patients earlier after surgery and in the long run it might have an impact in planning better treatment protocols. Thus, the main objective of this study was to establish a statistically orientated model for better discriminating patients with early or late seizure recurrence and to study the clinical, electrophysiological, and neuroimaging differences between these two groups of patients. It is our hope that this might help to better inform patients regarding their prognosis as well as to delineate research for future treatments.

Methods

We performed a retrospective cohort study of patients diagnosed with temporal lobe epilepsy that were submitted to surgery after they failed medical treatment at the London Health Sciences Centre, Western University, Canada, between January 1994 and February 2007. We compared each patient's demographics, seizure semiology, preoperative investigations, surgical technique, pathology results and outcomes, taking into consideration the time for the first seizure after surgery. All patients had a preoperative signed informed consent for surgery and authorization to use the data for study purpose. This was in accordance with the ethics board review at our institution.

Patient Selection

All patients had surgery for temporal lobe epilepsy after being treated and classified as medically refractory by an experienced epileptologist. They had complete investigation with electroencephalogram (EEG), video-EEG, MRI of the brain, and neuropsychological testing. Patients with extra-temporal lobe epilepsy, those with brain lesions that required surgery mainly for tumor resection and not for the intractability of the seizures, and patients with lesions that extended outside of the temporal lobe were not included.

Patient Investigation

Patients were initially classified according to the seizure semiology, the presence of an aura, generalized seizures, and postictal state. A history of febrile seizures, handedness, age at onset of symptoms, duration of epilepsy, etiology, frequency of attacks and number of anti-epileptic drugs (AED) were also recorded. EEG and video-EEG examinations were acquired according with 10-20 International System. For interictal video-EEG and ictal video-EEG we classified all the epileptiform activity according to their lobar location. For statistical analysis we divided patients as having exclusive temporal concordant abnormalities or any alteration outside temporal lobe. MRI of the brain was obtained according to our institutional protocol. We analyzed the presence of any abnormality, temporal lobe involvement, and the radiological diagnosis. For statistical purposes we also divided the abnormal exams as single or dual pathology (10).

Neuropsychological assessments were performed by trained neuropsychologists according to a standard protocol used at our center. We classified patients as normal, having a concordant temporal alteration, or having any other abnormality outside the epileptic temporal lobe (11). When necessary, invasive investigation for accurate localization of the ictal onset zone was made. In our institution we most frequently use subdural electrodes, usually placed through posterior temporal burr holes (12).

Surgical Procedure

Based on the results of the pre-surgical evaluation, patients were submitted to standard temporal lobectomy, selective amygdalohippocampectomy, lesionectomy, or a tailored temporal neocortical resection. The limits for resection during standard lobectomies were 6 to

6.5 cm from the tip of the temporal lobe in nondominant hemisphere following the longitudinal line from the temporal pole at the middle temporal gyrus.² The posterior limit in the dominant hemisphere was most often determined by cortical stimulation and intra-operative mapping of temporal speech areas, although a 4 to 5 cm limit was often observed. As mentioned above, patients with any resection outside of the temporal lobe were excluded from the study. Resected areas were submitted for pathological examination and classified according to histological abnormalities.

Outcome Assessment

Patients were initially classified as seizure free or recurrence. The time of the first post-surgical epileptic event was the reference for comparative analysis. We recorded the frequency of the seizures, the semiology and the presence of trigger events. Any seizures that occurred during the first two weeks after surgery were classified as immediate post-op seizures and had a separate analysis. These seizures were not used for the initial classification because of their uncertain importance for late prognosis (13). On the last follow up, patients were scored according to the ILAE and Engel's classification for outcome (14,15). We divided patients into two main groups for statistical analysis: significant improvement for ILAE 1,2 or 3, or Engel I or II, and no significant improvement for the others. Patients that still had seizures post intervention but became seizure free after a period of time (running down phenomenon) (16), and those who had to be reoperated on were also analyzed.

Statistical Analysis

Receiver operating characteristic (ROC) curves were initially calculated with the intention to divide two groups of patients regarding long-term prognosis. We observed which period of time had the highest accuracy, sensitivity and specificity to predict long-term outcome rates and used it as indicator to separate the groups between early and late seizure recurrence. Categorical variables were compared using the two-tailed chi-squared test or the two-tailed Fisher's exact test when the requirements for the first one were not met. Quantitative variables were compared using t-test for independent samples or non-parametric tests for the non Gaussian distribution. The existence of a significant difference was defined as probability value $p < 0.05$, and the confidence interval (CI) accepted was 95%. In order to verify the independent factors, a logistic regression was used. This approach allowed us to compare both groups, searching for differences that could eventually determine why some patients have earlier seizure recurrences and while others have a seizure only after a period of seizure freedom. Kaplan-Meier survival curves with a logrank (Mantel-Cox) test were used to establish differences between good or bad prognosis in time regarding the first seizure after surgery.

Results

Of the 247 patients operated for temporal lobe epilepsy during the period under study, 219 satisfied inclusion criteria. Of these, 107 (48.9%) had relapse of seizures. The median follow-up was 36 months (range 12 to 60). Based on the first event, 58 (54.2%) of these 107 patients experienced seizure recurrence before 6 months, 18 (16.8%) between 6 months and one year, 17 (15.9%) between one and two, 5 (4.7%) between two and three, 7 (6.5%) between three and four, and 2 (1.9%) between four and five years (Figure 5 – 1). Table 5 – 1 shows clinical characteristics of patients. Age at epilepsy onset ranged from one to 55 years of age (mean 16 years of age). Age at surgery ranged from 12 to 65 years (mean 34 years of age), and the time of epilepsy duration from 1 to 54 years of age (mean 20 years of age). Seventy-four (69.2%) patients had history of generalized seizures. A structural abnormality on imaging studies was identified in 87 (81.3%), with 57 (53.2%) having mesial temporal sclerosis.

Table 5 – 1: Characteristics of patients with recurrence of seizures

Characteristics	n (%)
Gender	
Male	45 (42.1)
Handedness	
Right	89 (83.2)
Left	17 (15.9)
Ambidextrous	1 (0.9)
Etiology	
Cryptogenic	20 (18.7)
Symptomatogenic	87 (81.3)
Semiology	
Febrile seizure	23 (21.5)
Aura	90 (84.1)
Generalized seizure	46 (43.0)
Second generalization	53 (49.5)
Any generalization	74 (69.2)
Post-ictal	89 (83.2)
Interictal EEG	
Abnormal	102 (95.3)
Interictal Video-EEG	
Normal	2 (1.9)
Unilateral concordant	47 (43.9)
Bilateral, multifocal or generalized	46 (43.0)
Ictal Video-EEG	
Normal	1 (0.9)
Only temp concordant	79 (73.8)
Any alteration outside temporal concordant	27 (25.2)
MRI Brain	
Presence of lesion	87 (81.3)
Hemispheres with lesion	
Unilateral	72 (67.3)
MRI Pathologies	
Single	81 (75.7)
Neuropsychology	
Normal	14 (13.1)
Only temporal concordant	37 (34.6)
Outside temp concordant	37 (34.6)
Unclear	14 (13.1)
Intracranial Electrodes	44 (41.1)
Side of Resection	
Right	46 (43)
Type of Resection	
Standard ATL	87 (81.3)
AHC	9 (8.4)
Lesionectomy	2 (1.8)
Tailored resection	4 (3.7)
ATL + tailored resection	4 (3.7)
Pathology	
Normal	8 (7.5)
MTS	57 (53.2)
Dysplasia	6 (5.6)
Tumor	6 (5.6)
Other	22 (20.6)
Immediate postoperative seizure	20 (18.7)

ATL is anterior temporal lobectomy, MTS mesial temporal sclerosis

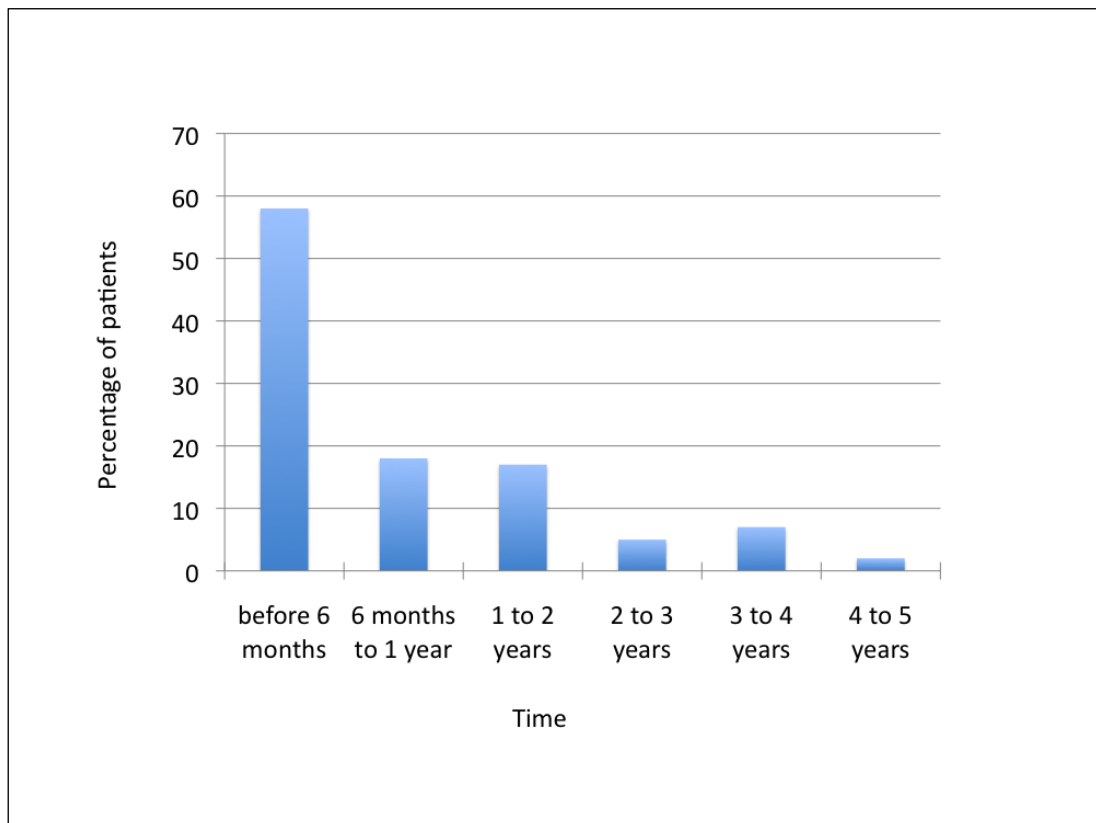
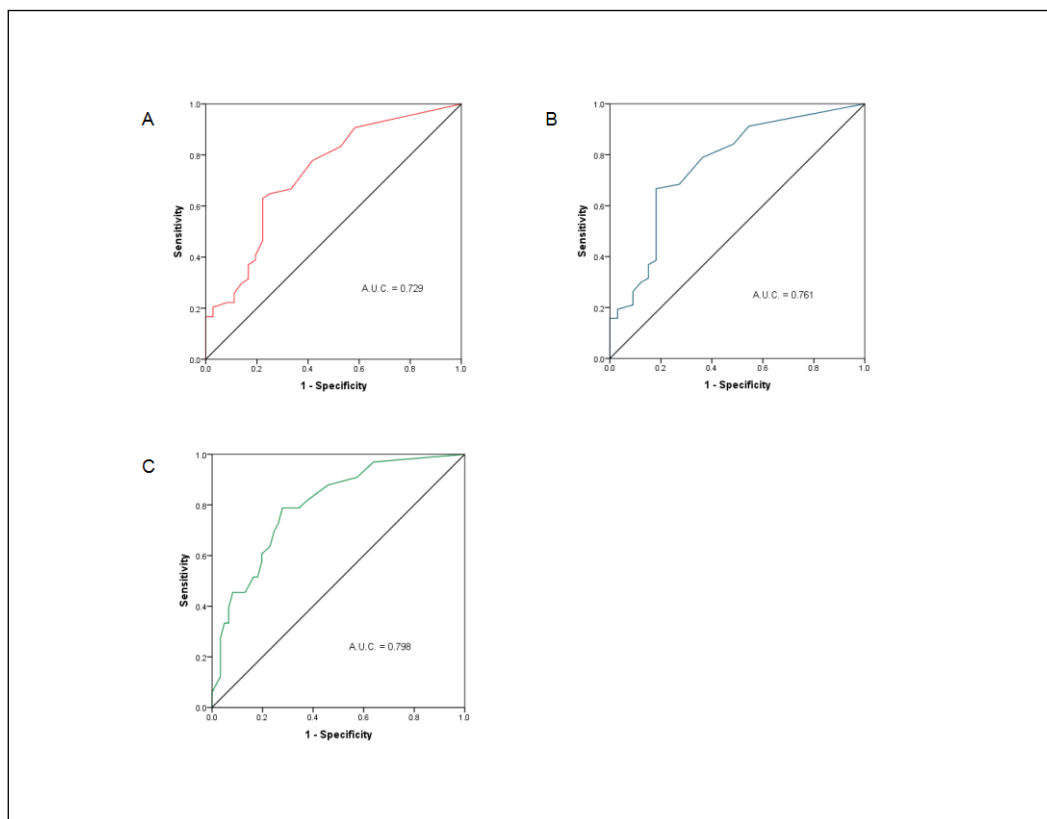


Figure 5 – 1. Percentage distribution of 107 patients with recurrence of seizures after surgery for temporal lobe epilepsy over time. Before 6 months (54.2%), from 6 months to 1 year (16.8%), from 1 to 2 years (15.9%), from 2 to 3 years (4.7%), from 4 to 5 years (1.9%).

Time of seizure recurrence

Using ROC curves, we found that using a recurrence time of 6 post-operative months predicted long-term surgical outcome, with the best sensitivity and specificity possible. The result was similar if patients were classified according to the Engel or ILAE score. Using Engel's classification patients could be divided into good long-term surgical outcome with an

accuracy of 76.1% (CI 95% 0.665 – 0.867; $p < 0.001$). According to the ILAE criteria, accuracy was 72.9% (CI 95% 0.622 – 0.837, $p < 0.001$). This time frame was also useful for predicting the presence or absence of trigger events precipitating seizure recurrence, where the accuracy for predicting surgery outcome was 79.8% (CI 95% 0.707 – 0.890; $p < 0.001$) (Figure 5 – 2). Interestingly, in all three curves, the highest sensitivity and specificity point to predict long-term seizure outcome was observed at 6 months after surgery (sensitivity 78.8%, specificity 72.1%). We therefore used this time to separate patients in two groups, the early recurrence group in which seizures returned within 6 months of surgery and the late recurrence group in which seizures returned after 6 months of surgery. We studied differences between these two groups in order to better understand factors associated with early or late seizure recurrence.



A

Time	Sensitivity (%)	Specificity (%)	S + S
4	70.4	63.9	134.3
5	66.7	66.7	133.4
6	64.8	75	139.8
7	63.0	77.8	140.8
8	61.1	77.8	138.9

B

Time	Sensitivity (%)	Specificity (%)	S + S
4	71.9	69.7	1.416
5	68.4	72.7	1.411
6	66.7	81.8	1.485
7	63.2	81.8	1.450
8	61.4	81.8	1.432

C

Time	Sensitivity (%)	Specificity (%)	S + S
4	81.8	62.3	1.441
5	78.8	65.6	1.444
6	78.8	72.1	1.509
7	72.7	73.8	1.465
8	69.7	75.4	1.451

Figure 5 – 2. Receiver operating characteristic (ROC) curves. A – association with outcome using Engel classification (I and II) and time of recurrence (A.U.C = 0.761; CI 95% 0.665–0.867; $p < 0.001$). B – association with outcome using ILAE classification (1, 2 and 3) and time of recurrence (A.U.C. = 0.729; CI 95% 0.622–0.837, $p < 0.001$). C – association with trigger for seizures and time of recurrence (A.U.C. 0.798; CI 95% 0.707–0.890; $p < 0.001$). The highest sensitivity and specificity scores combined in all curves were present at 6 months (sensitivity 78.8% and specificity 72.1%). This information was used to separate groups as early or late recurrence of seizures.

Differences between early and late seizure recurrence

After dividing the patients into late and early recurrence based on the ROC curves, a univariate analysis was performed on pre- and post-operative variables (Tables 5 – 2 & 3). Age of epilepsy onset was the only pre-surgical variable found to be significantly different between the two groups (Table 5 – 2). Patients with early seizure recurrence after surgery had a younger age of epilepsy onset (13.42 years) than those with a late seizure recurrence (19.45 years) (OR=6.034; CI 95% 1.056 – 11.013; p=0.018). Regarding the surgical procedures themselves, we were unable to find any differences comparing techniques with time of seizure relapse, nor did we identify any differences in the pathological results. Patients with early recurrence had a poorer long-term prognosis when compared to the late seizure recurrence group, as classified according with ILAE (OR=4.545; CI 95% 1.785–11.111; p=0.001) or Engel (OR=7.142; CI 95% 2.564–20; p=0.001) outcome scores. The Kaplan-Meier survival curves demonstrated a statistically significant difference when comparing time to recurrence between those with higher and lower Engel or ILAE scores when analyzing outcome at last follow up (p<0.001) (Figure 5 – 3), These showed that patients with a better Engel or ILAE score tended to recur later than those with a poorer score. Patients with late recurrence were 7.4 times more likely to experience greater than 50 % reduction of seizures than patients with earlier recurrence (CI 95% 1.55–35.4; p=0.005), considering Engel's classification, and 5.86 times more considering the ILAE outcome score (CI 95% 1.78–19.25; p=0.002). Also, the frequency of seizures was higher in the group of patients with early recurrence (p=0.027). The mean number of attacks was 3.29 (SD \pm 5.83) per month for early recurrence and 1.13 (SD \pm 2.23) for late recurrence. Seizures that recurred after 6 months were more often associated with trigger events when compared with seizures that relapsed earlier (OR= 2.82; CI 95% 1.81–4.39; p<0.001). Patients with early recurrence required a higher number of AEDs after surgery (p=0.013). However, after logistic regression, only age of epilepsy onset (p=0.05), the

presence of a factor trigger seizure recurrence ($p=0.002$), and severity of seizures ($p=0.032$) remained significant (Table 5 – 4).

Table 5 – 2: Univariate analysis of the preoperative variables comparing early versus late recurrence of seizures

Variable	Early (n=58)	Late (n=49)	p value
	n (%)	n (%)	
Male	24 (40.6)	21 (43.7)	0.749
Etiology (symptomatic)	48 (81.3)	39 (81.2)	0.989
Febrile seizure	12 (25)	11 (26.8)	0.844
Aura	48 (88.8)	42 (87.5)	0.828
Generalized seizure	26 (47.2)	20 (42.5)	0.633
Second generalization	33 (61.1)	20 (42.5)	0.062
Any generalization	42 (71.1)	32 (66.6)	0.615
Post ictal	50 (94.3)	39 (86.6)	0.169
Interictal EEG Abnormality	57 (98.2)	41 (93.7)	0.241
Interictal Video-EEG (only temporal concordant)	22 (44)	25 (55.5)	0.349
Ictal Video-EEG (only temporal concordant)	41 (69.4)	38 (79.1)	0.319
Presence of MRI Lesion	49 (83)	38 (79.1)	0.608
Only unilateral lesion	39 (79.5)	33 (86.8)	0.375
Neuropsychology (only temporal concordant)	20 (37)	17 (35.4)	0.977
Investigation with intracranial electrodes	27 (45.7)	17 (35.4)	0.279
Side of resection (right)	26 (44.8)	20 (41.6)	0.744
Type of resection (standard ATL)	47 (81)	46 (93.7)	0.074
Pathology (single pathology)	47 (83.9)	40 (86.9)	0.817
Immediate post-op seizure	12 (20.3)	8 (16.6)	0.628
	Mean (SD)	Mean (SD)	
Age of seizure onset	13.42 (10.45)	19.45 (15.42)	0.018
Age at surgery	33.46 (13.94)	36.54 (13.54)	0.250
Duration of epilepsy	19.26 (12.15)	21.41 (12.02)	0.406
Frequency (per month)	11.63 (9.54)	10.64 (8.6)	0.617
Current number of AED	2.16 (0.87)	1.95 (0.73)	0.213
Number of tried AED	2.57 (1.63)	2.27 (1.68)	0.486
Total number of AED	4 (2.01)	3.36 (1.85)	0.117

EEG is electroencephalogram, MRI magnetic resonance imaging, ATL anterior temporal lobectomy, AED anti epileptic drug

Table 5 – 3: Univariate analysis of the postoperative variables comparing early versus late recurrence of seizures

Variable	Early (58)	Late (49)	p value
	n (%)	n (%)	
Trigger of seizure	7 (13.7)	26 (60.4)	<0.0001
Different semiology	17 (32.6)	18 (43.9)	0.268
Great improvement ILAE (1,2,3)	20 (43.4)	34 (77.2)	0.001
Great improvement Engel's (I, II)	20 (43.4)	37 (84)	0.001
Reoperation	10 (16.9)	1 (2)	0.021
	Mean (SD)	Mean (SD)	
Frequency (per month)	3.29 (5.83)	1.13 (2.23)	0.027
Current number of AED	2.07 (0.905)	1.59 (0.785)	0.013

ILAE is International League Against Epilepsy, AED anti epileptic drug, OR odds ratio, CI confidence interval

Table 5 – 4: Logistic regression of postoperative variables comparing early and late recurrence

Variable	Crude		Adjusted	
	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
Age of seizure onset	6.034 (1.056 – 11.013)	0.018	1.043 (1 – 1.088)	0.050
Trigger of seizures	9.615 (3.521–26.315)	0.000	6.411 (1.956 – 21.013)	0.002
Great improvement Engel's (I,II)	6.849 (2.538 – 18.518)	0.001	3.558 (1.112 – 11.494)	0.032

The variables with p value under 0.02 after univariate analysis were taken for logistic regression. The variable current number of AED was excluded from the analysis because of the clear relation with outcome. The overall percentage of correctly predicted cases was 77.9%.

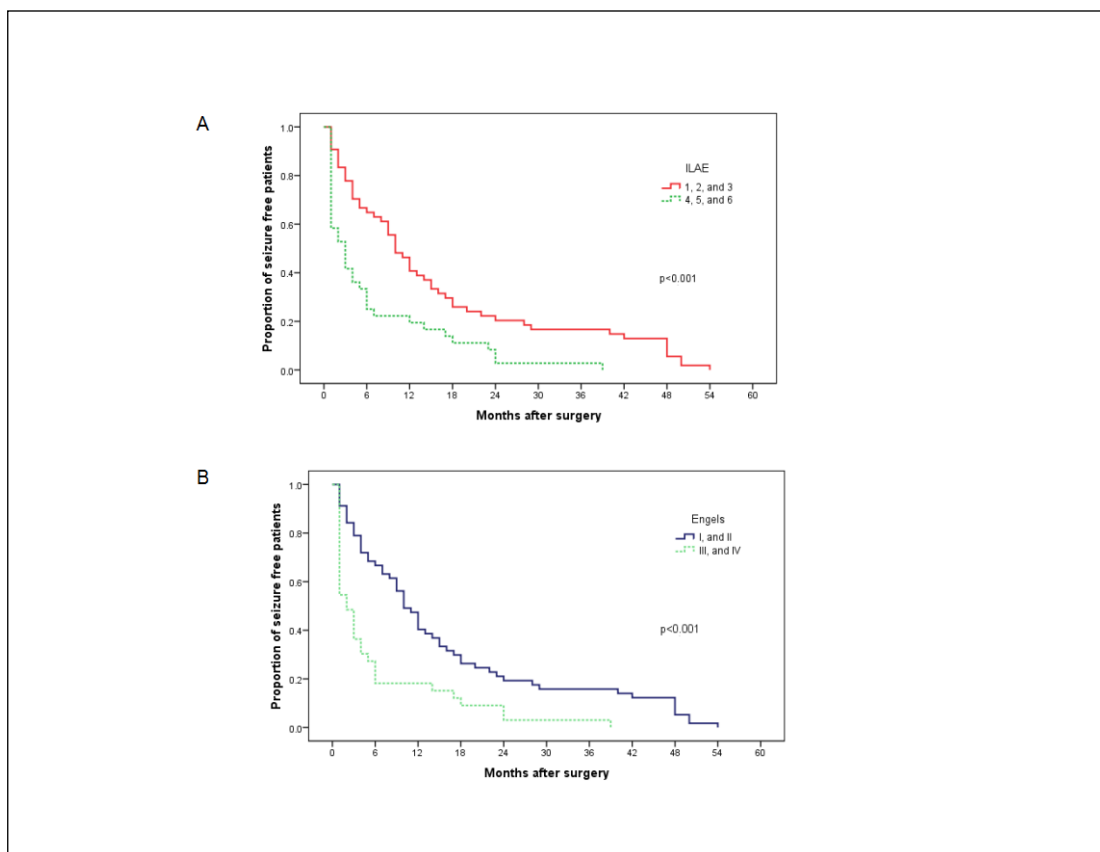


Figure 5 – 3. Kaplan-Meier curve of patients with recurrence of seizure after temporal lobe epilepsy analyzing time of first seizure after the procedure and outcome on the last follow up. A - Patients were separated as Engel class I and II, or Engel class III and IV. B - Patients were separated as ILAE classification 1, 2 and 3, or ILAE 4, 5 and 6. Patients with worst outcomes the seizures returned earlier ($p < 0.001$).

Running-down phenomenon

Running-down phenomenon was observed in 6 patients (5.6%). The time until seizure free was reached varied from 7 to 15 months (mean 11.3 months). Two of these patients had recurrent seizures that had different semiology when compared to the preoperative events.

Reoperation

In our cohort, patients with early recurrence were significantly more often submitted to an additional surgical procedure for seizure control. Fifteen patients (14%) were investigated with subdural electrodes and 11 underwent additional resective surgery. Of those who had subdural recordings, ictal EEG alterations were lateralized to the side ipsilateral to the original surgery in 13 patients, contralateral in one and in one patient showed a more diffuse epileptogenic area (Table 5 – 5). Of the 58 patients with early recurrence, 10 (16.9%) underwent an additional resection while only 1 of the 49 patients (2%) with late recurrence underwent further surgery (OR=9.59; CI 95% 1.18–77.87; p=0.021). The timing of the second surgery varied from 2 to 11 years after the original operation (mean 6 years). One surgery was stopped during the cortical stimulation because the epileptogenic area overlapped with language area. Of the remaining 10 patients, all reoperations were performed in the original hemisphere. The surgical plans accomplished were the removal of the temporal neocortex in 4 patients with previous selective amygdalohippocampectomies, the resection of the remaining mesial structures in 3 patients with previous tailored neocortical resections, and the additional resection of the temporal neocortex in 3 patients who had standard temporal lobectomies. At last follow up, 5 of the reoperated patients were Engel I, 2 Engel II, 2 Engel III and 1 Engel IV. In all, 70% of the patients with reoperations had a significant (Engel I or II) improvement,

and 90% had more than a 50% reduction of seizures frequency following the second operation.

Table 5 – 5: Characteristics of reoperations

Patient	Time of recurrence (months)	Time for reoperation (years)	Side of surgery	Outcome on last follow-up (ILAE / Engel)	Time of recurrence (months)
1	2	10	same	3 / ID	21
2	1	11	same	5 / IVA	1
3	17	5	same	IIA	48
4	3	2	same	1 / IA	N/A
5	1	10	same	4 / IIIA	1
6	1	3	same	1 / IA	N/A
7	4	9	same	1 / IA	N/A
8	1	10	same	3 / IIA	12
9	6	5	same	Aborted *	N/A
10	3	2	same	4 / IIIA	1
11	4	3	same	1 / IA	N/A

* surgery was aborted because the seizures were coming from the speech area.

ILAE is International League Against Epilepsy, N/A not applicable

Discussion

Our study supports the idea that early and late recurrence of seizures are two distinct entities, with different predictors and different prognostic implications. It is possible that the time to seizure recurrence after surgery reflects different mechanisms of epileptogenesis. Patients in whom seizure recurrence occurred within the first 6 months after surgery had an earlier age of onset, a worse surgical outcome, and a higher post-operative seizure frequency. Reoperations were also more frequent in the early recurrence group when compared with the late recurrence group. Interestingly, seizures that relapsed after 6 months had stronger association with clear trigger events.

Several studies have investigated the risk for seizure recurrence after surgery by comparing patients who are seizure-free versus those who are not (3,5,17,18). However, it is possible that not all surgical failures are equal and that patients who recur earlier are distinct from those who recur later possibly reflecting a different mechanism for seizure recurrence as well as a different prognosis for patients. In a few studies, seizure recurrence has been separated into early and late groupings, however very little comparison of the possible differences between these two groups of patients has been performed. Furthermore, there is no agreement about the time cutoff for classifying seizure relapse as early or late and to date, the criteria used have been arbitrary. While some authors advocate for one year (6), others for five years (19), the majority consider 2 years as the best cut-off date (3,20). However, these classifications have been mostly arbitrary and do not reflect any possible statistical or neurobiological mechanism for seizure recurrence.

After dividing the groups based on the six-month cutoff, we were able to examine for any differences between the groups including prognosis. In our study, the age of epilepsy onset was a unique preoperative factor statistically different between patients with early versus late seizure recurrence. Mean time for first seizure occurred at 13 years of age in the early recurrence group, while a mean of 19 years was found in the late recurrence group. This is an interesting finding that might reflect a more active epileptogenic process and it is in line with findings in the literature, suggesting lower chances for good seizure control in the early epilepsy onset group (21). This is also in keeping with evidence that suggests that age of epilepsy onset or duration of epilepsy might be directly related with surgical prognosis (22).

Once a patient has the first seizure after surgery, it is useful to have some way to predict the long-term outcome. Our results suggest that patients that have a recurrence within 6 months after surgery have a worse prognosis, with higher seizure frequency and a more frequent need for subsequent intracranial recordings or additional resective surgery. We considered a good surgical outcome to be one where a patient remained with rare seizures after surgery (Engel II) or a reduction of 50% or more of their events. Although the intention of any epilepsy surgery strategy is complete remission of seizures (15), one cannot underestimate the benefits of frequency or intensity in seizure reduction. On the contrary, late relapse seems to be a more benign condition, with less frequent seizures more often associated with distinct trigger events. Our results are in line with Buckingham and colleagues who stated that seizures that return after a longer period of time have better long-term outcomes, with higher chances of remission (8). It is in line also with the results of Radhakrishnan and Kelemen that showed that seizures that returned before one year have worse outcomes (20,23).

In our study, seizures that returned later than 6 months after surgery were more commonly associated with trigger events (60.4%). Tapering or withdrawal of AEDs and psychological stress (subjectively reported by each patient) were the main factors associated with late recurrences. It is possible that certain patients without precipitating factors might remain seizure free for longer periods and may experience a recurrence when faced with one of these trigger events (24). This is perhaps one of the explanations why these patients are infrequently considered for reoperation. It is also possible that these patients have a lower threshold for seizures. In the late recurrence group the reduced frequency of seizures, the minor severity of the symptoms and the lower number of AEDs prescribed for seizure control is perhaps a reflection of a new epileptogenic process (25).

In our study, the number of patients with running-down phenomenon and the time for remission is in accordance with the literature (20,26). Probably the epileptic zone that was functioning as a pacemaker for abnormal discharges was completely resected and the surrounding neurons were gradually returning to normal synapses activity (4). However, some of these patients do have recurrent seizures and reoperation may be performed in selected ones (27). Interestingly, we found that patients selected for a second surgery were more often those with an early seizure recurrence. From the eleven patients submitted to another surgical procedure for seizure control, 10 (90.9%) were included in the early seizure relapse group, and all of them had their prior surgical area extended. Of these, 5 patients were rendered seizure free, a finding that strongly implies that the reason for early recurrence was an incomplete resection of the epileptogenic zone in these patients. It is important to note that splitting recurrence groups using the time frame of 6 months was able to reasonably discriminate the group that had seizure recurrence due to incomplete epileptogenic zone resection. This is in keeping with Germano and colleagues who reported that recurrence of seizures occurred during the first six months in most patients of a series of 40 patients needing

reoperation for TLE seizures (28). However, the partial resection of the epileptogenic area could not be the main physiologic explanation for all early recurrences. Although 16.9% of early recurrences had repeat surgery and many did well, the majority (83.1%) did not get a second operation. It is possible that these patients have another generalized epileptogenic zone that was not identified.

It is interesting to observe that even when the seizures returned just after few months, the mean time for the second resection was 6 years after the original operation. Considering that the latest observed running-down phenomenon was 15 months post-operatively, and that 90% of the re-operated patients had some benefit from the second surgical procedure, it would be a reasonable strategy to consider investigation for another surgery by two years after the first surgical attempt. This is a very important question that deserves further studies.

Again, the physiopathology between early recurrence with incomplete resection, versus late recurrence with perhaps a brain with lower threshold for seizures or epileptogenicity is under discussion (29). Some could argue to the fact that 6 months is a precocious period for a development of a new focus, but it is very important to note that: first, for a patient that used to have several seizures a week or a month, being free of attacks for this length of time has to do with removal of an epileptogenic area; second, the time for a new brain tissue to become epileptogenic is unknown. It is obvious that the longer the time the greater the chances for relapse, but it is possible that 6 months is sufficient to clinically define this process; third, patients with late recurrence seem to be rarely candidates for reoperations because of a more generalized abnormal neuronal activity; and finally, the differences presented here were statistically defined and not arbitrarily chosen.

The limitations of this study reside in its retrospective nature and the fact that some statistics are exploratory. Because our intention was to study TLE patients, we were careful in

verifying the possible differences among sub-groups of patients with TLE, and also in excluding patients in which surgery was performed mainly for tumor resection and not for seizure intractability, and patients with lesions extending outside the temporal lobe. However, our study has some strengths that need to be recognized as well. It has a cohort study that includes a considerable number of patients evaluated under modern techniques in a center with a team dedicated to epilepsy surgery. We used statistical criteria to split groups into early or late recurrence, which was quite accurate for predicting long-term surgical outcome. Although preoperative characteristics are good predictors for remission or recurrence of seizures after surgery (30), once the primary goal is not achieved, the time of the first seizure might be an important predictor for long-term seizure outcome. In this venue our study might help regarding prognosis definition and planning future treatments.

We propose that recurrence of seizures after surgery for temporal lobe epilepsy should be separated into early or late recurrences based on the time frame of 6 months following surgery. Patients which seizure recurrence within 6 months have worse outcomes, higher frequency of attacks, tend to use a higher number of AED, and carry a higher probability for reoperations when compared with those patients with late seizure recurrence.

References

1. Rosenow F, Luders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001; 124: 1683–700.
2. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345: 311–8.
3. 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* 2004; 127: 2018–30.
4. Wieser HG, Ortega M, Friedman A, Yonekawa Y. Long-term seizure outcomes following amygdalohippocampectomy. *J Neurosurg* 2003; 98: 751–63.
5. de Tisi J, Bell GS, Peacock JL, McEvoy AW, Harkness WF, Sander JW, et al. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *Lancet* 2011; 378:1388–95.
6. Schwartz TH, Jeha L, Tanner A, Bingaman W, Sperling MR. Late seizures in patients initially seizure free after epilepsy surgery. *Epilepsia* 2006; 47: 567–73.
7. Jehi LE, Silveira DC, Bingaman W, Najm I. Temporal lobe epilepsy surgery failures: predictors of seizure recurrence, yield of reevaluation, and outcome following reoperation. *J Neurosurg* 2010; 113: 1186–94.
8. Buckingham SE, Chervoneva I, Sharan A, Zangaladze A, Mintzer S, Skidmore C, et al. Latency to first seizure after temporal lobectomy predicts long-term outcome. *Epilepsia* 2010; 51: 1987–93.
9. Lee SA, Yim SB, Lim YM, Kang JK, Lee JK. Factors predicting seizure outcome of anterior temporal lobectomy for patients with mesial temporal sclerosis. *Seizure* 2006; 15: 397–404.
10. Kim DW, Lee SK, Nam H, Chu K, Chung CK, Lee SY, et al. Epilepsy with dual pathology: surgical treatment of cortical dysplasia accompanied by hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2010; 51: 1429–35.
11. Keary TA, Frazier TW, Busch RM, Kubu CS, Iampietro M. Multivariate neuropsychological prediction of seizure lateralization in temporal epilepsy surgical cases. *Epilepsia* 2007; 48: 1438–46.
12. Steven DA, Andrade-Souza YM, Burneo JG, McLachlan RS, Parrent AG. Insertion of subdural strip electrodes for the investigation of temporal lobe epilepsy. Technical note. *J Neurosurg* 2007; 106: 1102–6.
13. Malla BR, O'Brien TJ, Cascino GD, So EL, Radhakrishnan K, Silbert P, Marsh WR. Acute postoperative seizures following anterior temporal lobectomy for intractable partial epilepsy. *J Neurosurg* 1998; 89:177-82.
14. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981; 22: 489–501.
15. Engel J, Jr., Van Ness PC, Rasmussen TB. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel, editor. *Surgical treatment of the epilepsies*. 2 ed. New York: Raven 1993. p. 609-21.
16. Rasmussen T. Surgical therapy of frontal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1970; 11: 27–8.
17. 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* 2000; 54: 630–4.

18. 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* 2005; 128: 395–404.
19. Sperling MR, Nei M, Zangaladze A, Sharan AD, Mintzer SE, Skidmore C, Evans JG, Schilling CA, Asadi-Pooya AA. Prognosis after late relapse following epilepsy surgery. *Epilepsy Res* 2008; 78: 77–81.
20. Kelemen A, Barsi P, Eross L, Vajda J, Czirjak S, Borbely C, et al. Long-term outcome after temporal lobe surgery--prediction of late worsening of seizure control. *Seizure* 2006; 15: 49–55.
21. Cendes F. Neuroimaging predictors of AED resistance in new-onset epilepsies. *Epilepsia* 2011; 52 Suppl 4: 7–9.
22. Aull-Watschinger S, Patariaia E, Czech T, Baumgartner C. Outcome predictors for surgical treatment of temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2008; 49: 1308–16.
23. Radhakrishnan K, So EL, Silbert PL, Cascino GD, Marsh WR, Cha RH, et al. Prognostic implications of seizure recurrence in the first year after anterior temporal lobectomy. *Epilepsia* 2003; 44: 77–80.
24. Schmidt D, Baumgartner C, Löscher W. Seizure recurrence after planned discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients after epilepsy surgery: a review of current clinical experience. *Epilepsia* 2004; 45: 179–86.
25. Jehi LE, Irwin AI, Kayyali H, Vadera S, Bingaman W, Najm I. Levetiracetam may favorably affect seizure outcome after temporal lobectomy. *Epilepsia* 2012; 53: 979–86.
26. Jeong SW, Lee SK, Hong KS, Kim KK, Chung CK, Kim H. Prognostic factors for the surgery for mesial temporal lobe epilepsy: longitudinal analysis. *Epilepsia* 2005; 46: 1273–9.
27. Schwartz TH, Spencer DD. Strategies for reoperation after comprehensive epilepsy surgery. *J Neurosurg* 2001; 95: 615–23.
28. Germano IM, Poulin N, Olivier A. Reoperation for recurrent temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 1994; 81: 31–6.
29. Fong JS, Jehi L, Najm I, Prayson RA, Busch R, Bingaman W. Seizure outcome and its predictors after temporal lobe epilepsy surgery in patients with normal MRI. *Epilepsia* 2011; 52: 1393–401.
30. McIntosh AM, Wilson SJ, Berkovic SF. Seizure outcome after temporal lobectomy: current research practice and findings. *Epilepsia* 2001; 42: 1288–307.

6 Anexos

Anexo 1: Questionário de investigação com dados pré-cirúrgicos

Questionnaire 1 – pre-surgical evaluation

Name: _____ PIN: _____
 Gender: Male Female D.O.B: _____

Seizure Semiology

Epilepsy starting age: _____ yo Handedness: Right Left Ambidex Unknown
 Febrile seizure: yes no Etiology: cryptogenic idiopathic symptomatogenic
 Aura: yes no
 Seizure Classif: Partial yes no simple complex

Generalized yes no absence mioclonic atonic
 tonic clonic tonic-clonic

Second-generalized yes no absence mioclonic atonic
 tonic clonic tonic-clonic

Post ictal: yes no
 Frequency: _____
 Current # of AED: _____
 # of AED Tried: _____

Pre Surgical Investigation

Scalp EEG: yes no Interictal: None Unilateral Bilateral Multif Generalized

Normal MRI: yes no Side: Unilateral Bilateral
 Finding: MTS MCD Tumor Gangliog/DNET Other

Vídeo EEG: yes no Interictal: None Unilateral Bilateral Multif Generalized
 Ictal: None Unilateral Bilateral Multif Generalized

Neuropsychology Dominance: Right Left
 Deficits: yes no - Dominant Nondominant Diffuse

Other: _____

Subdural Electrodes Operation yes no

Date: _____
 Number of Electrodes: _____
 Position of Electrodes: _____
 Length of Stay: _____
 EEG Interictal: _____
 Ictal: _____
 Brain Stimulation: yes no Findings: _____

Resective Surgery Left Right

Type of surgery: Standard ATL AHC Lesionectomy Tailored temporolectomy
 Date of operation: _____
 Surgeon: _____
 Brain Stimulation: yes no Findings: _____
 Complication: yes no Description: _____
 Pathology: Normal MTS MCD Tumor Gangliog/DNET Other

Anexo 2: Questionário de investigação com dados pós-cirúrgicos

Questionnaire 2 – Post surgery follow up

Last follow up date:

Complications after surgery: Yes No

Current # of AED:

ILAE Classification:

Engel's Classification:

Recurrence of seizure: Yes No

Post op Seizures: Yes No

Time after recurrence:

Time after recurrence:

Seizure frequency:

Different Semiology: Yes No

Different semiology of seizure: Yes No

Trigger for recurrence: AED withdrawal AED decreased dose stress none

New investigation: Yes No

Re-operation: Yes No

Recurrence of auras Yes No

Time after recurrence:

Aura frequency:

Trigger for recurrence: AED withdrawal AED decreased dose stress none

Running Down Phenomenon: Yes No

Description:

Anexo 3: Questionário de investigação com dados da reoperação

Questionnaire 3 – Re-investigation

Seizure SemiologyAura: yes noSeizure Classif: Partial yes no simple complex

Generalized yes no absence mioclonic atonic
 tonic clonic tonic-clonic

Second-generalized yes no absence mioclonic atonic
 tonic clonic tonic-clonic

Post ictal: yes no

Frequency: _____

Medication: _____

Exam InvestigationScalp EEG: yes no Interictal: None Unilateral Bilateral Multif Generalized

Normal MRI: yes no Side: Unilateral Bilateral
 Finding: MTS MCD Tumor Gangliog/DNET Other

Vídeo EEG: yes no Interictal: None Unilateral Bilateral Multif Generalized
 Ictal: None Unilateral Bilateral Multif Generalized

Neuropsychology Dominance: Right Left
 Deficits: yes no Dominant Nondominant

Other:

Reoperation Left RightType of surgery: Standard ATL AHC Lesionectomy Tailored temporolobectomy

Date of operation:

Surgeon:

Brain Stimulation: yes no Findings:Complication: yes no Description:

Pathology:

Anexo 4:

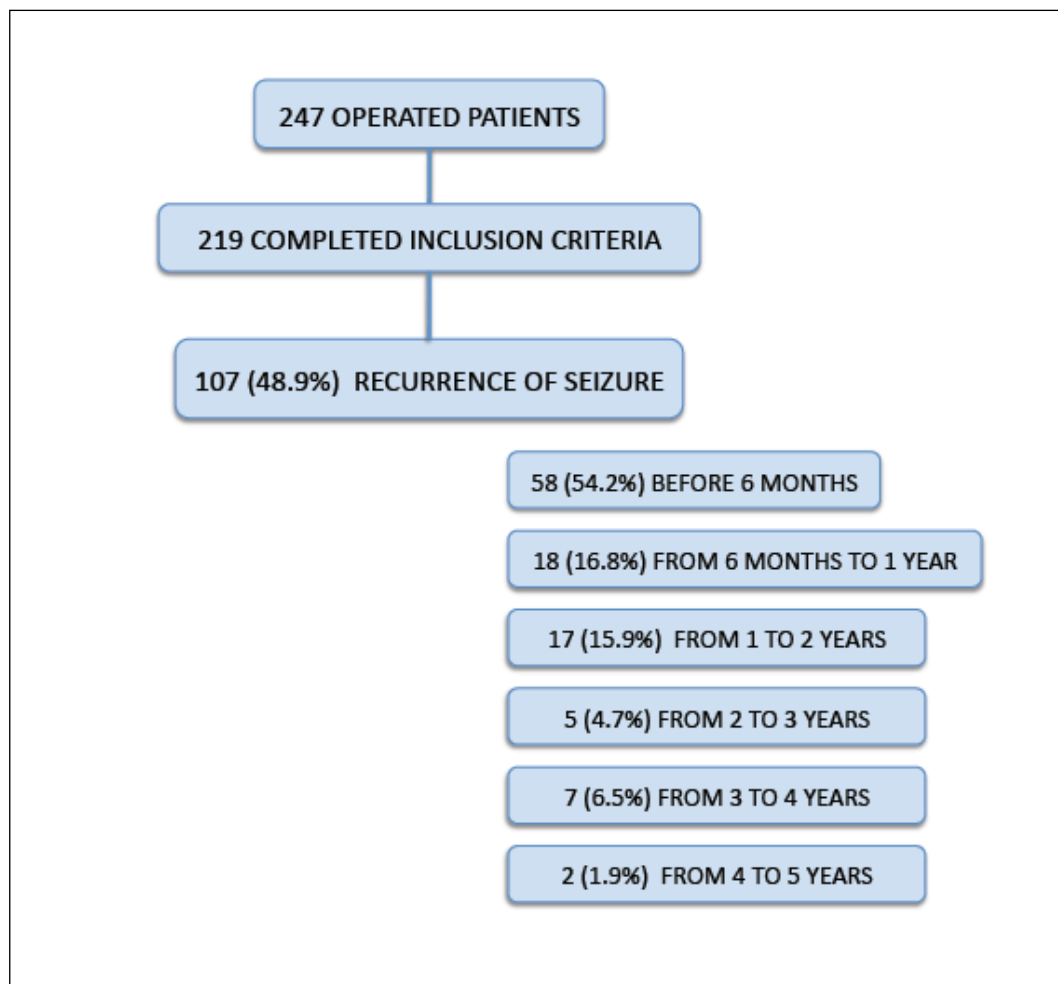


Figure 6 – 1. Flow chart of the historical cohort patients. Patients with medically intractable epilepsy that were treated with surgery at London Health Sciences Centre, Western University, Canada, from January 1994 to February 2007. From the 247 patients, 219 completed the inclusion criteria, and 107 had recurrence of seizures (58 recurred before 6 months, 18 from 6 months to 1 year, 17 from 1 to 2 years, 5 from 2 to 3 years, 7 from 3 to 4 years and 2 from 4 to 5 years).

Anexo 5:

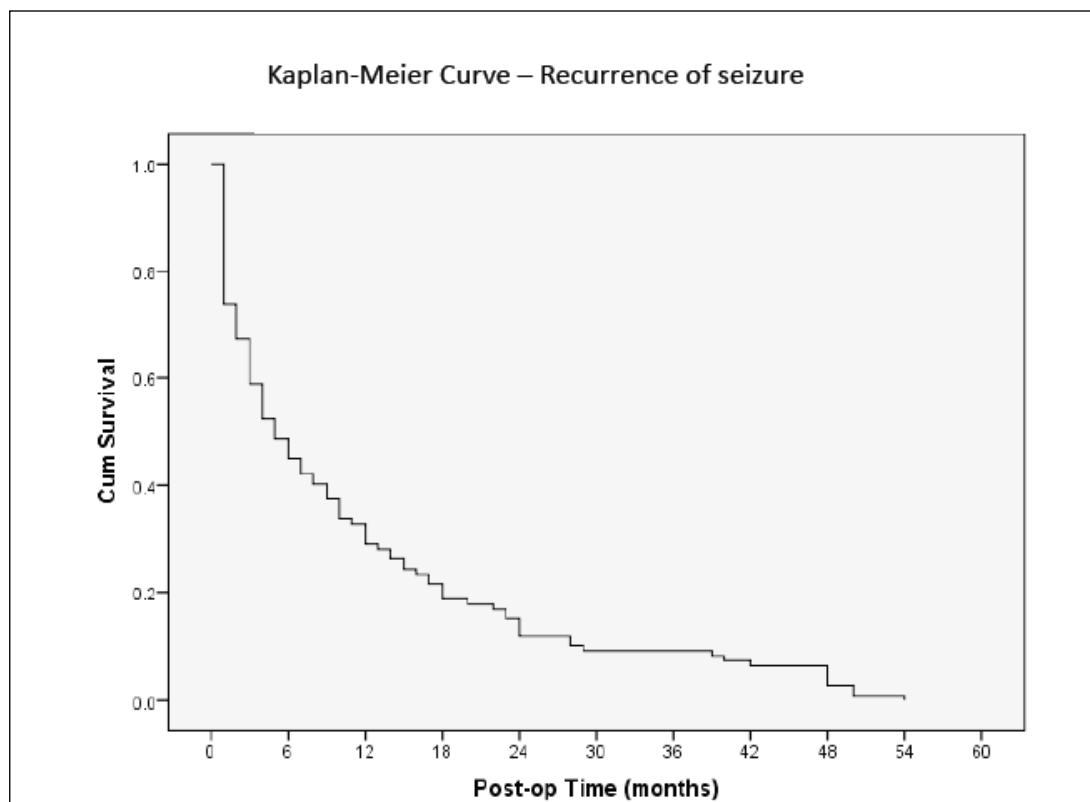


Figure 6 – 2. Kaplan-Meier curve of patients with recurrence of seizure after temporal lobe epilepsy surgery. The curve was created according to the first seizure event after the procedure.

Anexo 6:

Table 6 – 1: Univariate analysis of the preoperative variables comparing seizure free versus recurrence

Variable	Seizure free	Recurrence	p value
	(n=112) n (%)	(n=107) n (%)	
Male	55 (49.1)	45 (42)	0.295
Etiology (symptomatic)	92 (82.1)	87 (81.3)	0.459
Febrile seizure	29 (25.8)	23 (21.5)	0.719
Aura	96 (85.7)	90 (84.1)	0.831
Generalized seizure	40 (35.7)	46 (42.9)	0.196
Second generalization	49 (43.7)	53 (49.5)	0.304
Any generalization	72 (64.2)	74 (69.1)	0.444
Post ictal	93 (83)	89 (83.1)	0.573
Interictal EEG Abnormality	101 (90.2)	102 (95.3)	0.078
Interictal Video-EEG (only temporal concordant)	71 (63.4)	47 (43.9)	0.016
Ictal Video-EEG (only temporal concordant)	101 (90.2)	80 (74.7)	0.021
Presence of MRI lesion	98 (87.5)	87 (81.3)	0.151
Only unilateral lesion	93 (83)	72 (67.2)	0.002
Neuropsychology (only temporal concordant)	41 (36.6)	37 (34.5)	0.775
Investigation with intracranial electrodes	26 (23.2)	46 (42.9)	0.001
Side of resection (right)	53 (47.3)	46 (42.9)	0.561
Type of resection (standard ATL)	106 (94.6)	94 (87.8)	0.007
Pathology (single pathology)	94 (83.9)	85 (79.4)	0.512
Immediate po seizure	8 (6)	20 (18)	0.011
	Mean (SD)	Mean (SD)	
Age of seizure onset	14.5 (10.6)	16.1 (13.2)	0.202
Age at surgery	34.9 (12.2)	34.8 (13.7)	0.944
Time of epilepsy	18.6 (13.2)	20.2 (13)	0.461
Frequency (per month)	9.4 (9.2)	11.2 (9.1)	0.144
Current number of AED	1.8 (0.6)	2.1 (0.8)	0.041
Number of tried AED	2.8 (1.6)	2.4 (1.6)	0.111
Total number of AED	3.6 (1.9)	3.7 (1.9)	0.864

EEG is electroencephalogram, MRI magnetic resonance imaging, ATL anterior temporal lobectomy, AED anti epileptic drug

Anexo 7:

Table 6 – 2: Univariate analysis of the presence of immediate post operative seizures comparing seizure free versus recurrence

Variable	Seizure free (117) n (%)	Recurrence (109) n (%)	OR (95% CI)	p value
Immediate PO seizures	8 (6)	20 (18)	2.989 (1.255 – 7.119)	0.011

PO is post operative, OR odds ratio, CI confidence interval. Immediate post operative seizure was defined as any epileptic event that occurred until 2 weeks after surgery.

Table 6 – 3: Univariate analysis of the presence of post operative auras comparing seizure free versus recurrence

Variable	Seizure free (117) n (%)	Recurrence (109) n (%)	OR (95% CI)	p value
Presence of auras	29 (31.5)	51 (56)	2.770 (1.514 – 5.067)	0.001
Presence of auras only	29 (31.5)	2 (1)	0.057 (0.013 – 0.244)	0.000

OR is odds ratio, CI confidence interval. The presence of exclusive auras post operatively is a indicator that the patient has higher chances to maintain epilepsy under control

Anexo 8:

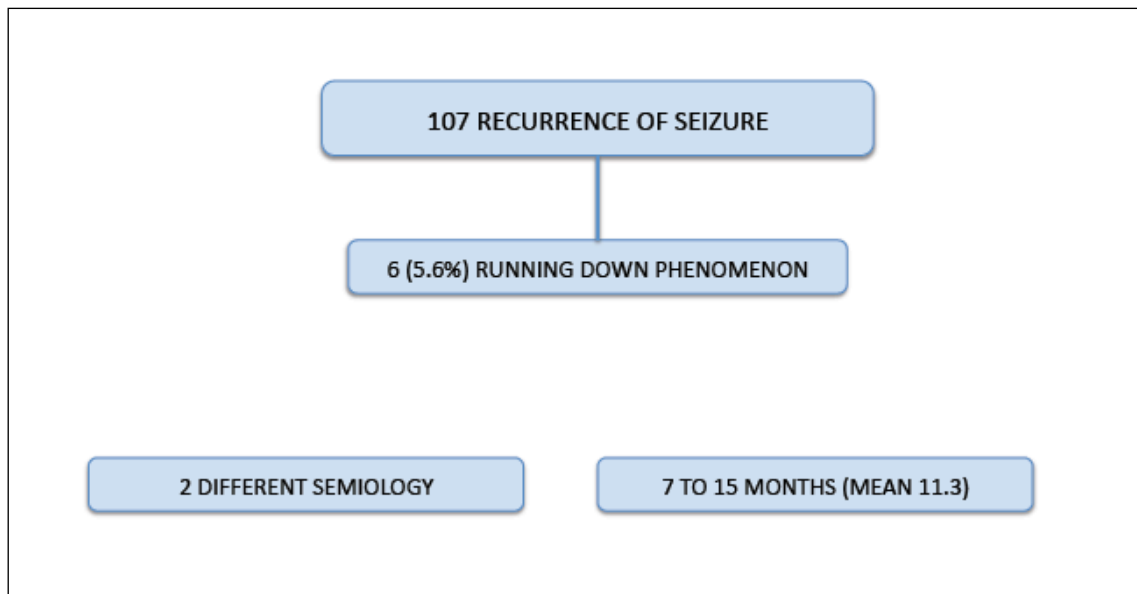


Figure 6 – 3. Flow chart of patients with running down phenomenon. From the 107 patients that seizures returned after temporal lobe epilepsy surgery, the epileptic events stopped in 6 of them, characterizing the running down phenomenon. Two patients had different seizure semiology compared to the pre operative events. The time until seizure entered remission varied from 7 to 15 months.

Anexo 9:

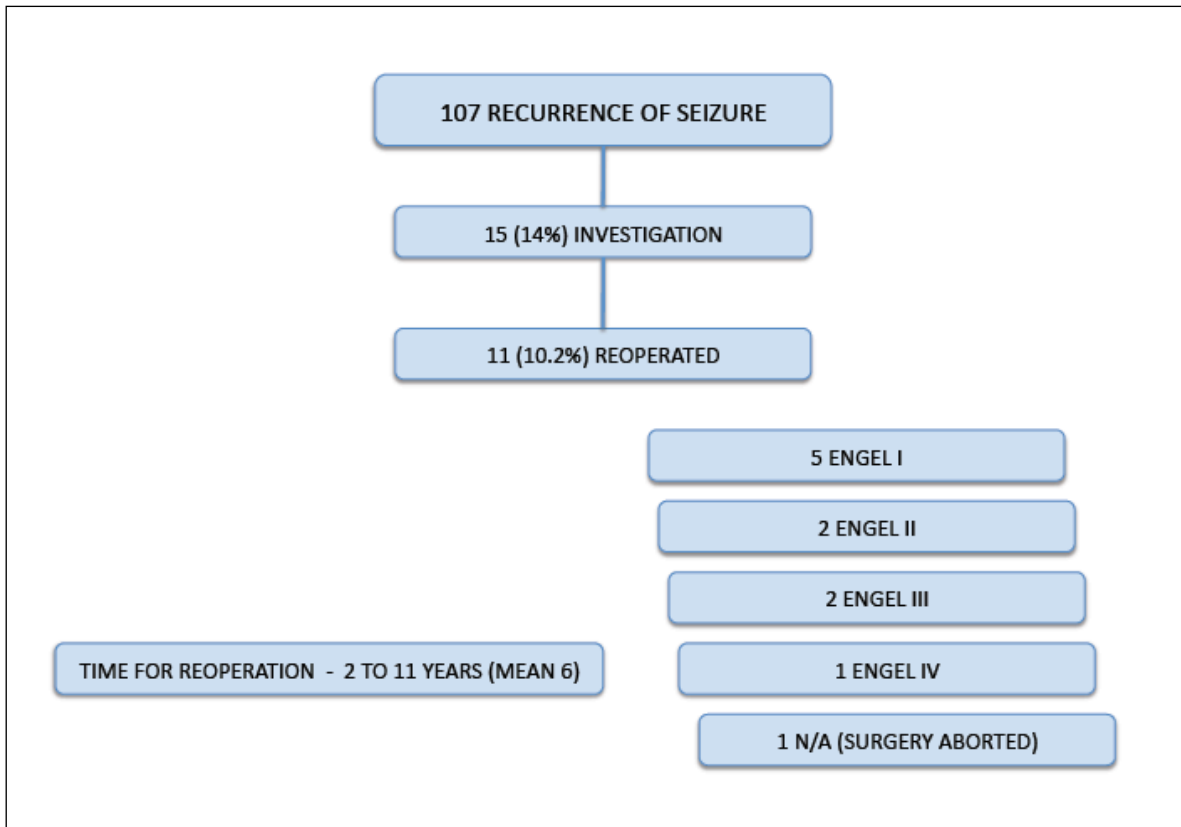


Figure 6 – 4. Flow chart of patients with reoperation. From the 107 patients that seizures returned after temporal lobe epilepsy surgery, investigation with subdural electrodes was performed in 15 of them, and 11 patients were reoperated on for better seizure control. At last follow up, 5 patients were classified as Engel I, 2 Engel II, 2 Engel III, and 1 Engel IV. One patient had the surgery stopped because the abnormal electrical activity was coming from the speech area.