



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

ANA CATARINA BRANQUINHO BRÁS

***CORRELAÇÃO ENTRE LOCALIZAÇÃO
ANATÓMICA E ATIVIDADE EPILEPTOGENICA:
COMPARAÇÃO ENTRE EPILEPSIAS FOCAIS POR
TUMORES BENIGNOS E DISPLASIAS CORTICAIS
FOCAIS***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE NEUROLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
DOUTOR FRANCISCO JOSÉ SALES ALMEIDA INÁCIO
PROFESSORA DOUTORA MARIA ISABEL JACINTO SANTANA**

MARÇO 2013

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Mestrado Integrado em Medicina

Correlação entre Localização Anatômica e Atividade Epileptogénica: Comparação entre epilepsias focais por Tumores Benignos e Displasias Corticais Focais



Artigo Científico

Ana Catarina Branquinho Brás¹

¹ Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
Azinhaga de Santa Comba, Celas
3000-548 Coimbra, PORTUGAL

E-mail do autor: acatbras4@hotmail.com

Índice

Resumo.....	1
Abstract	3
Introdução.....	5
Materiais e Métodos	8
Resultados	10
Primeiro Grupo – Tumores SNC de Baixo Grau I.....	10
Segundo Grupo – Displasia Cortical Focal.....	13
Comparação entre os dois grupos	16
Discussão.....	18
Primeiro Grupo – Tumores SNC de Baixo Grau I.....	18
Segundo Grupo – Displasia Cortical Focal.....	20
Comparação entre os dois Grupos	21
Agradecimentos.....	27
Bibliografia.....	28

Resumo

Introdução

Neste trabalho, procurámos determinar a localização da zona epileptogénica tendo por base duas populações distintas mas homogéneas de doentes - tumores de baixo grau e displasia cortical focal - tentando estabelecer uma correlação entre as áreas lesionais, as áreas de atividade paroxística interictais (áreas “irritativas”) e as zonas de início de atividade ictal. Sendo assim, tentámos compreender se a concordância/discrepância entre a atividade ictal/interictal é dependente da topografia ou da etiologia da lesão. Posteriormente avaliámos a relação da dispersão da atividade interictal com determinados indicadores clínicos de gravidade associados à epilepsia.

Métodos

Selecionámos 15 doentes com tumores de baixo grau e 13 doentes com displasia cortical focal. Todos os doentes apresentavam lesão focal única documentada por RMN 1,5T e todos foram submetidos a monitorização Vídeo-EEG.

Categorizámos os doentes consoante a localização da lesão (frontal, temporal, central ou parieto-occipital). De seguida, para cada doente medimos a atividade ictal e interictal nos elétrodos e fizemos uma divisão cerebral em cinco regiões (frontal, temporal, central, parieto-occipital e contralateral à lesão) consoante a distribuição e percentagem de atividade registada pelos elétrodos.

Por último, comparámos a localização das atividades interictal, ictal e sua concordância com a localização da lesão.

Resultados

Os doentes com tumores de baixo grau na região temporal tinham um padrão de atividade ictal maioritariamente localizado na área lesional. Já nos doentes com displasia cortical focal temporal o padrão da atividade interictal foi o mais localizado na área lesional.

Estas diferenças entre o padrão de distribuição da atividade ictal/interictal para a região temporal poderão resultar da etiologia da lesão.

Os doentes com displasia cortical focal frontal apresentaram um padrão discordante entre a atividade ictal e interictal, exceto quando o padrão interictal era constituído por surtos repetitivos. Não foi possível comparar este grupo de doentes com o grupo dos tumores benignos dadas as dimensões da amostra.

Para as restantes regiões cerebrais, independentemente do tipo de lesão, tanto a atividade ictal como interictal foram registadas predominantemente fora da região lesional.

Por outro lado, verificámos que a dispersão da atividade interictal parece influenciar dois dos indicadores de gravidade clínica da epilepsia avaliados: co-morbilidades psiquiátricas e frequência de crises (apenas nos doentes com displasia cortical focal).

Conclusão

A realização deste estudo permitiu-nos concluir que a importância relativa das medidas de localização da área epileptogénica (atividade de início ictal, atividade interictal e área lesional) varia consoante a etiologia da lesão (nomeadamente para a região temporal) e topografia da lesão (nomeadamente para as regiões parieto-occipital e central).

Palavras-chave

Displasia Cortical Focal; Tumor SNC de baixo grau; Atividade Interictal; Atividade Ictal; Dispersão da atividade interictal.

Abstract

Purpose

With this work, we have tried to determine and identify the location of the epileptogenic zone within two distinct but homogeneous groups of patients – low-grade tumours and focal cortical dysplasia – trying to establish a correlation among the lesion topography and the interictal and the initial ictal activity areas. This way, we have tried to understand whether the congruence/discrepancy between the ictal/interictal activities depends on the topography or on the aetiology of the lesion. Finally, we have evaluated the relation between the dispersal of the interictal activity and some of the clinical criteria used to rate epilepsy severity.

Methods

We have selected 15 patients presenting a low-grade tumour, and 13 patients presenting focal cortical dysplasia. All of them performed a 1.5 MRI scan, confirming a single focal lesion, and were also submitted to a long term video-EEG monitoring.

After we have categorized the patients based on the location of their lesions (frontal, temporal, central or parieto-occipital), we have quantified the ictal and interictal activity and made a brain distinction into five different areas (frontal, temporal, central, parieto-occipital and contralateral to the lesion), according to the distribution and percentage of activity recorded by the scalp electrodes.

Lastly, we have compared the location of the interictal and ictal activities in accordance with the location of the lesion.

Key findings

Patients with temporal low-grade tumour showed an ictal activity pattern mostly located in the lesion area. Conversely, patients with temporal focal cortical dysplasia showed that most the interictal activity was located within the lesion area.

These differences, with respect to the temporal area, might be justified by the aetiology of the lesion.

On the other hand, patients with frontal focal cortical dysplasia showed a non-concordant pattern between the ictal and interictal activity, except when the interictal one was constituted by a repetitive spiking pattern. It was not possible to compare this group with the benign tumour's group, due to the reduced sample size.

For every patient with lesions placed outside the frontal and temporal lobes, the ictal and interictal activity were mostly located outside of the lesion area, regardless the type of lesion.

Lastly, we were able to demonstrate that the interictal activity dispersion correlated only with two of the different used clinical epilepsy severity criteria, named: psychiatric comorbidities and seizure frequency (this one applying only to focal cortical dysplasia patients).

Significance

From this study, one can conclude that the relative significance of the measures to locate the epileptogenic area (initial ictal activity, interictal activity and lesion area) vary according to the lesion's aetiology (in particular when considering the temporal lobe) and the lesion's topography (particularly when referring to the parieto-occipital and central areas).

Keywords

Focal Cortical Dysplasia; Low-grade Tumour; Interictal Activity; Ictal Activity; Interictal Activity Dispersal.

Introdução

Os tumores do SNC de baixo grau e a displasia cortical focal são entidades relacionadas com o desenvolvimento de epilepsia, particularmente de epilepsia refratária ao tratamento farmacológico.

As displasias corticais focais fazem parte de um vasto grupo designado de malformações do desenvolvimento cortical e foram inicialmente identificadas e descritas por Taylor [1]. A demonstração de que existe uma epileptogénese intrínseca no tecido displásico associada a circuitos inibitórios, segundo Palmini [2], foi reconhecida, sendo que esta está na base da maioria dos processos que levam a epilepsia refratária à medicação.

O mecanismo de epileptogénese subjacente à displasia cortical focal é ainda desconhecido, no entanto, uma hipótese assenta no princípio de que uma desorganização neuronal pode levar ao aparecimento de sinapses modificadas, como atesta Bartolomei [3].

Mais recentemente, foram propostas modificações subjacentes ao processo de desenvolvimento cortical como, por exemplo, alterações nos recetores dos neurotransmissores, na conectividade sináptica anormal devido a transformações citoarquitetoriais, no desarranjo laminar cortical, nas vias de diferenciação celular e anormalidades na migração e proliferação celular, resultando numa modificação do número de células desejadas para uma determinada área cortical, como refere Crino [4].

Os tumores do SNC de baixo grau que constituem a nossa amostra (maioritariamente gangliogliomas e DNET¹, meningioangiomas, e glioma angiocêntrico), correspondem a tumores de grau I da classificação da Organização Mundial de Saúde de 2007, segundo Louis [5] e Muroi [6].

¹ DNET- Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumor

Conforme referem Morris [7], Prayson [8] e Ruban [9], o tumor do SNC de baixo grau mais frequente é o ganglioglioma e o de melhor prognóstico pós-cirurgia é o DNET. No cômputo geral, os tumores de baixo grau são classificados como sendo de bom prognóstico, conforme afirma Muroi [6], nomeadamente aqueles cuja primeira manifestação clínica é a epilepsia, como conclui Smith [10].

Tal como as displasias corticais focais, os mecanismos de epileptogénese associados aos tumores de baixo grau não estão claramente identificados, no entanto, Bartolomei [3] propõe os seguintes: irritação cortical por efeito de massa, disrupção do circuito neuronal e glial, diminuição da concentração dos neurotransmissores inibitórios e aumento da hiperexcitabilidade em torno da lesão tumoral.

A RMN, que é considerada o gold-standard para avaliar a localização da lesão nos doentes com epilepsia, referida por Brainer-Lima [11], permite distinguir as duas causas principais de epilepsia refratária à medicação: displasia cortical focal de Taylor [1] e tumores de baixo grau, nomeadamente ganglioglioma e DNET, Bronen [12].

O objetivo do clínico é detetar uma lesão cerebral o mais precocemente possível para que se possa realizar cirurgia com o intuito de se conseguir não só a sua excisão como também da área envolvente atribuída aos fenómenos epileptogénicos, como defende Khan [13], e daí a relevância de se fazer uma correlação entre a área epileptogénica e a anormalidade detetada por RMN, dado que, e em conformidade com Krsek [14], a completa remoção cirúrgica constitui o fator de prognóstico mais relevante. Esta situação é válida tanto para os tumores de baixo grau, como para as áreas displásicas corticais focais.

Portanto, é de extrema relevância definir a área epileptogénica que, segundo Alarcon [15], engloba a área lesional, a área irritativa (onde se gera a atividade interictal) e a área de início ictal (onde se gera a atividade ictal), se identificada. A área irritativa encontra-se na área perilesional, no caso dos tumores de baixo grau, mas o tamanho dessa área é variável, como refere

Morris [7], no entanto, como afirma Palmiini [2] para as displasias corticais, a lesão apresenta propriedades epileptogénicas intrínsecas, podendo gerar atividade interictal. Realmente Foldvary [16] e Guerrini [17] referem que a área irritativa que produz a atividade interictal e a propagação da atividade ictal possuem geralmente uma distribuição geograficamente maior, em comparação com a área de início ictal. No entanto, Alarcon [18] salienta que pode acontecer que a atividade interictal paroxística seja reportada a zonas cerebrais onde não se regista atividade ictal.

É de considerar que a atividade interictal reproduz melhor a localização cerebral da zona de epileptogénese, podendo inferir-se que, nas conclusões de Remi [19], quando se deteta a atividade ictal pelos elétrodos de superfície do EEG, esta já se propagou de forma a camuflar o ponto inicial de atividade ictal no EEG.

Os estudos realizados por Remi [19] e Foldvary [16] abordam apenas doentes submetidos a cirurgia, englobando todos os tipos de lesões passíveis de apresentarem, como manifestação principal, epilepsia refratária à medicação.

No presente artigo, avaliam-se apenas doentes com duas populações distintas mas homogéneas de doentes: displasia cortical focal e tumores de baixo grau (independentemente de terem sido submetidos a cirurgia).

Tendo como objetivo determinar a zona epileptogénica, procura-se estabelecer uma correlação entre as áreas lesionais, as áreas de atividade paroxística interictais (áreas “irritativas”) e as áreas de atividade ictal inicial. Com base na concordância/discrepância entre a atividade de início ictal/interictal pretende-se compreender se esta é dependente da topografia ou da etiologia da lesão. Neste artigo, procura-se ainda determinar se existe alguma relação entre o grau de dispersão da atividade interictal com determinados indicadores clínicos de gravidade associados à epilepsia, nomeadamente co-morbilidades psiquiátricas e cognitivas.

Materiais e Métodos

Selecionámos 15 doentes com tumores SNC de baixo grau (maioritariamente DNET e gangliogliomas) e 13 doentes com displasia cortical focal do serviço de Neurologia II/ Unidade de Monitorização de Epilepsia e Sono dos Hospitais da Universidade de Coimbra que cumpriam os seguintes critérios de inclusão:

- a) Epilepsia refratária à medicação;
- b) Lesão focal única localizada a uma região documentada por RMN 1,5T;
- c) Registo de atividade paroxística interictal durante um período máximo de 3 horas (englobando vigília e sono);
- d) Registo de 3 crises com vídeo-EEG.

Os processos dos 28 doentes foram revistos no sentido de determinar a idade de início e duração das crises epileptogénicas, antecedentes pessoais (nomeadamente presença de alterações psiquiátricas, cognitivas e cerebrais associadas ao período pré-natal e peri-natal) e familiares de interesse, tipos de crises e frequência das mesmas, presença ou ausência de aura e medicação prescrita para controlo da epilepsia.

Todos os doentes no presente estudo efetuaram RMN 1,5 Tesla, obtendo-se imagens intermédias spin-eco axiais, coronais e T2 weighted (espessura de corte: 5-7 mm), imagens sagitais T1 weighted (espessura do corte: 4-7 mm) e imagens coronais T1 weighted com spin-eco ou IR (espessura do corte: 4-7 mm) perpendiculares ao maior eixo temporal, com sequência FLAIR e aquisição 3D. Os doentes com lesão focal única localizada numa única região cerebral foram selecionados, tendo sido excluídos todos os doentes com outras anomalias cerebrais identificadas. À semelhança do estudo de Remi [19], consoante a localização da lesão baseada na RMN, os doentes foram categorizados segundo 4 regiões: frontal, temporal, central e parieto-occipital.

Todos os doentes foram submetidos durante 5 a 7 dias a monitorização vídeo-EEG contínua por equipamento de EEG computadorizado (Micromed®), e de acordo com o Sistema Internacional 10-10 e 10-20 (nalguns casos) para a colocação dos eléctrodos.

Procedemos à análise de 3 horas de registo interictal (englobando tanto vigília como sono) e também analisámos a atividade ictal através do estudo de 3 crises, durante os 5 primeiros segundos de registo ictal.

Como tal, partindo do Sistema 10-10, para cada doente medimos a atividade ictal e interictal nos eléctrodos e fizemos uma divisão cerebral em 5 regiões (frontal, temporal, central, parieto-occipital e contralateral à lesão) consoante a distribuição e percentagem de atividade registada pelos eléctrodos.

Comparámos a localização das atividades interictal, ictal e sua concordância com a localização da lesão – no grupo dos tumores de baixo grau, no grupo das displasias corticais focais e abordámos as principais diferenças entre os dois grupos.

Avaliámos a relação entre o grau de dispersão da atividade interictal e os seguintes indicadores de gravidade clínica de epilepsia - duração da epilepsia, tipo de crises, frequência das crises e presença de co-morbilidades.

O tratamento dos dados foi realizado utilizando o programa IBM SPSS Statistics 19 e Microsoft Excel 2010. A subdivisão em classes percentuais da atividade ictal e interictal pelas diferentes zonas cerebrais envolvidas foi baseada na subdivisão efetuada por Remi [19].

Dado o tamanho reduzido dos dois grupos envolvidos (tumores de baixo grau e displasias corticais focais) procedeu-se apenas a uma análise comparativa entre as diferentes variáveis sem recurso a ferramentas estatísticas.

Resultados

Nesta investigação, foram abordados dois grupos diferentes respeitando os critérios de inclusão anteriormente descritos: o primeiro grupo, constituído por 15 doentes com tumores de baixo grau I (maioritariamente DNET/gangliogliomas), sendo que o segundo grupo, com 13 doentes, diz respeito aos que possuem displasia cortical focal.

Primeiro Grupo – Tumores SNC de Baixo Grau I

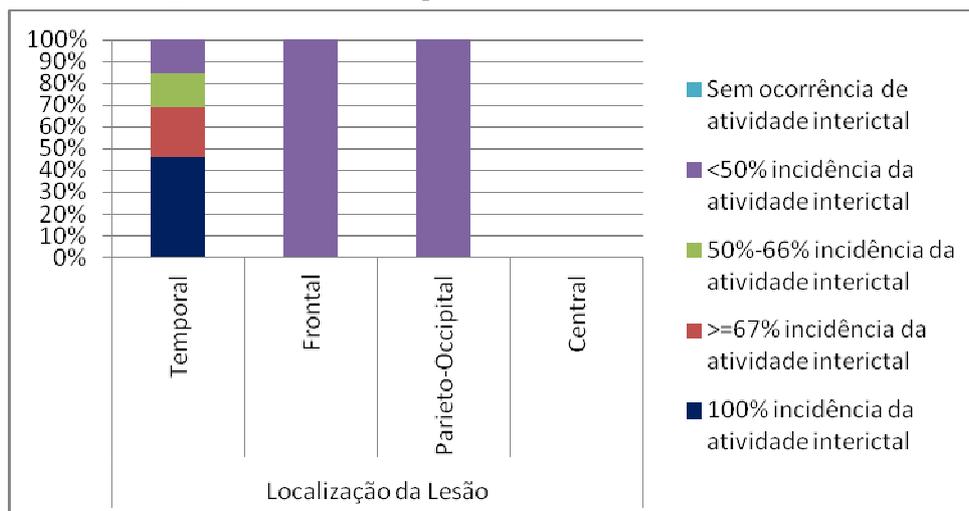
Este grupo engloba 4 tipos de tumores de baixo grau, em que 7 doentes têm gangliogliomas, 1 com glioma angiocêntrico, 1 com meningioangiomatose, 2 possuem DNET e 4 doentes têm lesão indistinguível entre ganglioglioma/DNET; no entanto, estes doentes são abordados em conjunto como um único grupo.

Os doentes foram divididos consoante a localização da lesão: 13 com lesão temporal, 1 com lesão parieto-occipital, 1 com lesão frontal e nenhum doente se apresentou com lesão localizada a nível central.

A idade média dos doentes, à data da investigação, era de 34,7 anos (mínimo 17 anos e máximo 63 anos), e a média de idade de aparecimento da epilepsia neste grupo de doentes era de 14,1 anos (mínimo 2 anos e máximo 28 anos).

Para descrever a atividade interictal, é apresentada a Tabela 1 e a Figura 1 que relacionam a localização da lesão documentada por RMN com a percentagem de atividade interictal subdividida em classes.

Comparação da localização da lesão com a respectiva atividade interictal subdividida em classes (Fig. 1)



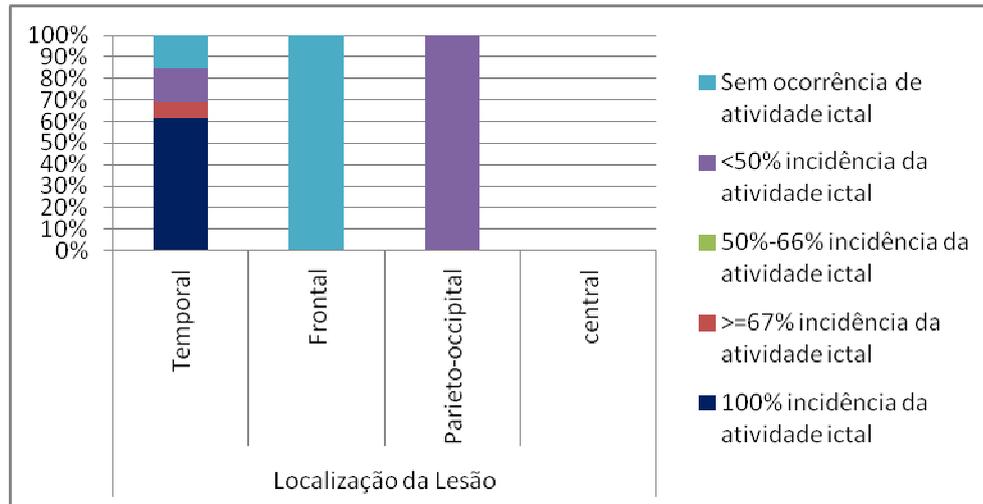
Distribuição da atividade epileptiforme interictal em relação com a localização da lesão * (Tabela 1)

	Localização da Lesão			
	Temporal (n=13)	Frontal (n=1)	Parieto-occipital (n=1)	Central (n=0)
100% de incidência de atividade interictal na zona lesional	6 (46,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
>67% de incidência de atividade interictal na zona lesional	3 (23,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Localização 2ª da atividade interictal	Contralateral (n=1); parieto-occipital (n=1); frontal (n=1)	-	-	-
50-66% de incidência de atividade interictal na zona lesional	2 (15,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Localização 2ª da atividade interictal	Contralateral (n=1); frontal/parieto-occipital/central (n=1)	-	-	-
<50% de incidência de atividade interictal na zona lesional	2 (15,4)	1 (100)	1 (100)	0 (0)
Localização da maioria da atividade interictal	Contralateral (n=1); frontal/central (n=1)	Contralateral (n=1)	Temporal (n=1)	-
Localização 2ª da atividade interictal	-	Temporal/central (n=1)	-	-
Sem incidência de atividade interictal na zona lesional	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

*Apresentado o número de indivíduos pertencentes a cada categoria. Valores são dados na forma n (%).

Para evidenciar a atividade ictal, é apresentada a Figura 2 e a Tabela 2 que relacionam a localização da lesão com a percentagem de atividade ictal subdividida em classes.

Comparação da localização da lesão com a respectiva atividade ictal subdividida em classes (Fig. 2)



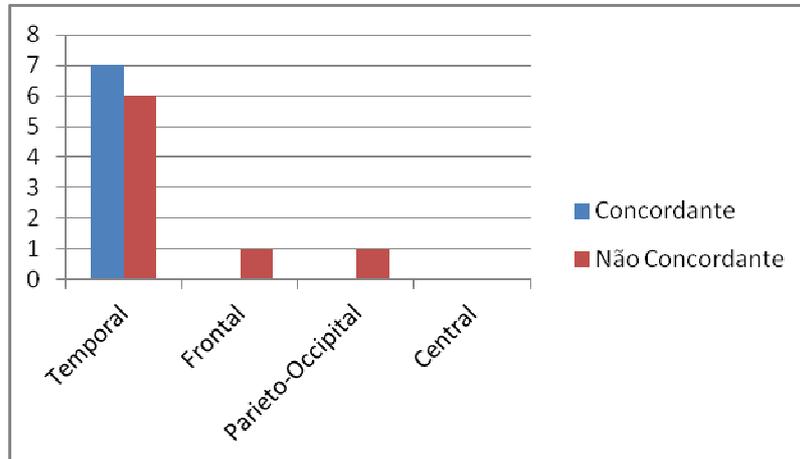
Distribuição da atividade epileptiforme ictal em relação à localização da lesão * (Tabela 2)

	Localização da Lesão			
	Temporal (n=13)	Frontal (n=1)	Parieto-occipital (n=1)	Central (n=0)
100% de incidência de atividade ictal na zona lesional	8 (61,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
>67% de incidência de atividade ictal na zona lesional	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Localização 2ª da atividade ictal	Parieto-occipital (n=1)	-	-	-
50-66% de incidência de atividade ictal na zona lesional	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Localização 2ª da atividade ictal	-	-	-	-
<50% de incidência de atividade ictal na zona lesional	2 (15,4)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Localização da maioria da atividade ictal	Contralateral/Frontal/Central (n=1); frontal/central (n=1)	-	Temporal/Central (n=1)	-
Localização 2ª da atividade ictal	-	-	-	-
Sem incidência de atividade ictal na zona lesional	2 (15,4)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Localização da maioria da atividade ictal	Central (n=1); Contralateral (n=1)	Central (n=1)	-	-
Localização 2ª da atividade ictal	-	Parieto-occipital/Contralateral (n=1)	-	-

*Apresentado o número de indivíduos pertencentes a cada categoria. Valores são dados na forma n (%).

A figura 3 indica os doentes em que a atividade ictal e interictal foi concordante com a localização da lesão.

Concordância da incidência da atividade ictal e interictal de acordo com a localização da lesão (Fig. 3)



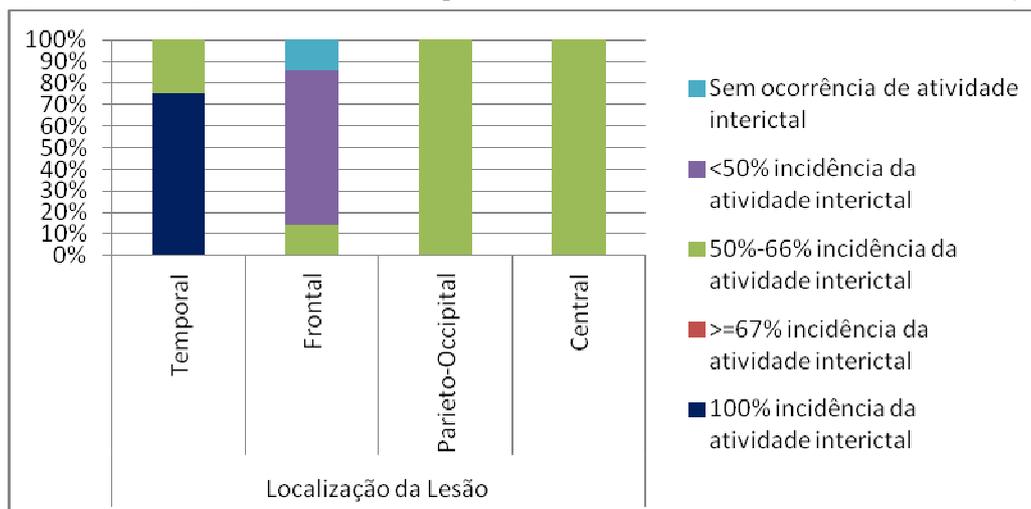
Segundo Grupo – Displasia Cortical Focal

O segundo grupo diz respeito ao grupo com displasia cortical focal sendo constituído por 13 doentes. Tendo por base a mesma metodologia, os doentes foram divididos segundo a localização da lesão: 4 com lesão temporal, 7 com lesão frontal, 1 com lesão central e outro com lesão parieto-occipital.

A idade média dos doentes inseridos neste grupo é de 30 anos (mínimo 13 e máximo 39 anos) e a idade média de aparecimento de epilepsia é de 12,6 (mínimo 1 e máximo 35 anos).

Para discutir a atividade interictal para a displasia cortical focal são apresentadas a Figura 4 e a Tabela 3 que confrontam a localização da lesão documentada por RMN com a percentagem de atividade interictal subdividida em classes.

Comparação da localização da lesão com a respectiva atividade interictal subdividida em classes (Fig. 4)



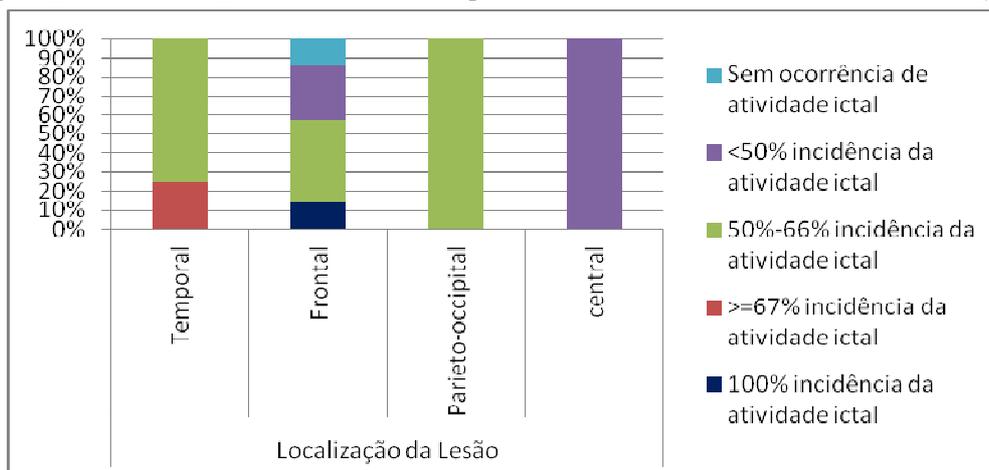
Distribuição da atividade epileptiforme interictal em relação à localização da lesão * (Tabela 3)

	Localização da Lesão			
	Temporal (n=4)	Frontal (n=7)	Parieto-occipital (n=1)	Central (n=1)
100% de incidência de atividade interictal na zona lesional	3 (75)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
>67% de incidência de atividade interictal na zona lesional	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Localização 2ª da atividade interictal	-	-	-	-
50-66% de incidência de atividade interictal na zona lesional	1 (25)	1 (14)	1 (100)	1 (100)
Localização 2ª da atividade interictal	Parieto-Occipital (n=1)	Central (n=1)	Contralateral (n=1)	Parieto-Occipital (n=1)
<50% de incidência de atividade interictal na zona lesional	0 (0)	5 (72)	0 (0)	0 (0)
Localização da maioria da atividade interictal	-	Contralateral (n=1); Central (n=2); Temporal (n=1); Temporal/Contralateral(n=1)	-	-
Sem incidência de atividade interictal na zona lesional	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)
Localização da maioria da atividade interictal	-	Parieto-Occipital/Central (n=1)	-	-

*Apresentado o número de indivíduos pertencentes a cada categoria. Valores são dados na forma n (%).

Para constatar a atividade ictal, são apresentadas a Figura 5 e a Tabela 4 que correlacionam a localização da lesão documentada por RMN com a percentagem de atividade ictal subdividida em classes.

Comparação da localização da lesão com a respectiva atividade ictal subdividida em classes (Fig. 5)



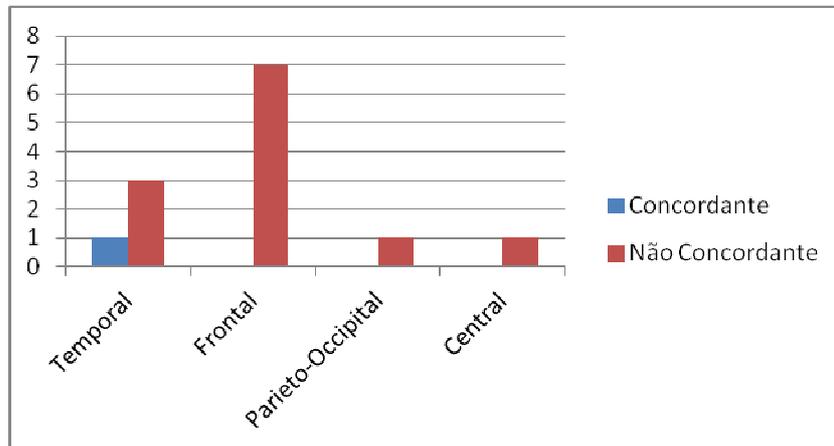
Distribuição da atividade epileptiforme ictal em relação à localização da lesão * (Tabela 4)

	Localização da Lesão			
	Temporal (n=4)	Frontal (n=7)	Parieto-Occipital (n=1)	Central (n=1)
100% de incidência de atividade ictal na zona lesional	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)
>67% de incidência de atividade ictal na zona lesional	1 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Localização 2ª da atividade ictal	Parieto-occipital (n=1)	-	-	-
50-66% de incidência de atividade ictal na zona lesional	3 (75)	3 (43)	1 (100)	0 (0)
Localização 2ª da atividade ictal	Parieto-occipital/Central (n=1); Parieto-Occipital (n=1); Frontal (n=1)	Contralateral (n=1); Temporal (n=1); Central (n=1)	Contralateral (n=1)	-
<50% de incidência de atividade ictal na zona lesional	0 (0)	2 (29)	0 (0)	1 (100)
Localização da maioria da atividade ictal	-	Central (n=1); Temporal (n=1)	-	Frontal/Parieto-Occipital (n=1)
Sem incidência de atividade ictal na zona lesional	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)
Localização da maioria da atividade ictal	-	Temporal (n=1)	-	-
Localização 2ª da atividade ictal	-	Parieto-occipital/Central (n=1)	-	-

*Apresentado o número de indivíduos pertencentes a cada categoria. Valores são dados na forma n (%).

A Figura 6 indica os doentes em que a atividade ictal e interictal foi concordante com a localização da lesão.

Concordância da incidência da atividade ictal e interictal com a localização da lesão (Fig. 6)



Comparação entre os dois grupos

As tabelas seguintes mostram a distribuição dos indivíduos de acordo com o grau de dispersão da atividade interictal e determinados indicadores de gravidade clínica associados à epilepsia: duração da epilepsia (Tabela 5), frequência das crises (Tabela 6) e presença de comorbilidades – Foro Psiquiátrico (Tabela 7) e Cognitivo (Tabela 8).

Distribuição dos indivíduos segundo a dispersão da atividade interictal e duração da Epilepsia (Tabela 5)

		Duração da Epilepsia			
		Displasia Cortical		Tumores Benignos	
		<20 anos	>= 20 anos	<20 anos	>= 20 anos
Dispersão da atividade interictal	Sem Dispersão	3	0	7	2
	Com Dispersão	5	5	2	4

Distribuição dos indivíduos segundo a dispersão da atividade interictal e frequência das crises (Tabela 6)

		Frequência das Crises					
		Displasia Cortical		Tumores Benignos			
		>10/mês	Diárias	<5/mês	>= 5/mês	>10/mês	Diárias
Dispersão da atividade interictal	Sem Dispersão	1	2	3	2	3	1
	Com Dispersão	2	8	2	1	2	1

Distribuição dos indivíduos segundo a dispersão da atividade interictal e patologia psiquiátrica (Tabela 7)

		Dispersão da Atividade Interictal	
		Com dispersão	Sem dispersão
Patologia Psiquiátrica	Localização da Lesão		
	Depressão	1 (Parieto-Occipital)	4
Impulsividade	Temporal esquerda	1 (Temporal)	0
	Parieto-Occipital	1 (Contralateral)	0
Esquizofrenia Paranóide	Frontal	1 (Central; Temporal; Contralateral)	0

Distribuição dos indivíduos segundo a dispersão da atividade interictal e distúrbio Cognitivo/Avaliação Neuropsicológica (Tabela 8)

		Avaliação Neuropsicológica	
		Normal	Anormal
Dispersão da atividade interictal	Sem Dispersão	0	5
	Com Dispersão	6	5

Discussão

Primeiro Grupo – Tumores SNC de Baixo Grau I

Dos 15 doentes, 13 apresentam a região temporal como o local de localização predominante da lesão e, segundo Brainer-Lima [11], a região temporal é o local de eleição para o desenvolvimento de gangliogliomas e DNET. Apenas 1 doente apresenta a lesão localizada na região frontal e outro tem a lesão na região parieto-occipital. Não há doentes representativos da região central. Esta distribuição, apesar de limitada, segue os princípios do estudo de Morris [7] que defende que a localização preferencial dos tumores benignos, por ordem decrescente, se situa nas regiões temporal, frontal, parietal-occipital.

Constatamos que a distribuição da média de idades de aparecimento da epilepsia da nossa amostra não segue os princípios de que a maioria dos tumores de baixo grau e suas manifestações aparecem em adultos jovens, como referem os estudos de Brainer-Lima [11] e Khan [13].

A ocorrência da atividade interictal varia segundo a topografia da lesão, como é possível observar pela Figura 1 e Tabela 1.

Comparando a incidência da atividade interictal com a localização da lesão, observa-se que é na região temporal que existe maior concordância.

Verificamos que os 13 doentes, com lesão a nível da região temporal, apresentam atividade interictal na área lesional, sendo que 46,2% (n=6) dos doentes têm a atividade interictal exclusivamente localizada na região lesional. Esta situação difere das outras regiões cerebrais, já que tanto na região frontal como na parieto-occipital, a atividade interictal registada não é exclusiva desta região, surge antes na região contralateral e temporal, respetivamente (em ambos os doentes a incidência da atividade interictal na área lesional foi inferior a 50%).

Assim sendo, confirma-se que, quando a zona lesional é a temporal, grande parte da atividade interictal encontra-se nessa localização; por outro lado, quando a área afetada com a lesão é extratemporal, a dispersão da atividade interictal faz-se igualmente para a região temporal, corroborando as conclusões dos estudos de Remi [19] e Noachtar [20].

Tal como para a ocorrência da atividade interictal, a incidência e localização da atividade ictal também varia de acordo com a topografia da lesão, como pode ver-se na Figura 2 e Tabela 2.

Assim, verificamos que, quando a região lesional envolvida é a temporal, 84,6% (n=11) dos doentes têm atividade ictal nessa região, sendo que em 61,5% (n=8) a atividade ictal ocorre exclusivamente na região lesional.

Quando a zona lesional é a frontal, observamos que não existe atividade ictal nessa zona e que esta aparece maioritariamente na região central.

Para a região parieto-occipital, verificamos que a atividade ictal na zona da lesão é inferior a 50%, sendo que a restante atividade é registada nas regiões temporal/central. Foldvary [16] refere que a atividade ictal proveniente das regiões parietal e occipital sofre muitas vezes propagação, nomeadamente para a região temporal.

Comparando a atividade ictal com a interictal, verificamos, nomeadamente para a região temporal, que há um maior número de indivíduos em que a atividade ictal é exclusiva da região afetada, 61,5% (n=8), contra 46,2% (n=6) de indivíduos com atividade interictal exclusiva.

Efetivamente, Foldvary [16] afirma que o EEG ictal é mais indicativo de localização quando a zona epileptogénica é temporal, comparativamente com as regiões extratemporais.

Pela avaliação da Figura 3, verificamos que 53,8% (n=7) dos doentes com lesão temporal tem atividade interictal e ictal concordante com a localização da lesão, ou seja, superior a 67% de atividade tanto ictal como interictal na região lesional, o que não se verificou para as restantes regiões cerebrais.

Segundo Grupo – Displasia Cortical Focal

Constatamos que a idade média de aparecimento de epilepsia para este grupo é de 12,6 (mínimo 1 e máximo 35 anos), sendo que a mediana é 9; desde logo, metade dos doentes da amostra tem como idade de aparecimento da epilepsia entre os 1-9 anos, fundamentando a teoria defendida por Crino [4] de que as malformações de desenvolvimento cortical, das quais fazem parte a displasia cortical focal, têm as crianças como população alvo de aparecimento de epilepsia refratária à medicação. Um outro estudo, de Colombo [21], demonstra que a idade média para a epilepsia neste grupo de doentes é de 8 anos de idade.

Novamente, o padrão de atividade interictal varia segundo topografia da displasia cortical focal, como podemos observar pela análise da Figura 4 e Tabela 3.

Verificamos que existe uma tendência para a atividade interictal ser registada exclusivamente na zona lesional, quando se trata da região temporal em 75% (n=3) dos doentes. Portanto, é na região temporal que existe maior concordância da atividade interictal com a localização da lesão, contrariamente ao que se observa nas regiões central e parieto-occipital em que o registo da atividade interictal na área lesional é de 50-66% nas duas situações.

Para a região frontal, verificamos que em 72% (n=5) dos doentes, a atividade interictal é inferior a 50%, localizada na zona com a lesão, e 14% (n=1) apresenta essa atividade fora da região lesional.

Observando a Figura 5 e Tabela 4, verificamos que a atividade ictal também sofre variações de acordo com a topografia da lesão, sendo que, de um modo geral, se denota um menor número de indivíduos com atividade confinada à região da lesão.

Constatamos que 75% (n=3) dos doentes têm atividade ictal entre 50-66% na zona lesional temporal e apenas 25% (n=1) apresenta mais de 67% da atividade ictal localizada nesta

região. Portanto, para a região temporal, a atividade ictal não foi em nenhum doente exclusiva dessa localização.

Quando a área lesional envolvida é a região frontal, apenas para 14% (n=1) dos doentes, a atividade ictal foi predominante dessa região. Pelo contrário, em 14% (n=1) dos doentes, a atividade ictal foi nula na zona afetada, sendo que a localização preponderante da atividade foi a região temporal. Nos restantes doentes (n=5), a atividade ictal registada foi inferior a 66%, sendo a segunda localização mais frequente a região central (n=2) e temporal (n=2).

Tanto a região lesional central como a parieto-occipital apresentam valores de atividade ictal não exclusivos dessa localização, inferior a 50% e entre 50-66%, respetivamente.

De referir que nenhuma atividade interictal ou ictal foi exclusiva da região contralateral à lesão.

Comparando a atividade ictal e interictal (Figura 6), verificamos que, no cômputo geral, existe uma discrepância nos resultados. Assim, para a região temporal onde se esperaria uma boa concordância entre a atividade ictal e interictal, constatamos que apenas 25% (n=1) dos doentes têm uma atividade interictal e ictal >67% na zona lesional.

Comparação entre os dois Grupos

Na comparação entre os dois grupos de doentes, apercebemo-nos de várias particularidades restritas a cada um deles, advindo daí a importância de analisar separadamente grupos de doentes com etiologia distinta.

Começando pela idade de aparecimento da epilepsia, verificamos que é no grupo da displasia cortical que os primeiros sintomas aparecem mais precocemente, nomeadamente na infância (média de 12,6 anos e mediana de 9), comparativamente com o grupo dos tumores benignos (média 14,1 e mediana 14).

A distribuição das lesões é compatível com o estudo realizado por Bronen [12], sugerindo que uma lesão de localização frontal indica displasia cortical focal enquanto que uma lesão temporal é mais favorável a um tumor de baixo grau; no presente estudo, em 13 doentes (87%), com tumores de baixo grau, a lesão situa-se na região temporal, e em 7 doentes (54%), com displasia cortical focal, a lesão ocorre na região frontal.

Pela análise das Figuras 3 e 6, constatamos que a atividade interictal e ictal foram concordantes apenas na região temporal, em 46,7% (n=7) dos doentes com patologia tumoral benigna e em 7,6% (n=1) para o grupo dos doentes com displasia cortical focal.

Dos doentes com tumores de baixo grau na região temporal, a incidência de atividade ictal exclusiva foi mais concordante com a localização da lesão comparativamente à atividade interictal. Para os doentes com displasia cortical focal temporal, verificamos que foi o padrão da atividade interictal o mais concordante com a localização da lesão. Portanto, para este grupo de doentes, com a lesão localizada na região temporal, o uso de metodologia não invasiva é suficiente para determinar a localização da lesão e selecionar os doentes com segurança para cirurgia da epilepsia, como defende Kilpatrick [22]. Estas diferenças entre o padrão de distribuição da atividade ictal/interictal para a região temporal poderão resultar da etiologia da lesão, uma vez que, como referem Morris [7] e Ruban [9], para os tumores de baixo grau, a extensão da área irritativa peri-lesional é variável traduzindo uma atividade interictal dispersa/variável, ao contrário da displasia cortical focal em que a própria lesão, tendo propriedades epileptogénicas, como afirma Palmiini [2], poderá funcionar como área irritativa, produzindo atividade interictal concordante com a localização da lesão.

No grupo dos doentes com tumor de baixo grau frontal (n=1), a incidência de atividade ictal foi nula nessa região, ao contrário da atividade interictal, apesar de não ser registada exclusivamente nessa zona. Nos doentes com displasia cortical focal frontal, parece que, de um modo geral, o registo da atividade ictal é superior ao registo da atividade interictal na área

lesional, contudo, os surtos repetitivos de atividade paroxística interictal ocorreram nas lesões displásicas da região frontal, confirmando a perspectiva de Noachtar [20] segundo o qual esses surtos repetitivos interictais parecem atribuir a etiologia da epilepsia extratemporal à displasia cortical focal.

Nas lesões das regiões parieto-occipital e central a incidência da atividade ictal e interictal não é concordante com a localização da lesão. Estes dados apoiam a evidência de que a propagação imediata da atividade ictal no EEG bloqueia a visualização precisa do início da atividade ictal proveniente da zona epileptogénica, nomeadamente nas regiões extratemporais, em conformidade com Alarcon [15].

Estes resultados corroboram também a ideia defendida por Remi [19] de que é fundamental interpretar o padrão de distribuição da atividade interictal, quando a lesão está localizada nas regiões extratemporais, porque poderá constituir um fator de falsa localização da área epileptogénica por haver maior propensão à dispersão da atividade interictal nestas regiões.

Portanto, a localização da atividade ictal e interictal e consequentemente a sua concordância está dependente da topografia da lesão, nomeadamente para a região parieto-occipital e central.

Sabendo que a “área irritativa”, segundo Alarcon [15], é a área cerebral onde surge a atividade interictal, procurámos saber se existe alguma relação entre o grau de dispersão da atividade interictal com determinados indicadores de gravidade clínica associados à epilepsia: duração da epilepsia (A), tipo de crises (B), frequência das crises (C) e presença de co-morbilidades (D). Consideramos que houve dispersão da atividade interictal quando esta é inferior ou igual a 66% na região lesional.

(A) Pela análise da tabela 5, verificamos que, no grupo da displasia cortical focal, houve dispersão da atividade interictal em 10 doentes, sendo que, em 50%, a duração da

epilepsia foi inferior a 20 anos e nos restantes 50 % superior a 20 anos. Nos doentes em que a atividade interictal não sofreu dispersão, a duração da epilepsia foi inferior a 20 anos. Tal parece sugerir que a atividade interictal localizada está associada a uma menor duração de epilepsia. Para o grupo dos tumores benignos não foi possível estabelecer uma relação entre a dispersão da atividade interictal e a duração da epilepsia.

(B) As crises apresentadas no histórico dos doentes incluídos no presente estudo são crises parciais complexas, sendo o número de doentes com crises com generalização secundária reduzido (válido tanto para o grupo das displasias corticais focais, como para os tumores de baixo grau), logo não podemos correlacionar o tipo de crises com o grau de dispersão da atividade interictal. Efetivamente, nos estudos de Morris [7], Brainer-Lima [11] e Ruban [9], todos os doentes com tumores de baixo grau presentes apresentaram-se com crises parciais complexas.

(C) Observando a Tabela 6, verificamos que no grupo dos tumores de baixo grau não existe uma relação entre a dispersão da atividade interictal com a frequência das crises (variando de inferiores a 5 crises por mês a mais de 10 crises por mês ou mesmo diariamente). Por outro lado, no grupo de displasia cortical focal, a maioria dos doentes com dispersão da atividade interictal têm crises diárias (77%). De realçar que todos os doentes com displasia cortical focal na região frontal e na região parieto-occipital têm crises diárias, registando-se dispersão da atividade interictal nestes doentes.

(D) As co-morbilidades são frequentes nos doentes com epilepsia, nomeadamente da esfera psiquiátrica (sendo a depressão mais comum neste subgrupo) e cognitiva, como afirma Seidenberg [23]. Dos 28 doentes que compõem o total da nossa amostra, 6 têm diagnóstico de depressão, 1 impulsividade e 1 esquizofrenia paranóide. É interessante verificar, pela análise da Tabela 7, que dos 6 doentes com depressão, 4 têm atividade interictal exclusiva à região lesional (temporal esquerda) e 1 doente, com lesão na região

parieto-occipital, em que a atividade interictal dispersou para a região temporal ipsilateral (direita). Efetivamente, o estudo de Seidenberg [23] demonstra que a depressão está associada à epilepsia do lobo temporal, principalmente por envolvimento do Sistema Límbico. Por outro lado, o doente com registo de impulsividade apresenta 50% de dispersão da atividade interictal na região contralateral à lesão (temporal) e o doente com diagnóstico de esquizofrenia paranóide tem a lesão na região frontal com atividade interictal dispersa pelas regiões central e temporal ipsilaterais e frontal contralateral.

Relativamente às alterações mais frequentes associadas ao domínio cognitivo, encontram-se, segundo Garcia – Peñas [24]: as alterações da memória episódica verbal – disfunção temporal esquerda; as alterações da memória episódica visual – disfunção temporal direita; e as disfunções executivas e défices de atenção – disfunção frontal. As modificações das funções cognitivas foram primeiramente descritas por Aarts [25], e acredita-se que haja uma íntima relação com a atividade interictal paroxística, como refere Aldenkamp [26]. Shewmon [27] defende que a atividade paroxística interictal produz uma inibição das regiões corticais sendo responsável pelas alterações das funções cognitivas. Segundo Nicolai [28], há aparentemente uma disrupção cortical no processamento da informação.

Obteve-se a avaliação neuropsicológica de 16 doentes do total da nossa amostra e procurámos determinar se existiria alguma relação entre a dispersão da atividade interictal com os défices cognitivos apresentados pelos doentes. Sabendo que em todos os doentes houve registo de atividade interictal na zona lesional, consideramos que existe comorbilidade quando a disfunção apresentada pelos doentes não é justificada pela localização da lesão, ou seja, à partida houve dispersão da atividade interictal noutras zonas cerebrais. De facto, no estudo de Wilkus [29], está claro que indivíduos com atividade interictal dispersa evidenciam um maior grau de disfunção/co-morbilidades,

contudo, analisando a Tabela 8, verificamos que no nosso estudo não houve relação entre a dispersão da atividade interictal com a presença de co-morbilidades do foro cognitivo, já que dos 11 doentes com dispersão da atividade interictal, 55% (n=6) doentes têm uma avaliação cognitiva normal.

A realização deste estudo permite concluir que a importância relativa das medidas de localização da área epileptogénica (atividade de início ictal, atividade interictal e área lesional) varia consoante a etiologia da lesão (nomeadamente para a região temporal) e consoante a topografia da lesão (nomeadamente nas regiões parieto-occipital e central). Por outro lado, verificamos que a dispersão da atividade interictal apenas se correlaciona com dois indicadores de gravidade clínica da epilepsia avaliados: co-morbilidades psiquiátricas e frequência de crises (apenas nos doentes com displasia cortical focal).

Por último, apontamos as seguintes limitações ao trabalho realizado: a amostra é reduzida, válida para os dois grupos (tumores de baixo grau e displasia cortical focal), e acredita-se que a realização do mesmo estudo, mas abordando amostras de população maiores, permitirá obter resultados estatisticamente significativos para todas as regiões cerebrais; nenhuma RMN foi realizada a 3T e, portanto, a extensão das lesões poderá ser superior ao visualizado contribuindo para uma falsa dispersão da atividade interictal e ictal; no registo do EEG ictal foram consideradas três crises que nos pareceram mais representativas, no entanto, dado que vários doentes tiveram mais de três crises registadas, estas poderão apresentar diferente topografia; também não se efetuou uma análise detalhada do registo EEG interictal, tendo sido considerado um período máximo de 3 horas, o que, embora representativo pode ser insuficiente.

Agradecimentos

Agradeço ao Doutor Francisco Sales a paciência, a disponibilidade e as prestimosas orientações e à Professora Doutora Isabel Santana as sugestões de melhoria.

Bibliografia

1. Taylor DC, Falconer MA, Bruton CJ, Corsellis JÁ. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1971; 34: 369-87.
2. Palmieri A, Gambardella A, Andermann F, Dubeau F, Da Costa JC, Olivier A, et al. Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results. *Ann Neurol*. 1995; 37, 476-87.
3. Bartolomei JC, Christopher S, Vives K, Spencer DD, Piepmeyer JM. Low-grade gliomas of chronic epilepsy: A distinct clinical and pathological entity. *Journal of Neuro-Oncology*. 1997; 34: 79-84.
4. Crino PB. Epileptogenic Cortical Dysplasia: Focal brain malformations: Seizures, signaling, sequencing. *Epilepsia*. 2009; 50 (Suppl. 9): 3-8.
5. Louis ND, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvett A et al. The WHO 2007 Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol*. 2007; 114: 97–109. Doi 10.1007/s00401-007-0243-4.
6. Muroi A, Takano S, Satomi K, Matsumura A. Epileptogenic glioma in a 4-year-old child: a case report. *Brain Tumor Pathol*. 2010; 27: 127-131. Doi 10.1007/s10014-010-0274-8.
7. Morris HH, Estes ML, Gilmore R, Ness PCV, Barnett GH, Turnbull J. Chronic Intractable Epilepsy as the Only Symptom of Primary Brain Tumor. *Epilepsia*. 1993; 34 (6): 1038-43.
8. Prayson RA. Brain Tumors in Adults With Medically Intractable Epilepsy. *Am J Clin Pathol*. 2011; 136: 557-563. Doi: 10.1309/AJCPORBUQAQPZOU.
9. Ruban D, Byrne RW, Kanner A, Smith M, Cochran EJ, Roh D et al. Chronic epilepsy associated with temporal tumors: long-term surgical outcome. *Neurosurg Focus*. 2009; 27 (2): E6.

10. Smith DF, Hutton JL, Sandemann D, Foy PM, Shaw MDM, Williams IR et al. The prognosis of primary intracerebral tumours presenting with epilepsy: the outcome of medical and surgical management. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1991; 54: 915-20.
11. Brainer-Lima, PT, Brainer-Lima AM, Azevedo-Filho HR. Ganglioglioma: Comparison with other low-grade brain tumors. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006; 64 (3-A): 613-18.
12. Bronem RA, Vives KP, Kim JH, Fulbright RK, Spencer SS, Spencer DD. Focal Cortical Dysplasia of Taylor, Balloon Cell Subtype: MR Differentiation from Low-Grade Tumors. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997; 18: 1141-51.
13. Khan T, Akhtar W, Wotton CJ, Hart Y, Turner MR, Goldacre MJ. Epilepsy and the subsequent risk of cerebral tumour: record linkage retrospective cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; 82(9):1041-5. Doi: 10.1136/jnnp.2010.228130.
14. Krsek P, Maton B, Jayakar P, Dean P, Korman B, Rey G et al. Incomplete resection of focal cortical dysplasia is the main predictor of poor postsurgical outcome. *Neurology*. 2009; 72, 217-23.
15. Alarcon G, Seoane Garcia JJ, Binnie CD, Miguel Martin MC, Juler J, Polkey CE. Origin and propagation of interictal discharges in the acute electrocorticogram. Implications for pathophysiology and surgical treatment of temporal lobe epilepsy. *Brain*. 1997; 120: 2259-82.
16. Foldvary N, Klem G, Hammel J, Bingaman W, Najm I. & Luders H. The localizing value of ictal EEG in focal epilepsy. *Neurology*, 2001; 57: 2022-28.
17. Guerrini R, Barba C. Malformations of Cortical Development and Aberrant Cortical Networks: Epileptogenesis and Functional Organization. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2010; volume 27, n° 6: 372-379.

18. Alarcon G, Guy CN, Binnie CD, Walker SR, Elwes RDC, Polkey CE. Intracerebral propagation of interictal activity in partial epilepsy: implications for source localization. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1994; 57: 435-99.
19. Remi J, Vollmar C, De Marinis A, Heinlin J, Peraud A. & Noachtar S. Congruence and discrepancy of interictal and ictal EEG with MRI lesions in focal epilepsies. *Neurology*. 2011; 77: 1383-90.
20. Noachtar S, Bilgin O, Rémi J, Chang N, Midi I, Vollmar C et al. Interictal regional polyspikes in noninvasive EEG suggest cortical dysplasia as etiology of focal epilepsies: *Epilepsia*. 2008;**(*) : 1-7. Doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01583.x.
21. Colombo N, Tassi L, Galli C, Citterio A, Lo Russo G, Scialfà G. et al. Focal cortical dysplasias: MR imaging, histopathologic, and clinical correlations in surgically treated patients with epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003; 24, 724-33.
22. Kilpatrick C, Cook M, Kaye A, Murphy M, Matkovic Z. Non-invasive investigations successfully select patients for temporal lobe surgery. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1997; 63: 327-33.
23. Seidenberg M, Pulsipher D, Hermann B. Association of epilepsy and comorbid conditions. *Future Neurol*. 2009; 4(5): 663-68.
24. Garcia-Penás J. Repercusion neurocognitiva de las descargas epileptiformes interictales en el niño. *Rev Neurol*. 2011; 52 (Supl 1): 543-52.
25. Aarts JH, Binnie CD, Smit AM, Wilkins AJ. Selective cognitive impairment during focal and generalized epileptiform EEG activity. *Brain* 1984; 107(1):293—308.
26. Aldenkamp AP, Overweg J, Gutter Th, Beun AM, Diepman L, Mulder OG. Effect of epilepsy, seizures and epileptiform EEG discharges on cognitive function. *Acta Neurol Scand*. 1996; 93: 253-59.

27. Shewmon DA, Erwin RJ. Focal spike-induced cerebral dysfunction is related to the after-coming slow-wave. *Ann Neurol.* 1988; 23(2): 131-7.
28. Nicolai J, Ebus S, Biemans D, Arends J, Hendriksen J, Vles J et al. The cognitive effects of interictal epileptiform EEG discharges and short nonconvulsive epileptic seizures. *Epilepsia.* 2012; 53 (6): 1051-59.
29. Wilkus RJ, Dodrill B. Neuropsychological Correlates of the Electroencephalogram in Epileptics: I. Topographic Distribution and Average Rate of Epileptiform Activity. Raven Press, New York. *Epilepsia.* 1976; 17: 89-100.