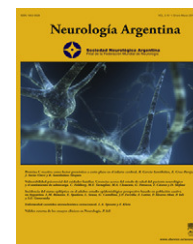


Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Artículo original

Alteraciones extrahipocámpicas en epilepsia temporal mesial con esclerosis del hipocampo

Damián E. Consalvo^{a,b,c,*}, Marcelo A. Kauffman^{b,d,e}, Silvia A. Oddo^{a,b}, Raúl C. Rey^b y Silvia S. Kochen^{a,b,e}

^a Centro de Epilepsia, Sección Epilepsia, Hospital J.M. Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

^b División Neurología, Hospital J.M. Ramos Mejía, Centro Universitario de Neurología, Facultad de Medicina, UBA, Buenos Aires, Argentina

^c Medical Image, Buenos Aires, Argentina

^d Consultorio de Neurogenética, División Neurología, Hospital J.M. Ramos Mejía. Buenos Aires, Argentina

^e CONICET, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de junio de 2011

Aceptado el 9 de noviembre de 2011

On-line el 24 de diciembre de 2011

Palabras clave:

Epilepsia temporal mesial

Esclerosis del hipocampo

IRM

Red neuronal

R E S U M E N

Introducción: En los pacientes con el síndrome de epilepsia temporal mesial con esclerosis del hipocampo (ETM-EH) se describen alteraciones extrahipocámpicas (AEH), como hallazgo frecuente en las IRM.

Los objetivos del estudio fueron, en los pacientes con este síndrome, evaluar la frecuencia de AEH y correlacionar estos hallazgos con algunas de sus características clínicas.

Material y método: Fueron examinados pacientes con diagnóstico de ETM-EH realizado por IRM de alta resolución. Se consideraron las siguientes alteraciones extrahipocámpicas: atrofia del lóbulo temporal (ALT), del giro parahipocámpico (APH), del pilar posterior del fórnix (APF) y de los cuerpos mamilares (ACM). Se analizaron las variables edad, edad de inicio de la epilepsia, tiempo de evolución, historia de convulsiones febriles (CF) y de epilepsia familiar, historia de estatus, generalización secundaria de las crisis y respuesta al tratamiento farmacológico.

Resultados: De los 54 enfermos incluidos solo 4 no mostraron AEH en las IRM. Dieciocho (33,3%) tuvieron ALT; 44 (81,4%) APH; 29 (53,7%) APF y 23 (42,5%) ACM. Se evaluaron AEH en una población de 17 controles. Ningún control mostró ALT o APH, tres mostraron APF ($p < 0,02$) y 2 ACM ($p < 0,04$).

La presencia de CF se asoció con las APH (OR = 9,9 [1,1 - 225]; $p = 0,002$). No hubo diferencias en el resto de las variables analizadas.

Conclusión: En la ETM-EH hay una extensión del daño que excede al hipocampo, lo que sería indicativo de compromiso de la red de interconexión neuronal más que de una lesión en una estructura anatómica en particular. La asociación entre APH y la presencia de CF podría sugerir un mecanismo fisiopatológico de alteración común.

© 2011 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dconsalvo@fibertel.com.ar (D.E. Consalvo).

Extrahippocampal alterations in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis

A B S T R A C T

Keywords:

Mesial temporal lobe epilepsy
Hippocampal sclerosis
MRI
Neuronal network

Introduction: In mesial temporal lobe epilepsy patients with hippocampal sclerosis (MTLE-HS) syndrome, extrahippocampal alterations (EHA) are frequently described on MRI studies. The objectives of the study were, in patients with this syndrome, to evaluate the frequency of EHA and to correlate these findings with some of its clinical characteristics.

Material and method: Were examined MTLE-HS patients diagnosed by high resolution MRI. The following EHA were considered: atrophy of the temporal lobe (TLA), of the parahippocampal gyrus (PHA), of the fornix (FA) and the mammillary bodies (MBA). We analyzed the variables age, age at the beginning of the epilepsy, time of evolution, history of febrile convulsions (FC) and familial epilepsy, history of status, secondary generalization of the seizures and response to the pharmacological treatment.

Results: Of the 54 patients included, only 4 of them didn't show any EHA. Eighteen (33.3%) had TLA; 44 (81.4%) PHA; 29 (53.7%) FA and 23 (42.5%) MBA. EHA were analyzed in a population of 17 controls. Anyone of the controls showed TLA or PHA, 3 showed FA ($p < 0.02$) and 2 MBA ($p < 0.04$). The FC was associated to PHA [OR = 9.9 (1.1-225); $p = 0.002$]. There were no differences in the rest of the variables that were analyzed.

Conclusion: In MTLE-HS there is an extension of the damage beyond the hippocampus, which would be indicative of involvement of the neuronal network rather an injury in a particular anatomical structure. The association between PHA and the presence of FC may suggest a common pathophysiological mechanism of disturbance.

© 2011 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las imágenes por resonancia magnética (IRM) han permitido diagnosticar, con alto grado de certeza, la esclerosis del hipocampo (EH)^{1,2}. Esta entidad, asociada a un cortejo signo-sintomatológico ha permitido definir un síndrome epiléptico en particular, el de la epilepsia temporal mesial con EH (ETM-EH), cuyo diagnóstico hace presumir una mala respuesta al tratamiento farmacológico y una excelente respuesta al tratamiento quirúrgico^{1,3-5}.

A través del uso de técnicas de IRM de alta resolución se han podido obtener imágenes detalladas tanto del hipocampo en sí, como de otras estructuras anatómicas que forman parte o están ampliamente conectadas con el sistema límbico, como son las cortezas del polo y la corteza temporal lateral, las cortezas perirrinial y entorrinal, las amígdalas, los tálamos, los pilares posteriores del fórnix y los cuerpos mamilares⁶⁻¹⁰.

La presencia de alteraciones en estructuras anatómicas extrahipocámpicas (AEH), asociadas a la EH, sugieren la posibilidad de que cuando se produce un daño en el hipocampo éste se haría extensivo también hacia otras áreas con las cuales se vincula anátomo-funcionalmente^{7,11}.

Desde el punto de vista clínico estos hallazgos son controvertidos. Mientras algunos autores indican que las AEH se asocian con un pobre pronóstico después de una cirugía de la epilepsia¹², otros autores no han encontrado que su presencia sea predictora de alguna alteración o comportamiento clínico en particular^{8,10,13}.

Es por ello que los objetivos del estudio fueron evaluar la frecuencia de anomalías extrahipocámpicas en pacientes con ETM-EH y correlacionar su presencia con algunas características clínicas.

Material y método

Características clínicas

Fueron seleccionados enfermos con diagnóstico de epilepsia temporal mesial de acuerdo al interrogatorio de la semiología ictal realizado en forma directa al paciente o, indirecta al familiar que observó las crisis.

Se estableció la zona epileptógena en las estructuras mesiales del lóbulo temporal de acuerdo a las características clínicas de las crisis y a los hallazgos en el EEG y/o vídeo-EEG.

Se realizó un interrogatorio dirigido para detectar antecedentes familiares de epilepsia e historia de convulsiones febriles, así como de episodios de estado de mal epiléptico, generalización secundaria de las crisis y respuesta al tratamiento farmacológico.

Imágenes por resonancia magnética

Se utilizó un protocolo de IRM optimizado, establecido previamente, para el estudio de enfermos con sospecha diagnóstica de epilepsia donde se visualizan de forma detallada las estructuras mesiales del lóbulo temporal¹⁴.

Se estableció el diagnóstico de EH por la presencia de alteración del tamaño, pérdida de la estructura interna y cambio de señal en el hipocampo afectado³ (fig. 1).

A todos los enfermos con diagnóstico de ETM-EH se les realizó además cortes de alta resolución utilizando una adquisición volumétrica mediante una secuencia T1, gradiente de Eco 3D, adquiridos en forma coronal, perpendiculares al eje mayor del hipocampo para poder obtener imágenes

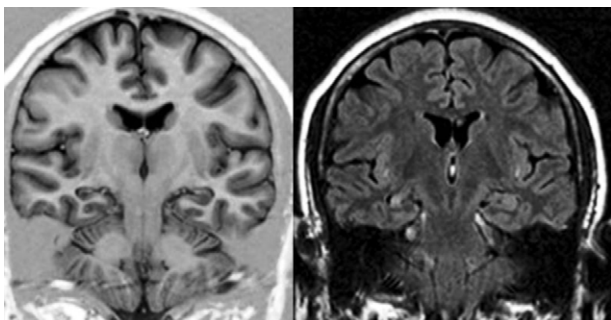


Figura 1 – Secuencias de inversión-recuperación (izquierda) y FLAIR (derecha) mostrando una EH derecha.

anatómicas detalladas tanto del hipocampo como de las estructuras extrahipocámpicas del lóbulo temporal. Para ello se utilizó un resonador Philips Gyroscan NT de 1.5 Tesla. Las características técnicas de la secuencia utilizada comprendieron *field of view* 220; matriz 256 × 256; 110 slices con un espesor de 1,5 mm, sin *gap*; TR: 14 ms; TE: 3.8 ms; número de señales: 4; ángulo de *flip*: 30°. Esta secuencia también se utilizó para el estudio del grupo control.

Luego se procedió a identificar las AEH, cuyo diagnóstico fue realizado a través de un detallado análisis visual, por un investigador cegado al diagnóstico, lo que permitió clasificar a los pacientes en 4 grupos, a saber:

1. Grupo 1. Atrofia del lóbulo temporal (ALT): se definió por la disminución de tamaño del polo (corteza tèmpero-polar y perirrinal) y/o de los giros corticales de la corteza temporal lateral y temporal basal y medial (perirrinal), excluyendo al giro parahipocámpico (fig. 2).
2. Grupo 2. Atrofia del giro parahipocámpico o corteza entorrinal (APH): se analizó la disminución de tamaño del giro parahipocámpico (fig. 3).
3. Grupo 3. Atrofia de los pilares posteriores del fórnix (APF): se definió por la disminución de tamaño del pilar posterior

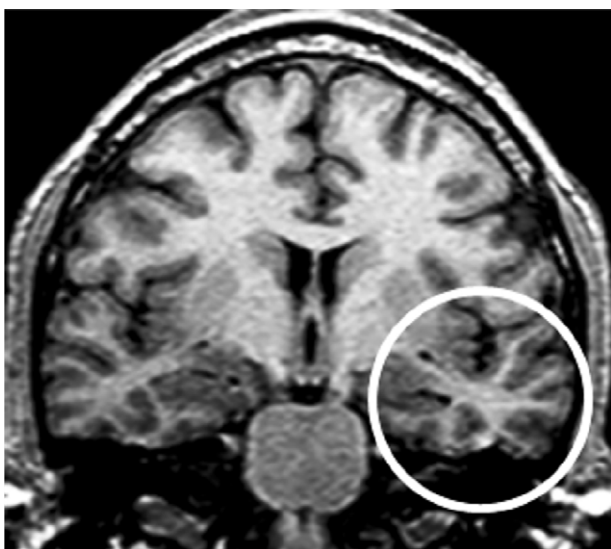


Figura 2 – Gradiente de eco 3D mostrando atrofia del lóbulo temporal izquierdo en un paciente con EH izquierda.

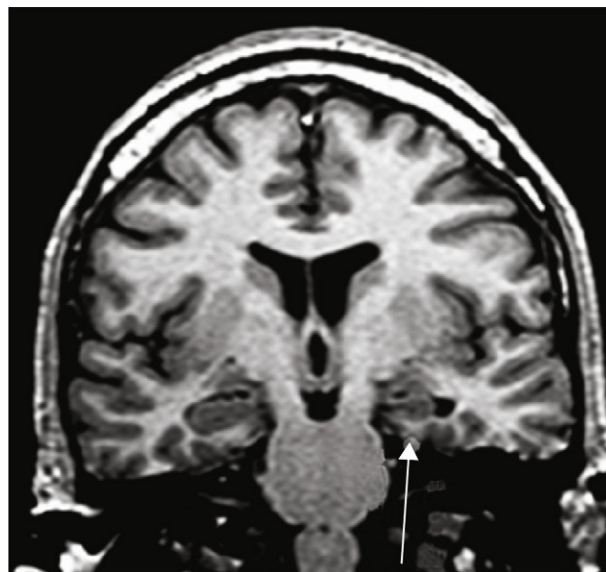


Figura 3 – Gradiente de eco 3D mostrando atrofia del giro parahipocámpico izquierdo en un paciente con EH izquierda.

del fórnix, en los cortes a la altura de la cola del hipocampo (fig. 4).

4. Grupo 4. Atrofia de los cuerpos mamilares (ACM): se definió por la disminución de tamaño de los cuerpos mamilares, en los cortes a la altura de la unión de la cabeza con el cuerpo (fig. 5).

Comparación con un grupo normal

Se realizó un análisis de dichas alteraciones extrahipocámpicas en un grupo de 17 controles sin epilepsia, de igual grupo

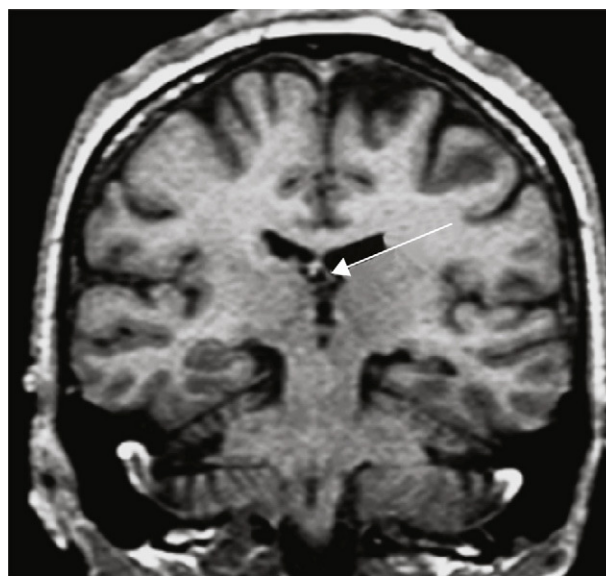


Figura 4 – Gradiente de eco 3D mostrando atrofia del pilar posterior del fórnix izquierdo en un paciente con EH izquierda.

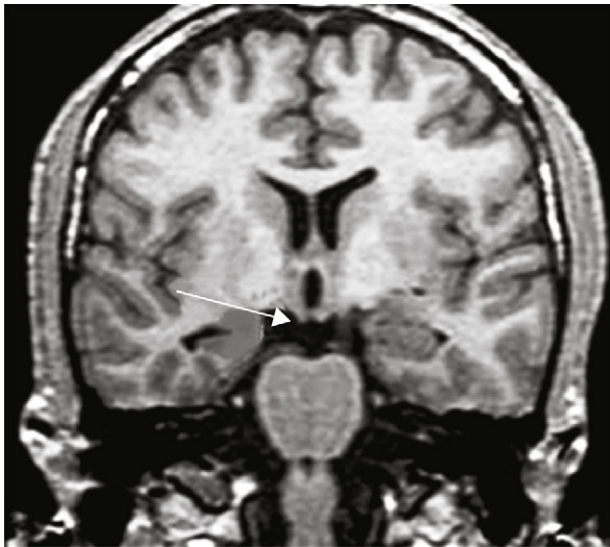


Figura 5 – Gradiente de eco 3D mostrando atrofia del cuerpo mamilar derecho en un paciente con EH derecha.

etario, a los cuales se les realizaron los cortes de IRM de alta resolución tal como se ha explicado párrafos más arriba.

Análisis de los datos

En un primer paso se procedió a establecer la frecuencia de cada una de estas alteraciones, comparadas con la población control sin epilepsia.

Posteriormente se analizaron las variables clínico-epidemiológicas como la edad, la edad de inicio de la epilepsia (EIE), el tiempo de evolución de la enfermedad (TEE), la historia de convulsiones febriles (CF), los antecedentes familiares de epilepsia (AFE), la historia de estatus, la generalización secundaria de las crisis y la respuesta al tratamiento farmacológico. Luego se correlacionaron con la presencia de cada una de las AEH descritas previamente.

Se utilizaron estadísticos descriptivos y se evaluó la presencia de asociación entre las variables dicotómicas mediante prueba de Chi cuadrado. La fuerza de asociación se estimó mediante razón de productos cruzados. Se estableció nivel de significación estadística en 0,05.

Resultados

Se incluyeron 54 enfermos portadores de ETM-EH diagnosticada a través de las IRM, que fueron clasificados en cada uno de los grupos. Solo 4 pacientes no mostraron AEH en las IRM. Es de notar que algunas de las características en las imágenes podían coexistir en un mismo paciente (tabla 1):

Grupo 1 (n = 18 [33%])

Mediana de edad: 33,5 años (rango: 21-60); mediana de EIE: 12,5 años (rango: 2-38); mediana de TEE: 19,5 años (rango: 4-58).

Tabla 1 – Distribución de los pacientes en relación con las variables analizadas

	CF	AFE	Estatus	Crisis EG	RD
Grupo 1	8 (44%)	4 (22,2%)	4 (22,2%)	9 (50%)	11 (61,1%)
Grupo 2	23 (52,2%)	8 (18,1%)	11 (25%)	28 (63,6%)	31 (70,4%)
Grupo 3	15 (51,7%)	3 (10,3%)	6 (20,6%)	19 (65,5%)	21 (72,4%)
Grupo 4	10 (43,4%)	2 (8%)	4 (17,3%)	15 (65,2%)	18 (78,2%)

AFE: antecedentes familiares de epilepsia; CF: convulsiones febriles; crisis EG: crisis evolucionando a generalizadas; RD: resistente a drogas.
* OR=9,9 (1,1-225); p=0,002.

Grupo 2 (n = 44 [81,4%])

Mediana de edad: 35,5 años (rango: 18-60); mediana de EIE: 12 años (rango: 0-40); mediana de TEE: 22,5 años (rango: 2-58).

Grupo 3 (n = 29 [53,7%])

Mediana de edad: 35 años (rango: 20-60); mediana de EIE: 13,5 años (rango: 1-33); mediana de TEE: 19 años (rango: 3-58).

Grupo 4 (n = 23 [42,5%])

Mediana de edad: 33 años (rango: 21-60); mediana de EIE: 14 años (rango: 2-40); mediana de TEE: 16 años (rango: 2-58).

Comparación con un grupo normal

Ningún control mostró ALT o APH. Tres controles mostraron APF ($p < 0,02$) y dos ACM ($p < 0,04$).

Al realizar el análisis estadístico entre las variables clínicas, en función de las alteraciones en las imágenes, se observó una asociación entre la presencia de CF y de APH, $OR=9,9$ (1,1 - 225) $p=0,002$. No hubo diferencias en el resto de las variables analizadas en cada grupo.

Discusión

Las estructuras anatómicas consideradas en el presente estudio, tales como el hipocampo, el fórnix, los cuerpos mamilares y la corteza entorrinal forman parte del sistema límbico, un circuito con activa participación en el mecanismo de las emociones¹⁵. Este circuito tiene una amplia red de conexión tanto entre las estructuras del circuito en sí, como con áreas relacionadas, como la corteza temporal lateral y ttempo-polar¹⁶.

En nuestra serie, al igual que en la de otros autores^{6-11,17,18}, se demostró una alta frecuencia de AEH en los pacientes con diagnóstico de ETM-EH. Estos hallazgos también fueron observados tiempo atrás en especímenes anatomopatológicos previo al advenimiento de las modernas técnicas quirúrgicas y de neuroimágenes¹⁹.

Muchas teorías han sido formuladas para tratar de explicar por qué ocurren alteraciones anatómicas que van más allá del hipocampo. Una primera hipótesis plantea que las crisis frecuentes llevan a un daño neuronal en estructuras conectadas al hipocampo. Algunos autores han observado, mediante

el uso de electrodos de profundidad colocados en las estructuras mesiales del lóbulo temporal de enfermos candidatos a cirugía, que la zona de inicio ictal (ZII), es decir, la zona donde realmente comienzan las crisis, podría estar ubicada tanto en el hipocampo en sí, como en la amígdala y/o la corteza entorrinal. Esto sería indicativo de que el sistema tóporo-límbico tiene múltiples potenciales generadores de crisis^{20,21}. Este hecho podría llevar a plantear la posibilidad de que la excesiva citotoxicidad producida por las frecuentes descargas originadas en la ZII puedan desarrollar efectos deletéreos en las áreas cercanas, con efectos finales desde el punto de vista anatómico y funcional^{8,22-24}.

Una segunda hipótesis plantea un mecanismo casi inverso al anterior, en el cual existiría un fenómeno de deaferentación de dichas estructuras interconectadas, demostrado a través de estudios de tractografía por resonancia magnética²⁵.

Una tercera hipótesis para tratar de explicar estos fenómenos plantea que alguna noxa, que inicialmente afecta al hipocampo, tiene la capacidad de provocar una pérdida neuronal en el mismo y también de causar un daño en el resto de las estructuras anatómicas que participan en la red de conexión²⁶.

Hasta la actualidad ninguna de estas tres hipótesis pudo ser demostrada de manera fehaciente, aunque lo más probable es que sea una combinación de estos tres mecanismos. Si hacemos un análisis desde un punto de vista evolutivo, los dos primeros hacen pensar en una probable progresión del daño; es decir, que a mayor tiempo de evolución de la enfermedad mayor será el grado de atrofia²⁷. Sin embargo, en nuestro trabajo el tiempo de evolución de la epilepsia no tuvo correlato con el trastorno anatómico observado, aunque sí confirmamos la alta frecuencia de las AEH, sugiriendo entonces no solo un compromiso anatómico sino también funcional.

La mayoría de las variables clínicas no se asociaron con el daño en alguna estructura extrahipocámpica en particular. Estos resultados son coincidentes con los de Moran et al., que no observaron asociación entre AEH con algunas variables como duración de la epilepsia, historia de convulsiones febriles o generalización de las crisis²⁶. En una serie de enfermos con ETM con EH, que fuera sometida a una lobectomía temporal anterior por una epilepsia refractaria, Burneo et al. tampoco encontraron diferencias clínicas entre los pacientes que tenían APF versus los que no la tenían⁸.

En relación con el compromiso de la corteza lateral, éste podría ser explicado por las redes neuronales que se forman entre la corteza y el hipocampo^{26,27}. Moran et al.²⁶ encontraron disminución en el volumen de la corteza lateral, predominando en el giro temporal superior pero, como se comentó previamente, este hallazgo no tuvo implicación clínica alguna.

En nuestra serie, a diferencia de la de otros autores, se observó que los pacientes con APH tenían una mayor frecuencia de CF. Los pacientes con el síndrome de ETM con EH tienen mayor incidencia de convulsiones febriles^{1,3}. Si bien esta asociación ha sido bien documentada en estudios retrospectivos, no se ha podido establecer una relación fisiopatológica entre una y otra. Algunos autores proponen que la CF actuaría sobre un hipocampo previamente dañado y que, más tarde, se desarrollaría la EH²⁸⁻³¹.

El análisis que podríamos realizar para explicar esta asociación entre CF, EH y APH sería que un enfermo

con una alteración anatómica previa, tal vez determinada genéticamente (APH), tenga predisposición a desarrollar CF complicadas y llevar luego al desarrollo de ETM con EH. Fernández et al.³² han observado alteraciones anatómicas en el hipocampo de familias con convulsiones febriles que subsecuentemente desarrollaron EH, sustentando esta hipótesis. Esto podría modificar la aproximación terapéutica de los pacientes con CF prolongadas, enfocado más al uso de fármacos antiepilépticos pero con un fin más «neuroprotector»^{33,34}.

Otra hipótesis a considerar es que la CF provocaría un daño focalizado específicamente en el hipocampo y giro parahipocámpico, con mayor frecuencia que en el resto de las áreas analizadas. En esta línea, Cendes et al.³⁵ y Kuks et al.³⁶ han demostrado un compromiso más severo de pérdida neuronal en los pacientes con CF y EH, pero no han analizado específicamente las alteraciones en el giro parahipocámpico.

En conclusión, nuestro trabajo concuerda con la mayoría de los autores en demostrar que en el síndrome de ETM-EH hay una extensión del daño que excede al hipocampo, lo que sería indicativo de compromiso de la red de interconexión más que de una lesión en una estructura anatómica en particular.

La presencia de un mayor número de enfermos con APH plantea un área de investigación interesante acerca de la fisiopatología de la EH en este grupo en particular.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wieser H. ILAE Commission on Neurosurgery of Epilepsy. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*. 2004;45:695-714.
2. Kuzniecky RI, Bilir E, Gilliam F, Faught E, Palmer C, Morawetz R, et al. Multimodality MRI in mesial temporal sclerosis: relative sensitivity and specificity. *Neurology*. 1997;49:774-8.
3. Consalvo D, Giobellina R, Silva W, Rugilo C, Saidon P, Schuster G, et al. Mesial temporal sclerosis syndrome in adult patients. *Medicina (B Aires)*. 2000;60:165-9.
4. Wieser HG, Engel Jr J, Williamson PD, Babb TL, Gloor P. Surgically remediable temporal lobe syndromes. En: Engel Jr J, editor. *Surgical treatment of the epilepsies*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1993. p. 49-63.
5. Engel J. Surgery for seizures. *N Engl J Med*. 1996;334:647-52.
6. Bertram EH, Scott C. The pathological substrate of limbic epilepsy: neuronal loss in the medial dorsal thalamic nucleus as the consistent change. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 6:S3-8.
7. Bonilha L, Kobayashi E, Rorden C, Cendes F, Li LM. Medial temporal lobe atrophy in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:1627-30.
8. Burneo JG, Bilir E, Faught E, Morawetz R, Knowlton R, Martin R, et al. Significance of fornix atrophy in temporal lobe epilepsy surgery outcome. *Arch Neurol*. 2003;60:1238-42.
9. Kim JH, Tien RD, Felsberg GJ, Osumi AK, Lee N. Clinical significance of asymmetry of the fornix and mamillary body on MR in hippocampal sclerosis. *AJNR*. 1995;16:509-15.
10. Kuzniecky R, Bilir E, Gilliam F, Faught E, Martin R, Hugg J. Quantitative MRI in temporal lobe epilepsy. Evidence for fornix atrophy. *Neurology*. 1999;53:496-501.

11. Bernasconi N, Bernasconi A, Caramanos Z, Antel SB, Andermann F, Arnold DL. Mesial temporal damage in temporal lobe epilepsy: a volumetric MRI study of the hippocampus, amygdala and parahippocampal region. *Brain*. 2003;126(pt 2):462-9.
12. Sisodiya SM, Moran N, Free SL, Kitchen ND, Stevens JM, Harkness WF, et al. Correlation of widespread preoperative magnetic resonance imaging changes with unsuccessful surgery for hippocampal sclerosis. *Ann Neurol*. 1997;41:490-6.
13. Oikawa H, Sasaki M, Tamakawa Y, Kamei A. The circuit of Papez in mesial temporal sclerosis: MRI. *Neuroradiology*. 2001;43:205-10.
14. Grupo de neuroimágenes de la Sociedad Neurológica Argentina. Protocolo sugerido para el estudio de los pacientes con diagnóstico presuntivo de epilepsia. *Rev Neurol Arg*. 1997;22:26-7.
15. Papez J. A proposed mechanism of emotion. *Arch Neurol Psychiatry*. 1937;38:725-43.
16. Bartolomei F, Wendling F, Bellanger JJ, Regis J, Chauvel P. Neural networks involving the medial temporal structures in temporal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol*. 2001;112:1746-60.
17. Bonilha L, Elm JJ, Edwards JC, Morgan PS, Hicks C, Lozar C, et al. How common is brain atrophy in patients with medial temporal lobe epilepsy? *Epilepsia*. 2010;51:1774-9.
18. Riederer F, Lanzenberger R, Kaya M, Prayer D, Serles W, Baumgartner C. Network atrophy in temporal lobe epilepsy: a voxel-based morphometry study. *Neurology*. 2008;71:419-25.
19. Margerison JH, Corsellis JA. Epilepsy and the temporal lobes. A clinical, electroencephalographic and neuropathological study of the brain in epilepsy, with particular reference to the temporal lobes. *Brain*. 1966;89:499-530.
20. Wennberg R, Arruda F, Quesney LF, Olivier A. Preeminence of extrahippocampal structures in the generation of mesial temporal seizures: evidence from human depth electrode recordings. *Epilepsia*. 2002;43:716-26.
21. Spencer SS, Spencer DD. Entorhinal-hippocampal interactions in medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 1994;35:721-7.
22. Diehl B, Najm I, LaPresto E, Prayson R, Ruggieri P, Mohamed A, et al. Temporal lobe volumes in patients with hippocampal sclerosis with or without cortical dysplasia. *Neurology*. 2004;62:1729-35.
23. Vermathen P, Laxer K, Schuff N, Matson GB, Weiner MW. Evidence of neuronal injury outside the medial temporal lobe in temporal lobe epilepsy: N-Acetylaspartate concentration reductions detected with multisection proton MR spectroscopic imaging. Initial experience. *Radiology*. 2003;226:195-202.
24. Mueller SG, Suhy J, Laxer KD, Flenniken DL, Axelrad J, Capizzano AA, et al. Reduced extrahippocampal NAA in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2002;43:1210-6.
25. Bonilha L, Edwards JC, Kinsman SL, Morgan PS, Fridriksson J, Rorden C, et al. Extrahippocampal gray matter loss and hippocampal deafferentation in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51:519-28.
26. Moran NF, Lemieux L, Kitchen ND, Fish DR, Shorvon SD. Extrahippocampal temporal lobe atrophy in temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis. *Brain*. 2001;124(pt 1):167-75.
27. Bonilha L, Rorden C, Appenzeller S, Coan AC, Cendes F, Li LM. Gray matter atrophy associated with duration of temporal lobe epilepsy. *Neuroimage*. 2006;32:1070-9.
28. Grünewald RA, Farrow T, Vaughan P, Rittley CD, Mundy J. A magnetic resonance study of complicated early childhood convulsion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71:638-42.
29. Scott RC, Gadian DG, King MD, Chong WK, Cox TC, Neville BG, et al. Magnetic resonance imaging findings within 5 days of status epilepticus in childhood. *Brain*. 2002;125(pt 9):1951-9.
30. Scott RC, King MD, Gadian DG, Neville BG, Connelly A. Hippocampal abnormalities after prolonged febrile convulsion: a longitudinal MRI study. *Brain*. 2003;126(pt 11):2551-7.
31. Sokol DK, Demyer WE, Edwards-Brown M, Sanders S, Garg B. From swelling to sclerosis: acute change in mesial hippocampus after prolonged febrile seizure. *Seizure*. 2003;12:237-40.
32. Fernandez G, Effenberger O, Vinz B, Steinlein O, Elger CE, Dohring W, et al. Hippocampal malformation as a cause of familial febrile convulsions and subsequent hippocampal sclerosis. *Neurology*. 1998;50:909-17.
33. Scantlebury MH, Heida JG. Febrile seizures and temporal lobe epileptogenesis. *Epilepsy Res*. 2010;89:27-33.
34. Lux AL. Treatment of febrile seizures: historical perspective, current opinions, and potential future directions. *Brain Dev*. 2010;32:42-50.
35. Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Gloor P, Evans A, Jones-Gotman M, et al. Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial structures, and temporal lobe epilepsy: an MRI volumetric study. *Neurology*. 1993;43:1083-7.
36. Kuks JB, Cook MJ, Fish DR, Stevens JM, Shorvon SD. Hippocampal sclerosis in epilepsy and childhood febrile seizures. *Lancet*. 1993;342:1391-4.