

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA**

LUCIANA SCHERMANN AZAMBUJA

**MEMÓRIA E ATIVIDADE ELÉTRICA NEURONAL DO HIPOCAMPO APÓS
RESSECÇÃO NA EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL**

PORTO ALEGRE

2011

LUCIANA SCHERMANN AZAMBUJA

**MEMÓRIA E ATIVIDADE ELÉTRICA NEURONAL DO HIPOCAMPO APÓS
RESSECÇÃO NA EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL**

Tese de Doutorado apresentada ao curso de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde, área de concentração em Neurociências.

Orientadora: Dra. Mirna Wetters Portuguez

PORTO ALEGRE

2011

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

A991m Azambuja, Luciana Schermann

Memória e atividade elétrica neuronal do hipocampo após ressecção na epilepsia do lobo temporal / Luciana Schermann Azambuja. Porto Alegre: PUCRS, 2011.

84 f.: gráf. il. tab.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Mirna Wetters Portuguez.

Tese (Doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Area de concentração: Neurociências.

1. EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL/cirurgia. 2. MEMÓRIA. 3. PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO. 4. MAPEAMENTO ENCEFÁLICO. 5. HIPOCAMPO/cirurgia. 6. TONSILA DO CEREBELO/cirurgia. 7. NEUROPSICOLOGIA. 8. IN VITRO. 9. ESTUDOS DE COORTE. I. Portuguez, Mirna Wetters. II. Título.

C.D.D. 616.853

C.D.U. 612.821:616.853(043.2)

N.L.M. WL 385

*“A mente que se abre a uma nova idéia
jamais voltará ao seu tamanho original.”*

Albert Einstein

DEDICATORIA

Dedico este trabalho ao Dr Ney Artur Azambuja o qual propiciou em todos os aspectos o desenvolvimento deste estudo.

Com ele aprendi:

*“Há homens que lutam um dia e são bons;
há homens que lutam um ano e são melhores;
há homens que lutam anos e são muito bons;
porém, há homens que lutam toda a vida, estes são imprescindíveis.”*

Bertold Brecht

Obrigada pelo exemplo de vida, pelos ensinamentos profissionais e principalmente pelo pai que és para mim.

AGRADECIMENTOS

A Profa. Dra. Mirna Wetters Portuguez, minha orientadora e amiga, pelo apoio, dedicação e companheirismo.

A todos integrantes do Programa de Cirurgia da Epilepsia do HSL-PUCRS que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho.

A Equipe do Instituto de Pesquisas Biomédicas, sem os quais não seria possível fazer a integração da clinica com a ciência básica.

A Capes pela concessão de auxílio a essa pesquisa.

A todos familiares e amigos que sempre me incentivaram a concretizar meus ideais.

Ao meu marido e amigo Cauê, pelo incentivo constante, amizade, amor e compreensão.

A minha mãe em especial por me ensinar a querer saber sempre mais e a valorizar o conhecimento.

Ao meu filho Lucca, que embora muito pequeno, me incentivou imensamente para o término desta trajetória.

LISTA DE ABREVIATURAS

AHS- Amigdalohipocampectomia Seletiva
CE- crises epilépticas
CG- crises generalizadas
CP- crises parciais
CPC- crises parciais complexas
DAE- Drogas Anti Epilépticas
EEG- eletroencefalograma
ELT- epilepsia do lobo temporal
ELTM- Epilepsia do Lobo Temporal mesial
EMT- Esclerose Mesial Temporal
EMT-D- Esclerose Mesial Temporal Direita
EMT-E- Esclerose Mesial Temporal Esquerda
LT- Lobo Temporal
LTA- Lobectomia Temporal Anterior
MCP- Memória de Curto Prazo
Memória Verbal 1: Memória Verbal Imediata
Memória Verbal 2: Memória Verbal Tardia
Memória Visual 1: Memória Visual Imediata
Memória Visual 2: Memória Visual Tardia
MLP- Memória de Longo Prazo
RMF- ressonância magnética funcional
SOL- o sono de ondas lentas
WAIS-III- Escala Weschler de Inteligência para Adultos- 3ª Edição
WMS-R- Escalas de Memória Weschler-Revisada

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Hipocampo	24
Figura 2 - Hipocampo Esquerdo.....	30
Figura 3 - Seqüência de procedimentos de obtenção de fatias até a identificação da área CA1.	36
Figura 4 - Equipamento de Registro Intracelular.	37
Figura 5 - Viabilidade Hipocampal	43
Figura 6 - Resultados da memória por grupo independente do hemisfério operado.	44
Figura 7 - Resultados da memória por grupo considerando o hemisfério operado.....	48
Figura 8 – Avaliação da memória visual 1 e 2 pré e pós cirurgia nos homens e mulheres	50
Figura 9 - Associação entre a idade com os resultados da memória verbal 1 pré e pós cirurgia	51
Figura 10 - Associação entre a idade de início das crises com a mudança nos escores de memória verbal 2 após a cirurgia	52
Figura 11 - Resultado do Controle das Crises no período pós-operatório de acordo com a escala de Engel.	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação do controle pós-operatório de crises epiléticas de Engel	38
Tabela 2 - Aspectos Clínicos e Demográficos dos pacientes	42
Tabela 3 - Comparação dos resultados pré e pós-cirúrgicos em cada grupo independente do hemisfério operado	45
Tabela 4 - Comparação dos resultados pré e pós-cirúrgicos em cada grupo no hemisfério Direito	46
Tabela 5 - Comparação dos resultados pré e pós-cirúrgicos em cada grupo no hemisfério Esquerdo	47
Tabela 6 - Comparação das variáveis demográficas em relação à viabilidade	49

RESUMO

Objetivo: Investigar a correlação entre a atividade elétrica neuronal (viabilidade) em fatias hipocampais humanas no estudo *in vitro* e o desempenho de memória no período pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia da epilepsia devido à esclerose mesial temporal.

Metodologia: A amostra foi constituída por 64 pacientes com epilepsia do lobo temporal refratária ao tratamento medicamentoso, submetidos à amigdalohipocampectomia seletiva. Foram comparados pacientes que tiveram as fatias hipocampais que geraram atividade elétrica (viáveis) com aqueles que os resultados não produziram achados eletrofisiológicos *in vitro* (não viáveis). O desempenho de memória foi analisado a partir da Escala de Memória Weschler revisada (WMS-R). As variáveis investigadas foram os resultados de memória verbal imediata, memória verbal tardia, memória visual imediata bem como memória visual tardia nos períodos pré e pós-cirúrgico.

Resultados: Houve uma melhora no funcionamento da memória após a cirurgia, estatisticamente significativa no grupo com fatias do hipocampo sem atividade elétrica neuronal (não-viável), principalmente em relação à memória verbal tardia ($p=0,012$). Nas memórias visuais imediata e tardia também observou-se uma melhora importante no grupo não viável, porém não estatisticamente significativa. No grupo com fatias do hipocampo com atividade elétrica neuronal (viável) destacou-se apenas a memória verbal tardia, com leve efeito positivo após a retirada do hipocampo. A diferença mais importante entre os grupos foi encontrada em ressecções no hemisfério direito, sendo que no grupo viável os resultados não foram significativos com a memória verbal tardia e no grupo não-viável houve melhora significativa desta variável. Em ressecções no hemisfério esquerdo, observou-se melhora no desempenho da memória verbal tardia, tanto no grupo viável, quanto no não viável.

Conclusão: O grupo não viável correlacionou-se com melhor desempenho de memória no período pós-operatório, isto é, os pacientes nos quais foram ressecadas fatias de hipocampo sem atividade elétrica, apresentaram bom resultado de memória após a cirurgia.

Palavras Chave: epilepsia, cirurgia do lobo temporal, neuropsicologia, memória, hipocampo, estudo *in vitro*,

ABSTRACT

Aim: To investigate the correlation between neuronal electrical activity (viability) in human hippocampal slices in vitro and post-operative memory performance of patients submitted to epilepsy surgery due to temporal mesial sclerosis.

Methods: The sample comprised 64 patients with temporal lobe epilepsy refractory to drug treatment submitted to selective amygdalohippocampectomy. We compared patients who had hippocampal slices generating electrical activity (viable) with those whose results did not show electrophysiological findings in vitro (non-viable). Memory performance was assessed through the Wechsler Memory Scale – Revised (WMS-R). The variables investigated were immediate verbal memory, delayed verbal memory, immediate visual memory and delayed visual memory in the pre- and post-operative periods.

Results: There was a statistically significant improvement in the group with hippocampal slices without electrical activity (non-viable), mainly as regards delayed verbal memory ($p=0.012$). In immediate and delayed visual memory there was an important improvement as well in the non-viable group, yet statistically insignificant. In the viable group only delayed verbal memory was enhanced, with a slight positive effect after withdrawal of the hippocampus. The most important difference between the groups was found in right hemisphere resections, where the results were not significant for delayed verbal memory in the viable group and there was a significant improvement of this variable in the non-viable group. In left hemisphere resections there was improved performance of delayed verbal memory in both groups.

Conclusion: The non-viable group correlated better with post-operative memory performance, i.e. patients where hippocampal slices without electrical activity were resected had good memory outcomes after surgery.

Keywords: Epilepsy, temporal lobe surgery, neuropsychology, memory, hippocampus, in vitro study

SUMARIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1 EPILEPSIA.....	16
2.2 EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL (ELT)	16
2.3 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLOGICA E EPILEPSIA	19
2.4 MEMÓRIA	21
2.5 ESTRUTURAS CEREBRAIS E FORMAÇÃO DA MEMÓRIA	22
2.5.1 Hipocampo e memória.....	24
2.6 TRATAMENTO CIRÚRGICO DA EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL	26
2.7 ESTUDO ELETROFISIOLÓGICO EM FATIAS E VIABILIDADE HIPOCAMPAL ..	27
3 OBJETIVOS	32
3.1 Objetivo PRINCIPAL	32
3.2 Objetivos Específicos	32
4 SUJEITOS E MÉTODOS	33
4.1 DELINEAMENTO.....	33
4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA	33
4.3 PROCEDIMENTOS.....	34
4.3.1 Avaliação neuropsicológica.....	34
4.3.2 Obtenção das fatias de hipocampo para estudo em laboratório.....	35
4.3.3 Estudos neurofisiológicos.....	37
4.3.4 Classificação das crises no período pós-cirúrgico	38
4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	39
4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	39
4.6 COLETA DE DADOS	39
4.7 VARIÁVEIS.....	39
4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	40
5 ÉTICA	41
6 RESULTADOS	42
6.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA	42
6.2 VIABILIDADE HIPOCAMPAL E MEMÓRIA	43
6.3 LATERALIDADE DO LOBO TEMPORAL SUBMETIDO À INTERVENÇÃO CIRÚRGICA	45
6.4 IMPACTO DAS VARIÁVEIS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS DA EPILEPSIA NA VIABILIDADE HIPOCAMPAL	48
6.5 IMPACTO DAS VARIÁVEIS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS DA EPILEPSIA NOS DÉFICITS DE MEMÓRIA	49
7 DISCUSSÃO	54
7.1 VIABILIDADE HIPOCAMPAL E HEMISFÉRIO OPERADO	57

7.2 VIABILIDADE HIPOCAMPAL, VARIÁVEIS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS	58
7.3 IMPACTO DAS VARIÁVEIS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS NOS DÉFICITS DE MEMÓRIA.....	59
8 CONCLUSÃO.....	62
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	63
REFERENCIAS.....	64
ANEXO 1 - TERMO DE CONSETIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	78
ANEXO 2 - PROTOCOLO DO QI ESTIMADO: VOCABULÁRIO (WAIS-III)	79
ANEXO 3 - PROTOCOLO DO QI ESTIMADO: CUBOS (WAIS-III).....	80
ANEXO 4 - WMS-R MEMÓRIA LÓGICA I E II	81
ANEXO 5 - TESTE DE DOMINÂNCIA MANUAL (HANDEDNESS INVENTORY)	83
ANEXO 6 - ARTIGO	95
ANEXO 7- DADOS DOS PACIENTES.....	95

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é um dos distúrbios neurológicos mais comuns na população em geral. Embora a palavra não defina uma entidade nosológica única, de acordo com a Comissão de Terminologia da Liga Internacional Contra Epilepsia (*International League Against Epilepsy-ILAE*) consiste em um distúrbio caracterizado pela predisposição persistente do cérebro para gerar crises epiléticas e pelas conseqüências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais desta condição (Fisher et al, 2005). A definição de epilepsia requer a ocorrência de pelo menos uma crise epilética (Engel, 2001). Desta forma, epilepsia é um distúrbio cerebral complexo envolvendo descargas elétricas cerebrais anormais, excessivas e sincrônicas dos neurônios (Rodhes et al, 2005). É um problema de saúde pública que afeta mais de cinquenta milhões de pessoas em todo o mundo, sendo que mais de vinte milhões dos afetados continuam apresentando crises (Garriga-Canut et al, 2006) não obtendo um controle satisfatório com terapia medicamentosa (Alvarenga et al, 2007).

A maioria dos pacientes com epilepsia refratária tem ocorrência do foco no lobo temporal (responsável pelo funcionamento da linguagem e da memória). Tal fato justifica a preocupação destinada a tais funções na realização da avaliação neuropsicológica nas epilepsias (Portuguez et al, 2006). A avaliação neuropsicológica é de grande importância nos programas de cirurgia para epilepsia ao estudar pacientes antes e após a intervenção cirúrgica, tendo um papel primordial ao predizer resultados neuropsicológicos pós-cirúrgicos e oferecer um prognóstico (Orozco-Giménez et al., 2002).

Embora a epilepsia do lobo temporal seja considerada atualmente como a forma refratária mais comum em adultos (Engel, 1998), muitos mecanismos de deflagração e manutenção de seus eventos espontâneos permanecem obscuros. Nesse sentido, manobras experimentais e de modelagem computacional tornam-se ferramentas importantes para o entendimento de mecanismos subcelulares, ampliando as possibilidades de cura da doença. No entanto, a implementação de modelos computacionais requer informações bastante detalhadas sobre a atividade de neurônios isolados e sob diferentes condições experimentais (Almeida et al, 2008; Teixeira et al, 2008).

O estudo das bases eletrofisiológicas e moleculares dos processos associados à gênese da atividade bioelétrica anormal no tecido humano epilético é um dos grandes avanços científicos na epileptologia moderna. Modelos em nível cerebral e estudos neuropatológicos, como o desenvolvimento das preparações de fatias de tecido cerebral é um marco importante

para os avanços em neurociências. São responsáveis pela maioria dos avanços na compreensão dos aspectos celulares das alterações sinápticas na memória, potenciação e depressão sináptica de longo prazo, principalmente nas sinapses glutamatérgicas (Teyler, 1999).

O estudo neuropatológico permite a caracterização macro e microscópica do tecido, a avaliação do grau de perda neuronal e reorganização estrutural e os fenômenos associados ao processo de neuroplasticidade crônica pós-lesional. O intuito desse tipo de avaliação é definir marcadores moleculares ou estruturais de epileptogenicidade. Os dados obtidos podem ser então correlacionados com as informações clínicas e eletrofisiológicas obtidas na avaliação pré-cirúrgica dos pacientes epiléticos (Sanabria et al, 2000).

O conhecimento das características elétricas dos neurônios, como entidade, é de suma importância para a compreensão dos circuitos neuronais e conseqüentemente do sistema nervoso (Tavares, 2006). Neste sentido, o desenvolvimento de estudos *in vitro* para verificação da intensidade do registro eletrofisiológico dos neurônios é realizado, avaliando-se então, a viabilidade hipocampal. O hipocampo viável pode ser definido como aquele que mantém uma atividade elétrica neuronal preservada no registro eletrofisiológico *in vitro*, do contrário o não viável, não é capaz de gerar nenhum registro.

Esta pesquisa tem como objetivo comparar a viabilidade das fatias hipocampais, de pacientes submetidos à cirurgia devido à epilepsia do lobo temporal com o desempenho de memória no período pós-operatório. Tal correlação poderá contribuir como um elemento fundamental na definição do prognóstico a longo prazo de déficits mnemônicos.

Embora progressos tenham sido feitos com a caracterização de padrões de disparos neuronais anormais em estudos *in vitro* dos hipocampos na epilepsia, a existência de uma associação entre a intensidade de registro eletrofisiológico e as funções de memória no período pós-operatório não foi elucidada. Neste aspecto, o presente estudo contribui com novos conhecimentos ao indicar a relação da viabilidade neuronal do hipocampo com os processos de memória.

Até o presente momento, não existem na literatura mundial estudos que correlacionem tais aspectos.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 EPILEPSIA

Em 2005, de um consenso entre os representantes da Internacional *League Against Epilepsy* (ILAE) e da *Internacional Bureau for Epilepsy* (IBE) surge uma proposta ainda mais abrangente. A epilepsia passa a ser definida como:

“Distúrbio cerebral causado por predisposição persistente do cérebro a gerar crises epiléticas e pelas conseqüências neurobiológicas, cognitivas, psicossociais e sociais da condição, com a ocorrência de pelo menos uma crise epilética.” (Fisher et al, 2005, p. 471).

A epilepsia é considerada uma atividade anormal no encéfalo, acompanhada de hiperexcitabilidade neuronal. Suas manifestações clínicas (as crises epiléticas) são eventos temporários decorrentes desta hiperexcitabilidade neuronal, que estão relacionadas com a localização anatômica do foco epileptogênico e do tipo de crise, as quais podem ser focais envolvendo parte do encéfalo ou crises generalizadas envolvendo os dois hemisférios cerebrais, ocorrendo na ausência de condição tóxico-metabólica ou febril (Da Costa, 2000; Guerreiro, 2000; Cukiert, 2002, Sander & Hart, 1999). Esta atividade paroxística é usualmente intermitente e auto-limitada (Rocha e Maia, 2002).

2.2 EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL (ELT)

A epilepsia do lobo temporal (ELT) é a forma mais comum de epilepsia em adultos (Palmini, 1998). A importância clínica da ELT dá-se pela sua alta prevalência e elevada proporção de pacientes que não respondem aos diferentes esquemas terapêuticos, e que têm um bom prognóstico no tratamento cirúrgico, com 80-90% dos casos de probabilidade de controle de crises (Valença, 2000).

Várias etiologias têm sido relacionadas à ELT, dentre as quais, a mais prevalente denominada esclerose mesial temporal (EMT), também chamada de esclerose hipocampal (EH), que compreende aproximadamente 45 a 85% dos casos (Guerreiro, 2000).

A ELT pode ser subdividida em mesial (ou medial) e neocortical (ou lateral), segundo a origem e a semiologia das crises (Andrade-Valenca et al., 2006). A Epilepsia do Lobo Temporal Lateral (ELTL) tem sido pouco estudada (Michelucci et al., 2009), ao contrário da Epilepsia do Lobo Temporal Mesial (ELTM) que corresponde a cerca de 60% de todos os casos de ELT, estando associada a uma maior refratariedade ao tratamento medicamentoso, principalmente se a esclerose hipocampal está presente.

Apesar de a relação entre esclerose hipocampal e epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM) estar bem estabelecida na literatura, sua etiologia e os mecanismos precisos pelos quais a esclerose hipocampal influencia as crises epiléticas ainda não foram completamente desvendados (Andrade-Valenca et al., 2006). Sob a óptica neuropatológica, a esclerose mesial temporal (EMT) esta associada a um grau variável de gliose (caracterizada por proliferação e hipertrofia de corpos celulares gliais) e perda neural na amígdala, uncus e giro parahipocampal. A EMT consiste na redução (atrofia) neuronal com um padrão característico, predominantemente envolvendo a região dos setores CA1, CA3 e giro denteado, com relativa preservação de CA2 (Leite et al., 1998; Pedley, 2000).

O exame neurológico em pacientes com EMT é normal com exceção dos distúrbios de memória, comprometimento das funções verbais ou visuo-espaciais, dependendo se o lobo temporal acometido é dominante ou não-dominante para funções de linguagem (Drake et al, 2003; Milner, 1975).

Estudos recentes demonstram que em torno de 70% das crianças e adultos recentemente diagnosticados serão tratados com sucesso, mas 30% podem não ser responsivos às drogas antiepiléticas (DAE), principalmente nos que têm crises epiléticas (CE) recorrentes há mais tempo e alteração cerebral de base (Yacubian,1998; Guerreiro, 2000).

O conceito de epilepsia de difícil tratamento também denominada de epilepsia refratária ou de difícil controle assume na literatura internacional, várias contextualizações, não envolvendo apenas os aspectos médicos ligados à frequência das crises ou a presença de lesões cerebrais associadas a descargas paroxísticas localizadas, mas também conotações sociais e psicológicas (Jones-Gotman, 1993; Perrine et al., 1995).

Clinicamente, a epilepsia refratária está relacionada ao não controle das crises epilépticas com o uso de fármacos, aos fatores etiológicos e a presença de outros distúrbios, principalmente os cognitivos (Bourgeios, 1991).

Um grande número de portadores de ELT não obtém controle de suas crises com as DAE's atualmente disponíveis. Embora não haja consenso quanto à definição de refratariedade ao tratamento, tradicionalmente se aceita como critério de falha terapêutica a ausência de controle de crises após o uso adequado de três DAE's (Zimmermann, 2003).

Em relação aos pacientes com crises refratárias, podem-se compor três padrões clínicos que merecem avaliação quanto à possibilidade de realizar tratamento cirúrgico (Palmini et al, 1998):

a) Pacientes que estão recebendo tratamento farmacológico adequado, com poucos ou sem efeitos colaterais, porém persistem com CE, o que interfere de forma significativa no seu funcionamento social;

b) Pacientes que persistem com crises, associadas à efeitos colaterais importantes das DAE's;

c) Pacientes que até conseguem um controle adequado das crises, contudo as doses ou combinações das DAE's virtualmente os incapacitam para uma vida normal.

Estima-se que 70-90% dos sujeitos com CPC de origem temporal mesial, fármaco resistentes, submetidos à cirurgia, tem uma redução ou até mesmo ficam livres das crises (Allen e Wyler, 2003; Rabada et al 2002).

Para o emprego da cirurgia respectiva, é necessária a existência de uma zona epileptogênica relativamente restrita (foco epileptogênico) e passível de remoção cirúrgica (Paglioli-Neto e Cendes, 2002; Cukiert, 2002).

O propósito da cirurgia da epilepsia é ressecar o tecido epiléptico e poupar o sadio (funcionante), principalmente àquele que é essencial para total capacidade funcional (Milner, 1975).

Segundo Gordilho et al (2000), a capacidade funcional é a capacidade de manter as habilidades físicas e mentais necessárias para uma vida independente e autônoma. Este conceito de capacidade funcional é particularmente importante, pois, entre outros fatores, reflete a qualidade de vida experimentada ao longo da vida.

Desta forma, o procedimento cirúrgico deve levar em consideração não apenas as particularidades médicas do caso, como, por exemplo, o tipo de epilepsia, a localização do provável ponto de origem das crises, a frequência e severidade das crises, como também

aspectos relativos ao impacto da epilepsia na qualidade de vida do indivíduo e a relação risco/benefício da cirurgia (Kilpatrick et al, 2003).

Para que os objetivos da cirurgia da epilepsia sejam possíveis de ser alcançados, é necessário que o processo de avaliação no período pré-cirúrgico permita a localização da zona epileptogênica tão precisamente quanto possível, assim como a identificação de todo córtex eloqüente presente no campo da planejada ressecção (Drake et al, 2003).

A avaliação no período pré-cirúrgico é um processo complexo, que depende de uma abordagem multidisciplinar, consistindo em inúmeras etapas que devem ser cumpridas sequencialmente; desta forma, conduzirá ao amadurecimento progressivo da decisão cirúrgica (Damasceno, 2000). A definição precisa da causa da epilepsia, da(s) área(s) e início das crises é extremamente importante, pois esses fatores são essenciais para o plano cirúrgico e para o prognóstico no período pós-operatório (Valença, 2000).

O critério de seleção dos pacientes submetidos à cirurgia é rigoroso e exige uma série de exames prévios para determinar sua viabilidade. É necessário exame clínico, neurofisiológico (EEG, técnica de monitorização por vídeo-eletroencefalografia), neurorradiológico (RNM) e neuropsicológico (Leite e Cavalheiro, 1998; Cendes e Kobayashi, 1999).

2.3 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA E EPILEPSIA

Estudar a influência da epilepsia sobre as funções cognitivas é um desafio, dado a complexidade das manifestações desse distúrbio conforme citado acima, o qual envolve, portanto, múltiplas variáveis. Os comprometimentos cognitivos podem ser os resultados da ação conjunta ou isolada de múltiplos fatores como etiologia; tipo, frequência, duração e severidade das crises epiléticas; idade de manifestação da primeira crise; fatores hereditários e psicossociais; disfunções fisiológicas; lesões cerebrais e os efeitos das drogas antiepiléticas (DAEs) (Hessen et al 2006). Desta forma a neuropsicologia torna-se um instrumento essencial para a investigação do impacto das crises epiléticas na cognição.

Neuropsicologia pode ser definida como "a ciência da organização cerebral dos processos mentais humanos", que tem "como objetivo específico e peculiar investigar o papel dos sistemas cerebrais individuais nas formas complexas de atividades mentais" (Luria, 1981). No estudo dos processos mentais ditos cognitivos, pressupõe nas palavras de Neisser

citado por Kandel et al. (1997, p. 259), que: “[...] tudo aquilo que sabemos acerca da realidade foi medido não apenas pelos órgãos dos sentidos, mas por sistemas complexos que interpretam e reinterpretem as informações sensoriais... o termo ‘cognição’ se refere a todos os processos pelos quais a entrada sensorial é transformada, reduzida, elaborada, armazenada, recuperada e utilizada”.

Ao lado dos avanços conquistados pela neurocirurgia, neurofisiologia e pelas técnicas de diagnóstico por neuroimagem, a neuropsicologia vem clarificar a enigmática relação existente entre funcionamento cerebral e funções corticais superiores (como percepção, memória, linguagem, atenção, entre outras), considerando tanto as variáveis biológicas quanto as socioculturais e psicológicas como constituintes do ser humano.

Para isto utiliza-se um conjunto de testes e escalas, além da observação qualitativa do comportamento. A bateria de testes utilizados envolve os diferentes domínios cognitivos como: atenção, linguagem (compreensão, expressão, leitura e escrita), memória (verbal e visual) e funções executivas (capacidade de planejamento, de raciocínio lógico, de abstração, entre outras), habilidades visuoespaciais de destreza visuomotora (Costa et al., 2004). A importância desses instrumentos reside, principalmente, na prevenção e detecção precoce de disfunções cognitivas e do comportamento resultante de lesões, doenças ou desenvolvimento anormal do cérebro, indicando de forma minuciosa o ritmo e a qualidade do processo e possibilitando um "mapeamento" qualitativo e quantitativo das áreas cerebrais e suas interligações (sistema funcional), visando intervenções terapêuticas precoces e precisas (Luria, 1981).

Ardila e Ostrosky-Sólis (1996) apontam que a neuropsicologia tem três objetivos principais, sendo eles um objetivo fundamental, com o estudo das relações entre a organização do sistema nervoso e o processo psicológico; um objetivo clínico, com o desenvolvimento e a aplicação de procedimentos de diagnóstico neuropsicológico; e por último um objetivo aplicado, com a aplicação e criação de procedimentos de reabilitação em caso de alteração cerebral. Nitrini et al (1996) apresentam a neuropsicologia como o campo de conhecimento que trata da relação entre cognição, comportamento e atividade do sistema nervoso em condições normais e patológicas, por meio do estudo de redes neuronais, utilizando-se de conhecimentos de anatomia, fisiologia, psicologia, psiquiatria e neurologia, dentre outras áreas. LundyEkman (2000) define a neuropsicologia como a busca para compreender o sistema nervoso em suas diversas manifestações, incluindo seu desenvolvimento, as relações químicas, estruturais e funcionais, e as patologias manifestas nesse sistema.

A avaliação neuropsicológica é de grande importância nos programas de cirurgia para epilepsia ao estudar pacientes antes e após a intervenção cirúrgica, tendo um papel primordial ao prever resultados neuropsicológicos pós-cirúrgicos e oferecer um prognóstico (Orozco-Giménez et al., 2002).

Sabendo-se que os dois hemisférios cerebrais trabalham de maneira conjunta e complementar, mas que existe diferença nas funções desempenhadas por cada um deles, a interpretação dos achados neuropsicológicos auxilia na determinação da lateralidade de possíveis disfunções cerebrais.

O hemisfério esquerdo e o direito armazenam tipos diferentes de memória. Genericamente falando, a memória verbal (listas de palavras, letras, histórias) é uma função do HE, enquanto a memória visual ou não-verbal (rostos, padrões geométricos, entre outros), é uma função do HD (Springer & Deutsch, 1998). Os testes neuropsicológicos devem, portanto, avaliar as diferentes funções verbais e não-verbais e as diferenças entre os hemisférios no processamento de tais estímulos (Noff et al., 2002). Neste sentido, o material utilizado nos testes neuropsicológicos deve ser de natureza verbal e não-verbal, para polarizar a avaliação nos domínios do hemisfério esquerdo e direito.

Alguns déficits cognitivos específicos são observados em pacientes com epilepsia, particularmente naqueles com ELT nos quais são esperados déficits mnêmicos, nas habilidades verbais (Jokeit & Ebner, 2002), dificuldades no processamento de números (Delazer et al., 2004), de reconhecimento de emoções faciais (Meletti et al., 2003) e das funções intelectuais.

Como citado anteriormente os déficits mais evidentes na EMT, são os mnemônicos, os quais serão apresentados a seguir.

2.4 MEMÓRIA

Os humanos possuem pelo menos dois sistemas qualitativamente diferentes de armazenamento da informação, que são normalmente designados como memória *declarativa* ou *explícita* e *não-declarativa* ou *implícita* (também chamadas de "memória de procedimento" ou "procedimental") (Kandel, 2000; Eichenbaum, 2001; Izquierdo, 2002). De maneira ampla a memória declarativa refere-se ao armazenamento do material que está disponível à consciência, podendo ser verbalizado (expresso mediante a linguagem), e a

memória não declarativa refere-se àquela memória não disponível à percepção consciente, pelo menos não de forma detalhada, estando associadas a comportamentos, hábitos e habilidades (Kandel, 2000).

A memória declarativa pode ser subdividida, de acordo com o tempo de armazenamento das informações em memória imediata, memória de curto prazo e memória de longo prazo. Embora os detalhes dessa divisão ainda sejam bastante debatidos por neuropsicólogos e neurobiólogos, estas três classes temporais da memória são geralmente aceitas (Izquierdo, 2002):

Memória imediata (registro sensorial) – é a capacidade rotineira de manter na consciência, durante alguns segundos, experiências em andamento. A capacidade desse registro é muito ampla, envolvendo todas as modalidades (visual, verbal, tátil, entre outras) e está na base de um sentido contínuo de “presente” (Purves et al., 2005). É a capacidade de reter uma informação por poucos segundos (Lundy-Ekman, 2004).

Memória de Curto Prazo (MCP) – é a capacidade de reter uma informação por segundos a minutos ou poucas horas, passado o momento presente. Refere-se ao sistema de memória com capacidade de poucos itens e que decai rapidamente com o tempo (Bueno e Oliveira, 2004).

- Memória de Longo Prazo (MLP) – permite a conservação durável das informações, podendo durar de horas a meses e décadas, ou pela vida inteira, possibilitando o aprendizado e a consolidação das informações (Magila, 2004). São exemplos desse tipo de memória as nossas lembranças da infância ou de conhecimentos que adquirimos na escola. Refere-se ao sistema de memória com capacidade ilimitada de processamento e que persiste indefinidamente (Bueno e Oliveira, 2004). As MLPs que duram muitos meses ou anos costumam ser denominadas memórias remotas (Izquierdo, 2002).

O papel da memória de curto prazo é crucial neste modelo, pois para atingir a MLP, a informação precisa passar, necessariamente, pela MCP, o que equivale a dizer que a memória permanente já conheceu, anteriormente, uma forma mais lábil (Bueno e Oliveira, 2004).

2.5 ESTRUTURAS CEREBRAIS E FORMAÇÃO DA MEMÓRIA

Com os avanços atuais dos exames de imagem, como a RNM, o PET scan e a ressonância magnética funcional (RMf), foi possível identificar com maior precisão quais as áreas cerebrais envolvidas na formação da memória, seja ela MCP ou MLP.

As principais estruturas anatômicas relacionadas à formação da memória são: o hipocampo, a amígdala, o núcleo caudado e o putamem.

O hipocampo, a amígdala e o córtex pré-frontal são estruturas fundamentais para a formação da memória explícita. A amígdala parece exercer papel fundamental nos estados afetivos relacionados com o estabelecimento das diferentes experiências de aprendizagem (Kandel, 2000).

Estudos lesionais em animais e humanos, enfatizaram que o sistema do lobo temporal mesial é particularmente envolvido na consolidação temporária nos processos de memória, sendo o hipocampo um importante mediador da memória declarativa de longa duração (Helmstaeder, 1996). O processo de codificação que converte memórias de curto prazo em memórias de longo prazo no homem e em outros primatas envolve o hipocampo e porções adjacentes entorrinal, peri-rinal e para-hipocâmpica do córtex temporal mesial.

O hipocampo é a estrutura central de formação de memórias declarativas. Nele a região medial, subárea CA1, faz parte de um circuito que envolve o córtex entorrinal e mais duas subáreas hipocâmpicas: o *gyrus dentatus* e a subárea CA3. A subárea CA1 projeta-se para o córtex entorrinal e este recebe e emite fibras da amígdala e septum, do córtex pré-frontal ântero-lateral, córtex parietal associativo, bem como a maior parte do córtex sensorial. Desta forma, o CA1 está ligado a todas as regiões do cérebro que registram qualquer tipo de experiência. As áreas a pouco relacionadas recebem terminações de vias nervosas vinculadas com o afeto, estado de alerta, ou registro de resposta a estímulos que podem produzir ansiedade ou que causam estresse.

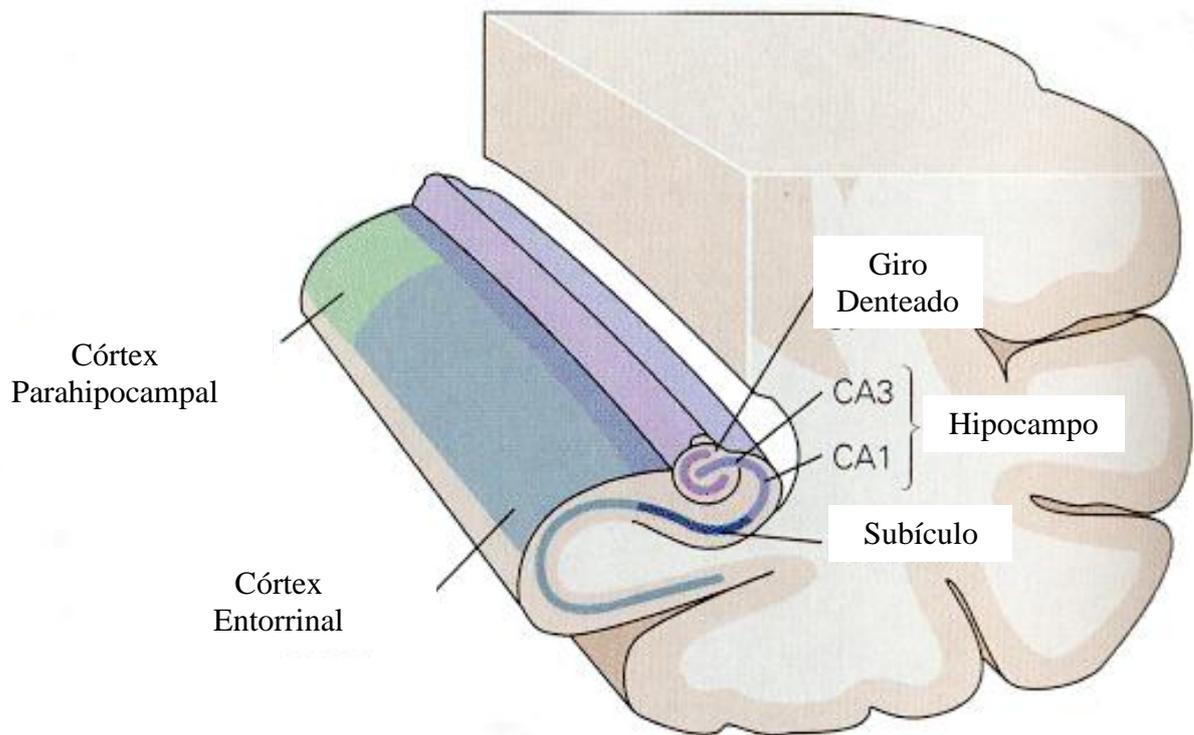


Figura 1 – Hipocampo
(Reproduzido de Kandel, 2000)

2.5.1 Hipocampo e memória

O caso do paciente Henry Molaison, falecido em dezembro de 2008, até então conhecido somente como HM, levou à fama não somente o protagonista, mas também uma região do cérebro: o hipocampo. O paciente sofria de severas crises epiléticas à época intratáveis por medicamentos e a solução encontrada, após avaliação de alterações difusas no eletroencefalograma (EEG), foi à remoção cirúrgica bilateral do lobo temporal medial, que se sabia estar envolvido em convulsões (Scoville e Milner, 1957). Como último recurso de tratamento, foi removida a superfície do lobo temporal em ambos os lados do encéfalo, incluindo o hipocampo (ablação da parte mesial dos lobos temporais). Esse tratamento experimental foi efetivo em relação à epilepsia, mas imediatamente após a cirurgia, HM passou a apresentar um devastador déficit de memória. Lembrava-se dos eventos que precederam a cirurgia e, vividamente, dos eventos de sua infância, mas quando aprendia uma nova tarefa era incapaz de reter essa informação por mais de um minuto. Desde a época de

sua cirurgia, em 1953, HM ficou incapacitado de converter uma nova memória de curto prazo em uma memória permanente, de longo prazo (Kandel et al 1997; Squire & Kandel, 2003).

Nos anos seguintes o hipocampo tornou-se, portanto, alvo de inúmeras pesquisas, tanto em seres humanos quanto em animais de experimentação de diversas espécies.

Portanto, no homem, a destruição bilateral do hipocampo ventral ou processos patológicos que destroem seus neurônios CA1 causam déficits acentuados na memória recente (Bear, 2002). Humanos com essa destruição mantêm intactas a memória imediata e memória remota. Seus processos de memória não declarativa estão geralmente intactos. Eles agem de maneira adequada em termos de memória consciente enquanto estiverem concentrados no que estão fazendo. Ao se distraírem, contudo, mesmo que por um curto período, toda a memória do que estão fazendo ou propõem fazer é perdida. Portanto, eles são capazes de novo aprendizado e de preservação de velhas memórias anteriores à lesão, mas eles não podem constituir novas memórias a longo prazo. Existem estreitas conexões entre o hipocampo e o córtex vizinho, e o defeito é mais grave quando os córtices entorrinal, peri-rinal e parahipocámpico também são danificados (Bueno e Oliveira, 2004).

Estudos em pacientes com lesões cerebrais têm mostrado a participação do hipocampo na formação de novas recordações. Portuguese (1998) refere que lesões nas estruturas hipocámpais podem afetar de forma importante a memória, principalmente quando ambos os hipocampos (direito e esquerdo) estão comprometidos. Quando isto acontece, a mensagem recém recebida não é mais “gravada” na memória, isto é, lesões nestas estruturas bloqueiam a formação e o armazenamento de novas recordações, como mostra o caso do paciente HM, mencionado anteriormente. Outros estudos em humanos e animais (Squire, 1992) corroboram com estes achados, mostrando que danos estruturais no hipocampo causam prejuízos no funcionamento da memória.

Na ELT a memória declarativa está comprometida quando estruturas mesiais, associadas às neocorticais adjacentes, estão lesionadas ou disfuncionais, sob efeito de atividade elétrica anormal e/ou de efeitos indesejados de tratamentos. Assim, Helmstaedter (2002), em um estudo com 100 pacientes com ELT refratária, avaliados desde 1988, demonstrou que 70 a 80% destes pacientes apresentavam comprometimentos mnésticos verbal ou visual.

Existem evidências de que os pacientes com ELT unilateral apresentam déficits neuropsicológicos lateralizados (Grammaldo et al., 2006; Nolan et al., 2004). Foi postulado que tais déficits podem ser causados pela perda de células associadas à lesão ou pela interferência das descargas epileptiformes interictais na cognição (Akanuma et al., 2003).

Desta forma, alguns autores demonstraram que pacientes com ELT esquerda costumam apresentar prejuízos de memória verbal enquanto aqueles com ELT direita têm déficit de memória não-verbal (Helmstaedter, 2001; Elger et al., 2004).

2.6 TRATAMENTO CIRÚRGICO DA EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL

O tratamento cirúrgico para epilepsia tem sido realizado, segundo relatos históricos, desde o período neolítico na Europa, dos incas no Peru e dos antigos médicos gregos e egípcios, que realizavam trepanações no crânio de pacientes com epilepsia para a expulsão de maus espíritos.

No Brasil, a cirurgia de epilepsia foi iniciada de forma técnica e científica por Niemeyer, em 1956, com a criação de uma nova operação a amígdalo-hipocampectomia. Na AHS se realiza uma incisão de 2 cm em T2 (giro temporal médio) que é aprofundada em ângulo reto com o córtex cerebral até alcançar o corno temporal do ventrículo lateral, onde a amígdala é removida anteriormente e o hipocampo removido em bloco em seus 2 a 2,5 cm anteriores. No que concerne às medidas anatômicas utilizadas na técnica de Niemeyer, estas não levam em consideração as variações que podem ser encontradas na anatomia causadas, em geral, pela patologia que afeta as estruturas temporais mesiais.

Assim, duas estratégias cirúrgicas são aplicadas hoje para o tratamento dos indivíduos com EMT refratária. A lobectomia temporal anterior (LTA) resseca tanto estruturas mesiais quanto as do neocórtex ântero-lateral. Por outro lado, a amígdalo-hipocampectomia seletiva (AHS) resseca apenas estruturas mesiais, poupando as regiões neocorticais.

No Programa de Cirurgia da Epilepsia do Hospital São Lucas da PUCRS, ao longo dos últimos anos, vários os cirurgiões têm preferido sistematicamente, a técnica de ressecção seletiva (Paglioli et al, 2004; Paglioli et al 2006), procurando poupar o neocórtex temporal para uma maior preservação das funções cognitivas.

Quando um paciente torna-se candidato à cirurgia para controle da epilepsia, realiza-se uma série de procedimentos, dentre os quais: determinação do tipo de epilepsia, investigação neurofisiológica, para melhor determinação do provável foco de origem das crises e investigação neuropsicológica (Palmini et al., 1998), adotada especialmente no caso de epilepsias do lobo temporal associadas com a esclerose (atrofia) hipocampal, uma vez que

esta estrutura participa dos circuitos principais associados com a memória declarativa. Sabe-se que o hemisfério dominante para a linguagem na maioria das pessoas é o esquerdo. A especificidade do funcionamento do hipocampo está associada com a dominância para a linguagem (Kinsbourne, 1989; Engelhardt et al, 1995). Assim, a memória para material específico verbal encontra-se ligada ao funcionamento do hipocampo esquerdo ao passo que o funcionamento do hipocampo direito é associado ao aprendizado de informações não verbais (Portuguez et al, 1998).

A ablação de um hipocampo só é bem tolerada se o hipocampo contralateral é normalmente funcional. Assim, além de se assegurar de que as estruturas contralaterais ao foco epilético são capazes de assumir a maior parte das funções mnésicas, é importante também determinar o grau de funcionamento da região a ser retirada para que não ocorram perdas cognitivas, como um déficit mnésico global maior. Caso a memória do paciente esteja preservada, isto indica que o hipocampo tem uma capacidade funcional e por isto não deve ser desprezado. Nestes casos vem se optando por um procedimento cirúrgico que limite a ressecção, preservando o máximo de função, sem abdicar do controle das crises (Neto e Cendes, 2000).

2.7 ESTUDO ELETROFISIOLÓGICO EM FATIAS E VIABILIDADE HIPOCAMPAL

O estudo das bases eletrofisiológicas e moleculares dos processos associados à gênese da atividade bioelétrica anormal no tecido humano epilético é um dos grandes avanços científicos na epileptologia moderna. A realidade atual mostra que um grande número de pacientes epiléticos apresenta epilepsias refratárias às drogas antiepiléticas. Em alguns casos, uma avaliação eletroclínica integral e bem planejada pode levar à identificação das áreas responsáveis pelas descargas epiléticas e a remoção cirúrgica dessas áreas permite controle satisfatório das crises. As causas da epileptogenicidade e intratabilidade são em parte desconhecidas, porém, a resposta a muitas dessas questões pode estar na análise do tecido epilético. A compreensão da fisiopatogênese dos distúrbios epiléticos no tecido humano levará certamente ao desenvolvimento de alternativas terapêuticas mais eficazes e racionais (Sanabria et al, 2000).

Dentre as diferentes técnicas utilizadas em neurociência básica, a eletrofisiologia *in vitro* destaca-se como uma das ferramentas mais poderosas na compreensão da atividade

neuronal, tanto em relação a células individuais quanto no nível das redes neuronais (Silva et al, 2006).

Uma das técnicas amplamente utilizadas para o estudo *in vitro* é a técnica das fatias cerebrais (do inglês, brain slices). Esta técnica utiliza de cortes de cérebro com espessuras que variam de 100 a 700 μm , mantidos vivos em um ambiente controlado, tanto físico como quimicamente (Contreras, 2004; Tavares, 2006).

O desenvolvimento das preparações de fatias de tecido cerebral é um marco importante para os avanços em neurociências. É responsável pela maioria dos avanços na compreensão dos aspectos celulares das alterações sinápticas na memória, potenciação e depressão sináptica de longo prazo (Teyler, 1999).

As preparações foram desenvolvidas por Henry McIlwain e colaboradores para estudos bioquímicos do sistema nervoso central na década de 50. Tais estudos tinham como objetivo desenvolver uma preparação de tecido isolado, em que ambos os parâmetros químicos e elétricos pudessem ser mensurados e manipulados pelo pesquisador. Com isso observou-se que as fatias não apenas eram metabolicamente viáveis, mas também continham neurônios que mantiveram estáveis seu potencial de repouso da membrana. Em 1966, foi publicado um artigo por Yamamoto e McIlwain em que eles descreviam a primeira preparação de fatias sinápticamente viáveis, demonstrando que a resposta sináptica pode ser registrada em resposta a uma estimulação elétrica na via aferente (Collingridge, 1995).

Esta metodologia é largamente usada em investigação eletrofisiológica das propriedades dos neurônios, transmissão sináptica, plasticidade sináptica, neurofarmacologia e neuropatologia (Xiao e Wang, 1998).

Hoje em dia esse procedimento se expandiu para outras áreas além da bioquímica, oferecendo inúmeras oportunidades de pesquisa para anatomistas, fisiologistas, farmacologistas, biólogos moleculares e biofísicos no estudo dos mecanismos básicos das epilepsias (Tavares, 2006).

Estudos *in vitro* apresentam vantagens quanto aos experimentos *in vivo*: Não requer a manutenção das funções fisiológicas do animal. Fácil acesso visual e físico para os eletrodos de registro e estímulo. A possibilidade de facilmente se manipular o ambiente externo, permitindo a observação do comportamento dos neurônios frente a diferentes estímulos, como por exemplo, a aplicação de fármacos neuroativos no banho. A possibilidade de se adquirir várias fatias de um só animal, permitindo que o animal seja teste e controle do experimento (Henderson, 1993). A importante manutenção das relações anatômicas normais o que não ocorre em cultura de células neuronais (Selig e Malenka, 1997; Xiao e Wang 1998).

Em 1955, Ward e Thomas registraram extracelularmente a atividade os neurônios neocorticais humanos epiléticos que haviam sido cirurgicamente removidos. Em 1976, Schwartzkroin e Prince relataram os primeiros registros intracelulares *in vitro* de tecido humano epilético (Tavares, 2006).

O registro eletrofisiológico extracelular é possível devido ao fato de que a despolarização intracelular decorrente da abertura de canais dependentes de voltagem ou de ligante é percebida no meio extracelular como uma pequena hiperpolarização. Assim, é possível obter informações sobre a atividade sincrônica dos neurônios. A resultante do potencial de campo obtido corresponde à soma das correntes que fluem em um pequeno volume local no meio extracelular. Como o potencial de campo normalmente não ultrapassa a amplitude de 1mV, deve-se dar especial atenção ao ruído, para que ele não dificulte a identificação do sinal (Selig e Malenka, 1997; Zhou e Poon, 2000).

Tavares (2006) afirma que o conhecimento de características elétricas do neurônio, como entidade, é de suma importância para a compreensão do funcionamento dos circuitos neuronais e conseqüentemente do sistema nervoso.

É sabido que a atividade elétrica neuronal depende da integridade das células, bem como das redes neurais. (Silva et al, 2006).

Portanto, neurônios/circuitos alterados podem gerar atividade/descargas apenas até o limite de uma integridade estrutural mínima. Na ELT, a morte neuronal e a gliose contribuem para uma redução importante do volume hipocampal. Desta forma, hipocampos muito atróficos, com maior comprometimento de sua integridade, apresentariam uma menor reserva funcional e uma menor capacidade de gerar atividade elétrica *in vivo* e *in vitro* (Silva et al, 2006).

Para um experimento com fatias hipocampais de um único paciente podem ser necessárias até 20 horas de trabalho, incluindo a preparação dos reagentes e equipamentos, a coleta do fragmento cirúrgico, a obtenção e estabilização das fatias, o registro a atividade neuronal em diferentes protocolos e o teste de diferentes drogas antiepiléticas. Não obstante a utilização de procedimentos padronizados e o empenho de todo o esforço, o registro não pode ser obtido em alguns casos devido à ausência ou insuficiência da atividade elétrica neuronal, mesmo após várias tentativas em diferentes regiões do tecido e em diferentes fatias (Silva et al, 2006). Nestes casos, cujo hipocampo não é capaz de gerar nenhum registro, denomina-se de hipocampos não-viáveis e do contrário os hipocampos viáveis, são aqueles que mantêm uma viabilidade neuronal preservada no registro eletrofisiológico *in vitro*.

Segundo Foehring e colaboradores (1991), para determinar as anormalidades que acompanham a ELT humana é importante analisar a variabilidade de suas propriedades elétricas. Segundo Tavares (2006), ao estudar as diferenças dos padrões de disparo das fatias hipocampais em ratos e tecido humano, relata que infelizmente não existem estudos eletrofisiológicos relacionados ao tecido humano. A autora ainda relata que, além da escassez de relatos na literatura, nenhum deles faz uma abordagem de CA1 e conseqüentemente correlacionar os resultados com outros estudos tornaram-se limitado e ao mesmo tempo um desafio.

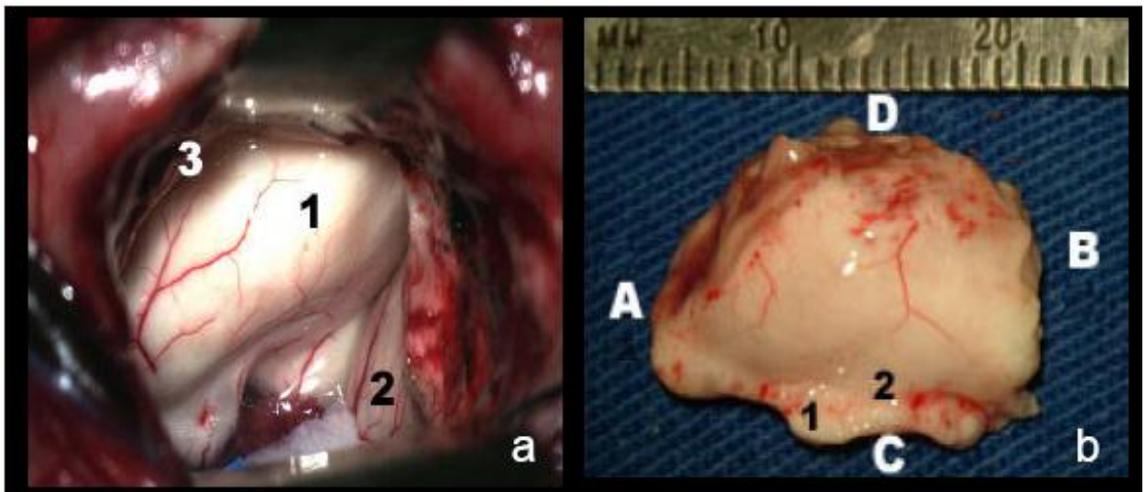


Figura 2 - Hipocampo Esquerdo

Antes (a) e depois (b) da ressecção cirúrgica. a) visão cirúrgica do lobo temporal: hipocampo (1) amígdala (2) e sulco colateral (3). B) bloco hipocampal esquerdo, vista cranial: posterior (A); anterior (B), lateral (C), mesial (D), eminência colateral (1) sulco colateral (2)

De acordo com Sanabria et al (2000), o tecido humano epiléptico mantido *in vitro* pode, portanto, ser utilizado como um modelo apropriado para o desenvolvimento de DAE. Esse tecido apresenta um perfil neuroanatômico definido pelas alterações decorrentes da epilepsia de longa duração assim como circuitos epilépticos característicos do ser humano e expressão aberrante de receptores e canais iônicos “epilépticos”. Assim, as fatias cerebrais mantidas *in vitro* apresentam um potencial significativo para a descoberta de novas alternativas farmacológicas para tratamento das epilepsias.

Assim como citado anteriormente, embora progressos tenham sido feitos com a caracterização de padrões de disparos neuronais anormais em estudos *in vitro* dos hipocampus na epilepsia, a existência de uma associação entre a intensidade de registro eletrofisiológico e as funções de memória no período pós-operatório não foi elucidada. Neste aspecto, o presente

estudo contribui com novos conhecimentos ao indicar a relação da viabilidade neuronal do hipocampo com os processos de memória.

Até o presente momento, não existem na literatura mundial estudos que correlacionem tais aspectos.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Correlacionar a presença de atividade elétrica neuronal do hipocampo (viabilidade hipocampal) em pacientes com ELTM submetidos à cirurgia para retirada do foco epileptogênico, com o desempenho nos testes de memória no período pós-operatório.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Correlacionar a atividade elétrica neuronal do hipocampo ressecado, com a lateralidade do lobo temporal submetido à intervenção cirúrgica, com as variáveis demográficas (sexo, idade de início das crises, idade, escolaridade) e com a classificação das crises no período pós-operatório.

Correlacionar o desempenho nos testes de memória no período pós-operatório com a lateralidade do lobo temporal submetido à intervenção cirúrgica, com as variáveis demográficas (sexo, idade de início das crises, idade, escolaridade) e com a classificação das crises no período pós-operatório.

4 SUJEITOS E MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, sendo:

- a) Intervenção (AHS)
- b) Desfechos:
 - Viabilidade dos hipocampos no estudo *in vitro*
 - Resultados nos testes de memória no período pós-operatórios

4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A amostra constou de 64 pacientes com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso submetidos à cirurgia da epilepsia mesial temporal sempre pelo mesmo neurocirurgião integrante do Programa de Cirurgia da Epilepsia do Hospital São Lucas da PUCRS (PCE). Os pacientes foram acompanhados no período pós-operatório no Ambulatório de Epilepsia.

A amostra foi constituída pelos pacientes desta população, internados no PCE, os quais preencheram os critérios de inclusão e que aceitaram participar do estudo (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-Anexo 1).

4.3 PROCEDIMENTOS

4.3.1 Avaliação neuropsicológica

Todos os pacientes realizaram investigação pré-cirúrgica, constituída por exame clínico neurológico, monitorização video-eletroencefalografica, RNM e avaliação neuropsicológica, as quais confirmaram o diagnóstico de EMT.

Os testes utilizados para avaliação neuropsicológica no período pré e pós-operatório incluíram as Escalas de Memória Wechsler-Revisada (WMS-R), Escala Wechsler de Inteligência para Adultos- 3ª Edição (WAIS-III) e o Teste de Dominância Manual de Oldfield.

Estimou-se a inteligência geral através do desempenho de dois subtestes da escala WAIS-III (forma abreviada) que avalia as funções verbais e não verbais do indivíduo (Spreen & Strauss, 2006). Os subtestes utilizados para a obtenção do QI Estimado são os vocabulários (que objetiva verificar as habilidades mentais gerais) e os cubos (que visa averiguar a capacidade de análise, síntese e planeamento de coordenadas visuo-espaciais) (Anexo 2 e 3).

O teste utilizado para avaliar a memória foi o teste de Memória de Wechsler Revisado- WMS-R (do inglês *Wechsler Memory Scale- Revised - WMS-R*) (Wechsler, 1987). O WMS-R (Anexo 4) é uma bateria de testes de memória, constituída por testes de memória verbal (denominado de memória lógica) e visual (denominado de reprodução visual). Este teste abrange as idades entre 16 e 74 anos, sendo utilizado desde sua primeira edição em pesquisas com pacientes epiléticos para lateralização das disfunções de memória. Para avaliação da memória verbal através do WMS-R, solicitou-se ao paciente que procurasse recordar o maior número de detalhes de duas histórias lidas a ele (memória imediata- memória verbal 1) e, após trinta minutos, ele teria que recordá-las novamente (memória tardia- memória verbal 2). Para avaliação da memória visual, foram apresentados aos sujeitos quatro cartões com desenhos geométricos, mostrados durante dez segundos cada um, tendo sido solicitado ao mesmo que reproduzisse cada um, separadamente, após sua apresentação (memória imediata- memória visual I). Para avaliar a memória tardia, solicitou-se, após trinta minutos, que ele os reproduzisse novamente (sem nova apresentação dos estímulos- memória visual II). Os escores foram determinados de acordo com a idade, conforme a tabela do manual do WMS-R e transformados em desvios padrões (do escore bruto do sujeito (ES) é subtraída a média do escore da tabela do teste de acordo com a idade (EM) e dividida esta diferença pelo desvio

padrão dos escores padronizados da tabela (SD) @ ES -EM / SD). Escores < -1,0 DP são considerados inferiores e escores > ou igual a -1,0 DP são considerados normais (Weschler, 1987).

Além disso, foi utilizado no período pré-cirúrgico o Teste de Dominância Manual de Oldfield (Anexo 5), a fim de investigar a dominância manual dos pacientes. Este instrumento consta de 12 perguntas nas quais o sujeito deve indicar a mão de preferência para execução de diferentes tarefas. Cada resposta aos quesitos é classificada segundo o grau de preferência em cinco possibilidades, com as quais determinam um escore que varia entre -2 (sempre com a mão esquerda) e +2 (sempre com a mão direita). A soma total dos escores obtidos foi classificada dentro de uma escala que variou de +24 (indivíduos destros) e -24 (indivíduos sinistros) (Oldfield, 1971).

Avaliação pós-cirúrgica foi realizada, no mínimo, seis meses após o procedimento no Ambulatório de Epilepsia do Hospital São Lucas da PUCRS.

Tanto a avaliação pré, quanto pós-cirúrgica foi realizada pela pesquisadora.

4.3.2 Obtenção das fatias de hipocampo para estudo em laboratório

Como citado anteriormente, para tratamento da EMT o procedimento cirúrgico realizado foi a Amigdalohipocampectomia Seletiva (AHS).

A amígdala e a cabeça do hipocampo foram aspirados e a retirada do hipocampo foi em bloco (sentido póstero-anterior). A vascularização do hipocampo foi preservada ao máximo com o intuito de viabilizar o estudo *in vitro*. Durante a retirada do bloco hipocampal, o sulco hipocampal e uma pequena porção da eminência colateral foram preservados, pois fornecem um referencial anatômico para realização dos cortes coronais, sendo imprescindíveis para a obtenção do campo CA1.

Logo após a ablação, no próprio bloco cirúrgico, o hipocampo foi seccionado em sentido coronal para a obtenção de um fragmento para exame anátomo patológico. A peça principal foi inicialmente imersa em Ringer (líquido céfalo raquidiano artificial) com perfusão de oxigênio a 95 %. Após a identificação do sulco e eminência colateral o hipocampo foi fixado, com metacrilato, num bloco para adaptação no vibrátomo, onde foi seccionado em fatias coronais com 500 µm de espessura. As fatias assim obtidas foram imersas em solução

de Ringer resfriado e, receberam oxigênio à (95%) e gás carbônico à (5%), para envio ao laboratório.

Após um intervalo de repouso, de aproximadamente 1 hora, as fatias foram levadas, uma a uma, para a câmara de perfusão e registro (Figura 4). Nesta câmara as fatias foram mergulhadas em solução de Ringer, incluindo O₂ a 95% e CO₂ a 5%, com controle de pH mantido entre 7,0 e 7,4 e aquecidas a uma temperatura de 34° C. Examinadas com microscópio estereoscópico identificou-se o campo CA1 onde foram colocados os eletrodos para registro intracelular (Figura 5).

O estudo *in vitro* destes hipocampos foram realizados no período de 1 até 48 horas após a ablação do tecido no bloco cirúrgico.

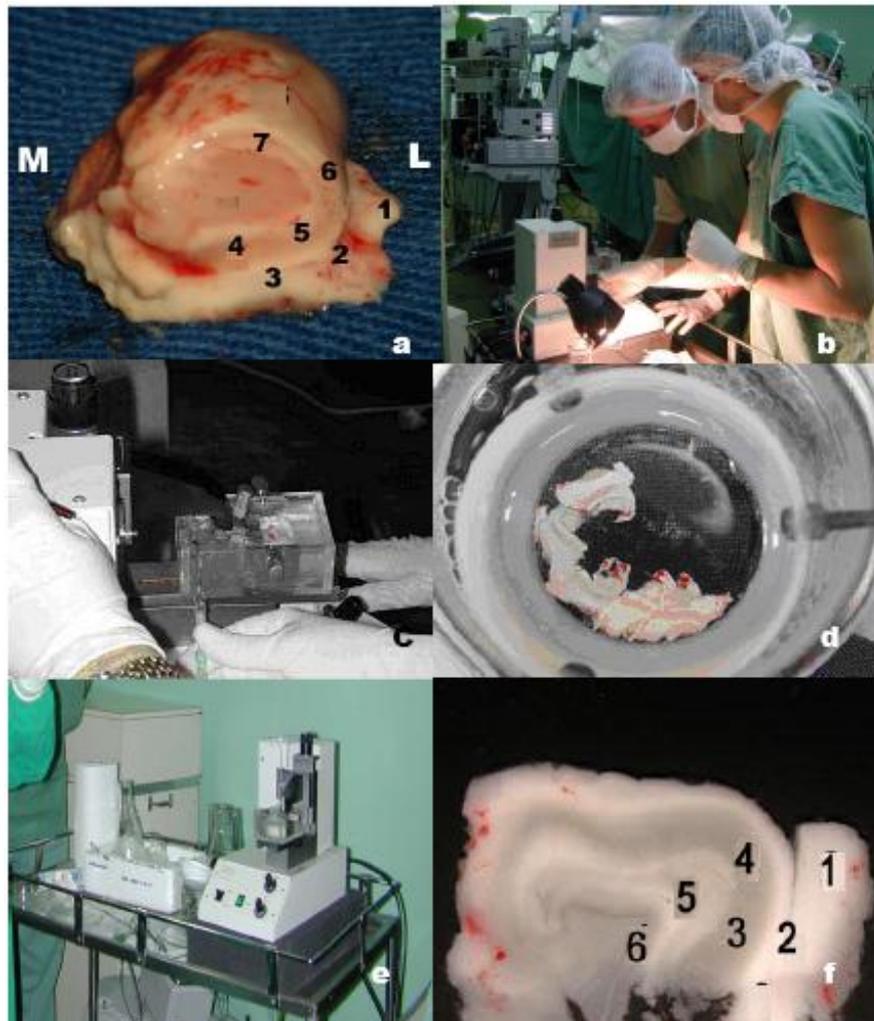


Figura 3 - Seqüência de procedimentos de obtenção de fatias até a identificação da área CA1.
 a) Bloco hipocampal esquerdo, vista anterior, secção coronal, lateral (L), mesial (M), Eminência colateral (1); Sulco colateral (2), Alveus (3), Parahipocampo (4), Subículo (5), Área de CA1 (6) e giro dentado (7). b) procedimento de fatiamento no bloco cirúrgico; c) fatiamento em detalhe; d) incubação das fatias em Ringer normal; e) Carrinho adaptado para o procedimento no bloco cirúrgico; f) fatia do hipocampo humano esquerdo - secção coronal vista anterior: EMINENCIA COLATERAL (1); Sulco colateral (2), Subiculum (3), CA1 (4), Lâmina medular (5), Giro dentado (6).

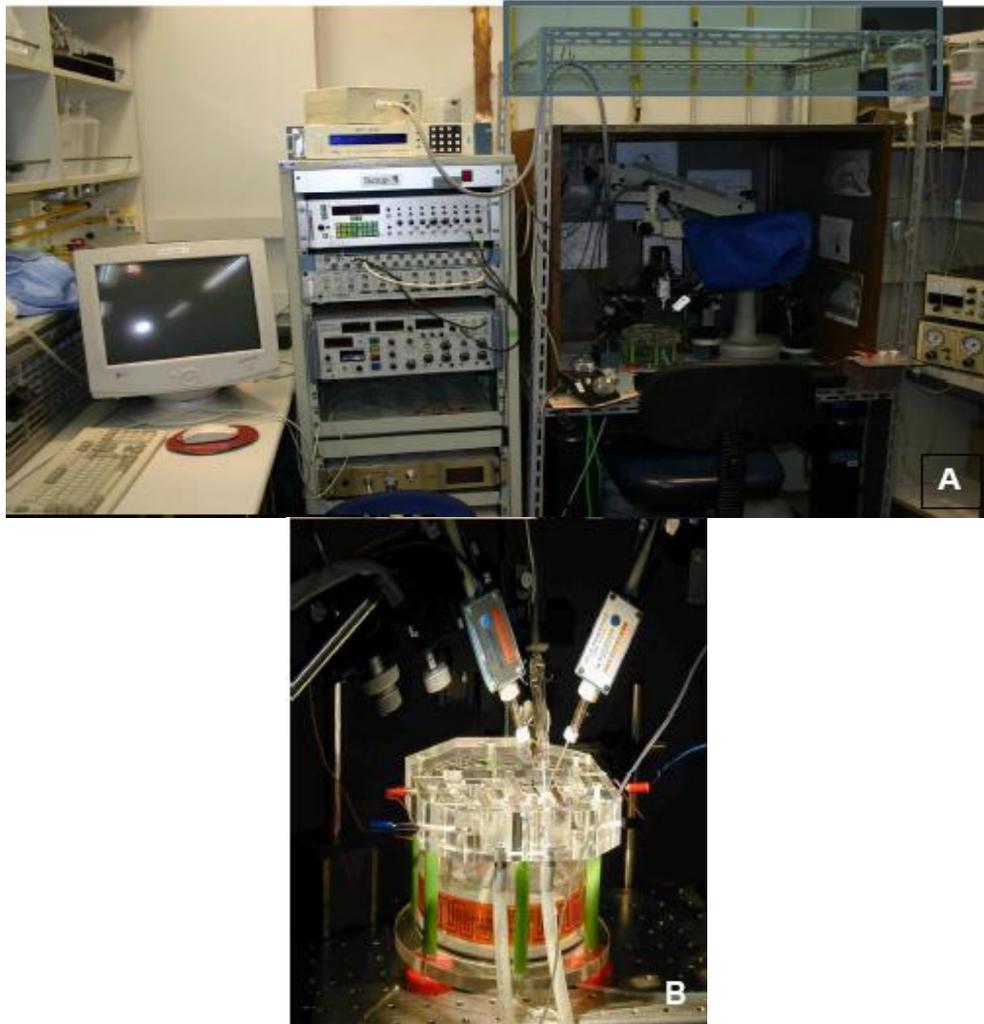


Figura 4 - Equipamento de Registro Intracelular.
 A) Aspecto Geral do Equipamento b) Câmara de registro

4.3.3 Estudos neurofisiológicos

Os parâmetros de viabilidade neuronal foram verificados a partir de suas características elétricas tais como: capacitância, potencial da membrana celular e amplitude do potencial de ação. Os registros foram realizados na célula-alvo da camada de CA1 do hipocampo com microeletrodos de borossilicato preenchidos com acetato de potássio 3M (80-100M Ω) para registro intracelular (IC) e Ringer normal (5-10 M Ω) para registro extracelular (EC). O potencial de membrana foi determinado imediatamente após a penetração da célula e 10 minutos após o empalamento. Foi aplicado corrente (-0,7 até 0,7 nA), através do AxoClamp 2B, para se avaliar os elementos elétricos básicos da membrana. Os protocolos de estimulação elétrica para o clampeamento de corrente e registros eletrofisiológicos foram

desenvolvidos em um sistema de eletrofisiologia *in vitro*, dentro de uma gaiola de Faraday, para um melhor isolamento da interferência eletromagnética com os seguintes equipamentos: Câmara de Perfusão e Registro de Interface, Osciloscópio Tektromix, Estimulador Master 8, Amplificador CyberAmp 380 e fixador de corrente (current clamp) AxoClamp 2B (Axon Instruments) monitorizados e armazenados em PC, com programa AxoScope e posteriormente analisados com o *Software* Origin 5.0.

Os estudos neurofisiológicos foram realizados pelos biólogos integrantes do Instituto de Pesquisas Biomédicas do Hospital São Lucas da PUCRS (IPB-HSL-PUCRS).

4.3.4 Classificação das crises no período pós-cirúrgico

O objetivo primordial da cirurgia da epilepsia é o controle das crises epiléticas de acordo com a classificação do controle pós-operatório de Engel (Paglioli-Neto, 2005).

Em 1987, Engel propôs critérios para o prognóstico do controle das crises, com a finalidade de uniformizar a apresentação destes resultados. Posteriormente, esta classificação sofreu algumas modificações (Engel et al.,1993). Os critérios atualmente utilizados são descritos a seguir na Tabela 1.

Tabela 1 - Classificação do controle pós-operatório de crises epiléticas de Engel

Classe I	Livre de crises epiléticas incapacitantes
A	Completamente livre das crises desde a cirurgia
B	Apenas crises parciais simples não incapacitantes desde a cirurgia
C	Algumas crises incapacitantes logo após a cirurgia, porém sem crises por um período maior ou igual há dois anos.
D	Convulsões generalizadas apenas com a descontinuação das DAE
Classe II	Crises epiléticas incapacitantes muito raras (Quase livre das crises)
A	Inicialmente livre de crises incapacitantes, porém ainda as apresenta raramente.
B	Raras crises incapacitantes desde a cirurgia
C	Crises incapacitantes ocasionais desde a cirurgia, porém com raras crises nos últimos dois anos
D	Crises noturnas apenas
Classe III	Melhora significativa
A	Redução significativa das crises
B	Intervalo livre de crises prolongado, totalizando um período superior a 50% do seguimento pós-operatório, mas menor que 2 anos
Classe IV	Ausência de melhora significativa
A	Redução na quantidade das crises
B	Sem modificações importantes no controle das crises
C	Piora de quantidade das crises

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram selecionados homens e mulheres maiores de 18 anos, candidatos a amigdalohipocampectomia seletiva como procedimento cirúrgico no Programa de Cirurgia de Epilepsia (HSL-PUCRS) com o diagnóstico provável de esclerose mesial temporal.

4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos da amostra os pacientes com epilepsia extratemporal, pacientes etilistas, pacientes com outras doenças neurológicas, portadores de retardo mental.

4.6 COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi feita pelo próprio pesquisador, através da avaliação da memória no período pré e pós cirúrgico dos pacientes que realizaram o procedimento cirúrgico AHS.

4.7 VARIÁVEIS

Variáveis preditoras:

- Resultados dos testes de memória na avaliação pós-operatória;
- Lobo temporal submetido à intervenção cirúrgica;
- Variáveis demográficas (sexo, idade, escolaridade)
- Idade de início das crises;
- Classificação das crises no período pós-operatório.

Variáveis de desfecho:

- Viabilidade do hipocampo
- Resultados dos testes de memória nos períodos pré e pós-cirúrgico;
- Diferenças entre os resultados dos testes de memória nos períodos pré e pós-cirúrgico;

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas foram descritas através de média e desvio padrão (distribuição simétrica) ou mediana e amplitude interquartílica (distribuição assimétrica). As variáveis qualitativas foram descritas através de frequências absolutas e relativas.

Para avaliar a associação com as variáveis contínuas assimétricas ou ordinais com os resultados da memória foi aplicado o coeficiente de correlação de Spearman. Para as variáveis contínuas simétricas, foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson.

Na comparação do sexo e controle das crises com os parâmetros de memória, o teste *t-student* para amostras independentes foi aplicado. O mesmo foi utilizado na comparação entre os grupos viável e não-viável em caso de assimetria o teste de Mann-whitney foi utilizado.

Na comparação dos parâmetros de memória pré e pós cirúrgicos em cada grupo o teste *t-student* para amostras pareadas foi utilizado.

O nível de significância adotado foi de 5% e as análises foram realizadas no programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 18.0.

Para avaliar a associação entre as variáveis categóricas com a viabilidade, os testes qui-quadrado de Parson ou exato de Fisher foram aplicados.

5 ÉTICA

A pesquisa não apresentou riscos, uma vez que os pacientes realizaram exames não invasivos e com autorização médica. Além disso, os exames complementares a pesquisa foram partes integrantes das avaliações dos pacientes candidatos a cirurgia da epilepsia, auxiliando o médico no que tange a avaliação da situação clínica.

Aos pacientes ou responsáveis, foi apresentado termo de consentimento informado (Anexo 1), esclarecendo-os quanto aos objetivos e as implicações do estudo.

A pesquisa em questão foi aprovada pelo comitê de ética da PUCRS.

6 RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

Os 64 pacientes foram avaliados no período de março de 2006 a março de 2010.

A Tabela 2 mostra a porcentagem, media e desvio padrão dos dados clínicos e demográficos dos pacientes do estudo.

O sexo masculino foi predominante.

Do total de pacientes, 26 (40.6%) apresentavam EMT-D e foram submetidos à ressecção do lado direito e 38 (59,4%) com EMT-E realizaram o procedimento cirúrgico no lado esquerdo.

A média de idade de início das crises foi 7 anos e a idade da realização da cirurgia foi 34,9 anos.

Tabela 2 - Aspectos Clínicos e Demográficos dos pacientes

Características	Pacientes n=64
Sexo	
Feminino	26 (40,6)
Masculino	38 (59,4)
Idade de início, anos	md (p25—p75) 7(2-14) (min 0-máx 40)
Idade, anos	34,9 ±7,7 (min 13-máx 52)
Dominância Manual (%)	
Direita	59 (92,2)
Esquerda	4 (6,3)
Ambidestro	1 (1,6)
Lado Operado (%)	
Direito	26 (40,6)
Esquerdo	38 (59,4)
Escolaridade	
I grau incompleto	39 (60,9)
I grau completo	9 (14,1)
II grau	8 (12,5)
III grau	8 (12,5)
Classificação das CE na Escala de Engel (%)	
Classe I	56 (87,5)
Classe II, III,IV	8 (12,5)

Quanto à viabilidade das fatias hipocampais, 38 pacientes (59,4%) apresentaram hipocampo viável para no estudo eletrofisiológico *in vitro* e 26 (40,6%) não viável, como ilustra a Figura 6.

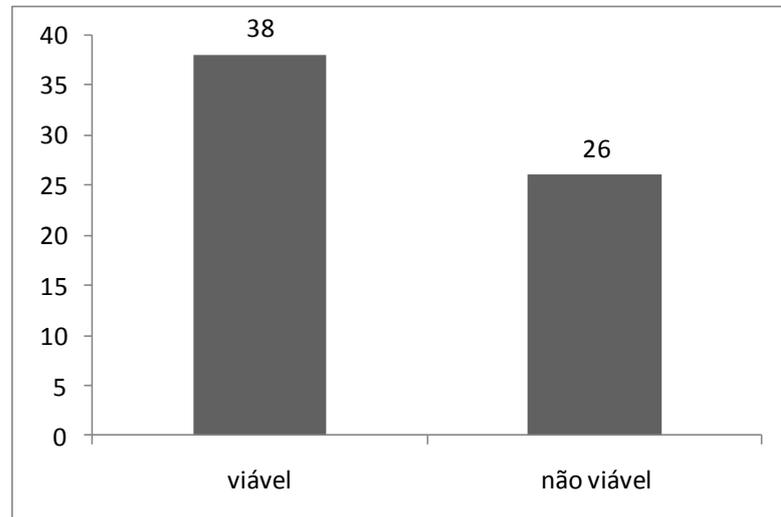


Figura 5 - Viabilidade Hipocampal

6.2 VIABILIDADE HIPOCAMPAL E MEMÓRIA

Não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo viável e não viável em relação aos parâmetros de memória nos resultados pré-cirúrgicos ($p > 0,10$) tanto no hemisfério direito quanto no esquerdo, demonstrando que os grupos eram homogêneos no início do estudo.

O melhor desempenho com a memória após a retirada do hipocampo foi mais acentuada no grupo não-viável, principalmente na memória verbal 2 (tardia), onde houve uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,012$). Nas memórias visual 1 (imediate) e 2 (tardia) também observa-se uma melhora importante no grupo não-viável, porém não estatisticamente significativa.

No grupo viável destaca-se apenas a memória verbal tardia, com leve efeito após a retirada do hipocampo. Apesar do grupo não-viável apresentar melhores escores em todos os testes de memória após a retirada do hipocampo, as diferenças entre os grupos não foram estatisticamente significativas na memória verbal imediata, visual imediata e visual tardia (Tabela 3). Percebe-se na Figura 7 que os intervalos de confiança são amplos para ambos os

grupos e por isso muitas das diferenças não foram estatisticamente significativas, porém é importante ressaltar que o grupo viável fica centrado praticamente em zero em todos os parâmetros de memória, indicando que não houve mudança nos escores pré e pós-cirurgia. No grupo não-viável a diferença mais importante encontra-se na memória verbal tardia, como já comentado anteriormente.

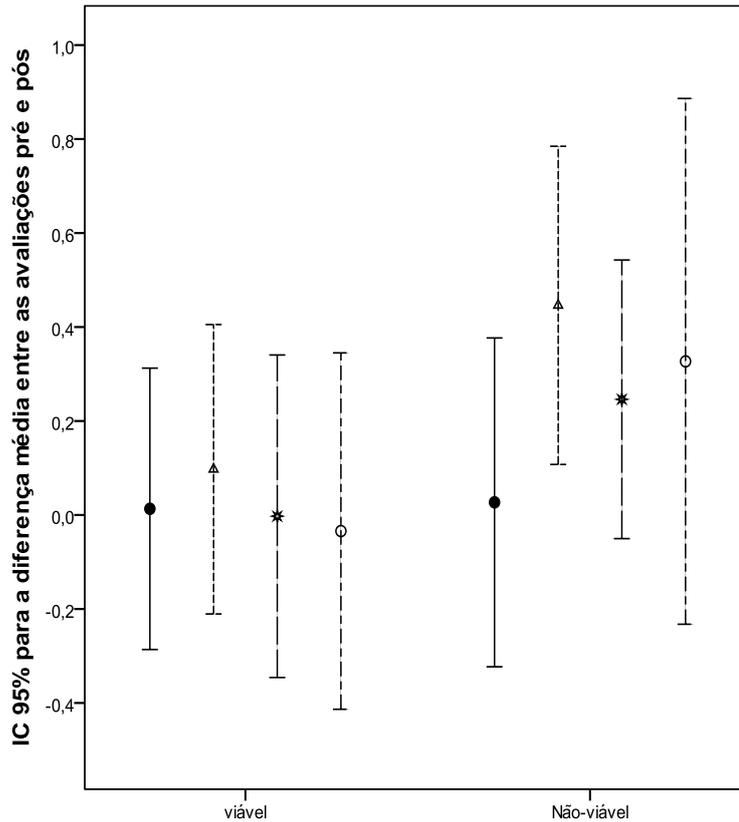


Figura 6 - Resultados da memória por grupo independente do hemisfério operado.

Legenda: círculo fechado=memória verbal 1; triângulo=memória verbal 2; asterisco=memória visual 1; círculo aberto=memória visual 2

Tabela 3 - Comparação dos resultados pré e pós-cirúrgicos em cada grupo independente do hemisfério operado

	Viável n= 38			n-Viável n= 26			
	Pré Média ± DP	Pós Média ± DP	p*	Pré Média ± DP	Pós Média ± DP	P*	P** Entre grupos
Memória Verbal 1	-0,65 ± 0,90	-0,64 ± 1,10	0,930	-0,65 ± 1,10	-0,62 ± 0,98	0,875	
Diferença (IC 95%)	0,01 (-0,29 a 0,31)			0,03 (-0,32 a 0,38)			0,952
Memória Verbal 2	-0,68 ± 0,87	-0,58 ± 0,98	0,526	-0,97 ± 0,96	-0,52 ± 0,80	0,012	
Diferença (IC 95%)	0,10 (-0,21 a 0,41)			0,45 (0,11 a 0,78)			0,132
Memória Visual 1	0,02 ± 0,85	0,02 ± 0,95	0,988	-0,19 ± 1,28	0,06 ± 0,88	0,100	
Diferença (IC 95%)	0,00 (-0,34 a 0,34)			0,25 (-0,05 a 0,54)			0,298
Memória Visual 2	-0,15 ± 0,97	-0,18 ± 1,05	0,856	-0,53 ± 1,58	-0,20 ± 0,93	0,240	
Diferença (IC 95%)	-0,03 (-0,41 a 0,35)			0,33 (-0,23 a 0,89)			0,261

* teste t-student para amostras pareadas (comparação entre o pré e pós dentro de cada grupo)

** teste t-student para amostras independentes (comparação entre os grupos viável e não viável nas diferenças entre o pré e o pós retirada do hipocampo)

6.3 LATERALIDADE DO LOBO TEMPORAL SUBMETIDO À INTERVENÇÃO CIRÚRGICA

A diferença mais importante entre os grupos é encontrada no hemisfério direito, onde no grupo viável as diferenças são pequenas e não significativas na memória verbal 2 e no grupo não-viável as diferenças são relevantes para esta variável (Tabela 4) mostrando um acréscimo nos escores no período pós-operatório.

Tabela 4 - Comparação dos resultados pré e pós-cirúrgicos em cada grupo no hemisfério Direito

	Viável n= 21			n-Viável n= 17			
	Pré Média ± DP	Pós Média ± DP	p*	Pré Média ± DP	Pós Média ± DP	p*	P** Entre grupos
Memória Verbal 1	-0,69 ± 1,05	-0,81 ± 1,22	0,544	-0,58 ± 1,05	-0,57 ± 0,88	0,977	
Diferença (IC 95%)	-0,12 (-0,56 a 0,31)			0,01 (-0,42 a 0,43)			0,650
Memória Verbal 2	-0,67 ± 1,03	-0,85 ± 0,98	0,366	-0,91 ± 1,04	-0,52 ± 0,74	0,087	
Diferença (IC 95%)	-0,18 (-0,59 a 0,23)			0,39 (-0,06 a 0,84)			0,057
Memória Visual 1	0,09 ± 0,81	-0,01 ± 0,99	0,626	0,14 ± 1,15	0,24 ± 0,74	0,566	
Diferença (IC 95%)	-0,10 (-0,47 a 0,29)			0,10 (-0,26 a 0,46)			0,460
Memória Visual 2	-0,02 ± 1,05	-0,14 ± 1,06	0,601	-0,23 ± 1,56	-0,11 ± 0,74	0,692	
Diferença (IC 95%)	-0,12 (-0,61 a 0,32)			0,12 (-0,52 a 0,77)			0,517

* teste t-student para amostras pareadas (comparação entre o pré e pós dentro de cada grupo)

** teste t-student para amostras independentes (comparação entre os grupos viável e não viável nas diferenças entre o pré e o pós retirada do hipocampo)

Na avaliação do hemisfério esquerdo (Tabela 5), observa-se que houve melhora no desempenho, na memória verbal 2, tanto no grupo viável, quanto no não viável. Destaca-se também a memória visual 1 no grupo inviável com diferença limítrofe entre as avaliações pré e pós cirurgia (Figura 8), ou seja, demonstrou melhoras, mas no entanto não estatisticamente significativas.

Tabela 5 - Comparação dos resultados pré e pós-cirúrgicos em cada grupo no hemisfério Esquerdo

	Viável n= 17			n-Viável n= 9			
	Pré Média ± DP	Pós Média ± DP	p*	Pré Média ± DP	Pós Média ± DP	P*	P** Entre grupos
Memória Verbal 1	-0,61 ± 0,71	-0,42 ± 0,92	0,375	-0,78 ± 1,26	-0,71 ± 1,19	0,844	
Diferença (IC 95%)	0,19 (-0,25 a 0,63)			0,07 (-0,69 a 0,82)			0,745
Memória Verbal 2	-0,70 ± 0,66	-0,26 ± 0,91	0,059	-1,07 ± 0,82	-0,51 ± 0,94	0,070	
Diferença (IC 95%)	0,44 (-0,02 a 0,90)			0,56 (-0,06 a 1,17)			0,751
Memória Visual 1	-0,06 ± 0,92	0,05 ± 0,93	0,736	-0,79 ± 1,35	-0,27 ± 1,07	0,071	
Diferença (IC 95%)	0,11 (-0,55 a 0,76)			0,52 (-0,06 a 1,10)			0,379
Memória Visual 2	-0,31 ± 0,87	-0,24 ± 1,08	0,808	-1,10 ± 1,54	-0,39 ± 1,24	0,218	
Diferença (IC 95%)	0,07 (-0,58 a 0,73)			0,71 (-0,52 a 1,94)			0,279

* teste t-student para amostras pareadas (comparação entre o pré e pós dentro de cada grupo)

** teste t-student para amostras independentes (comparação entre os grupos viável e não viável nas diferenças entre o pré e o pós retirada do hipocampo)

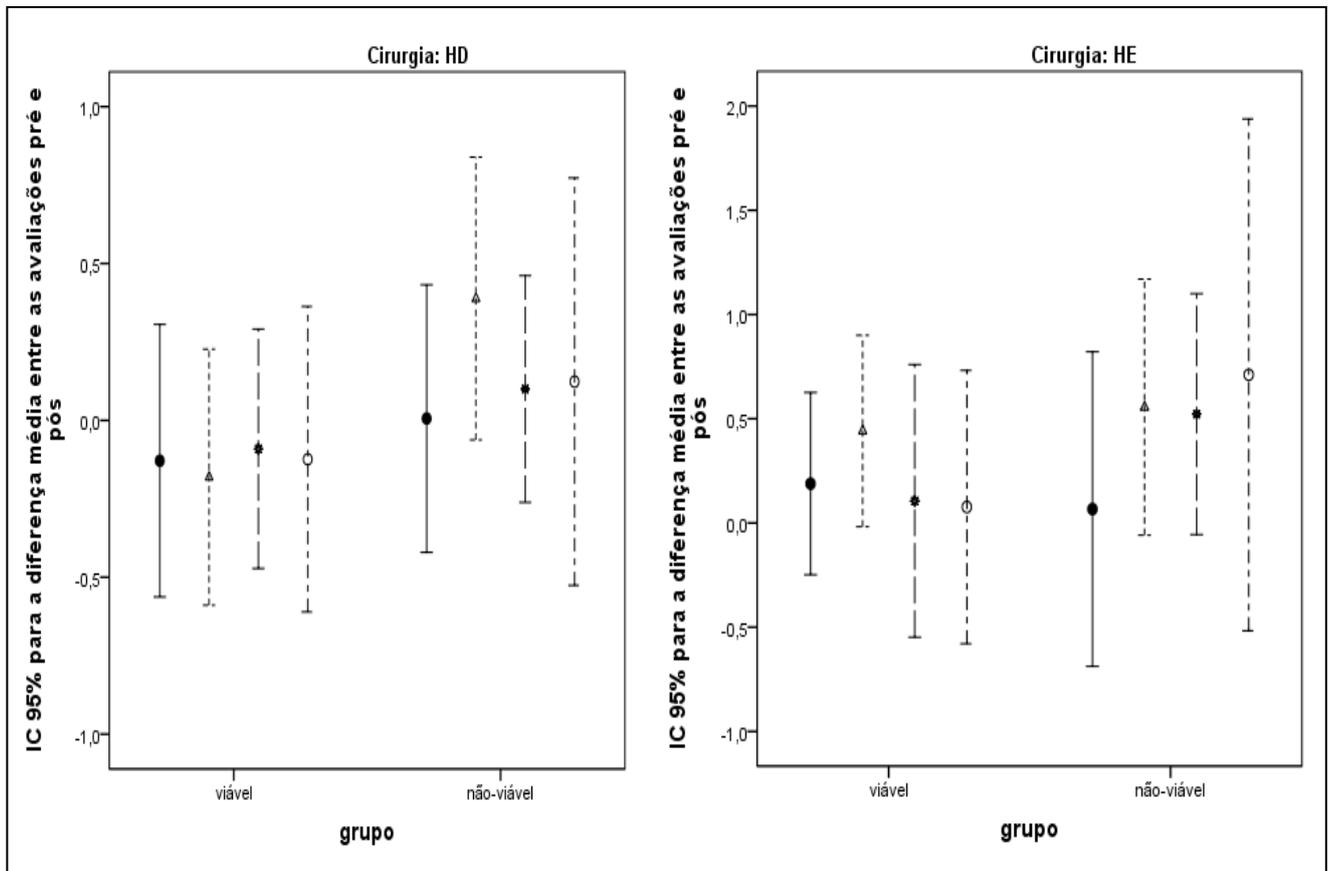


Figura 7 - Resultados da memória por grupo considerando o hemisfério operado

Legenda: círculo fechado=memória verbal 1; triângulo=memória verbal 2;
 asterisco=memória visual 1; círculo aberto=memória visual 2

6.4 IMPACTO DAS VARIÁVEIS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS DA EPILEPSIA NA VIABILIDADE HIPOCAMPAL

Não houve associação estatisticamente significativa entre as variáveis demográficas e clínicas com a viabilidade do hipocampo ($p > 0,05$), conforme pode ser visualizado na Tabela

6.

Tabela 6 - Comparação das variáveis demográficas em relação à viabilidade

Variáveis	Viável (n=38)	Não viável (n=26)	P
Sexo – n(%)			1,000
Masculino	23 (60,5)	15 (57,7)	
Feminino	15 (39,5)	11 (42,3)	
Idade (anos) – Média ± DP	33,6 ± 8,0	36,8 ± 6,8	0,108
Idade de início (anos) – Md (P25 – P75)	6,5 (1,6 – 12,5)	8,5 (2 – 15)	0,511
Lado operado – n(%)			0,582
Direito	21 (55,3)	17 (65,4)	
Esquerdo	17 (44,7)	9 (34,6)	
Nível de escolaridade – n(%)			0,077
1 ^a inc	21 (55,3)	18 (69,2)	
1 ^o comp	4 (10,5)	5 (19,2)	
2 ^a grau	8 (21,1)	0 (0,0)	
3 ^a grau	5 (13,2)	3 (11,5)	
ENGEL – n (%)			0,456
Classe I	32 (84,2)	24 (92,3)	
Outras classes	6 (15,8)	2 (7,7)	

6.5 IMPACTO DAS VARIÁVEIS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS DA EPILEPSIA NOS DÉFICITS DE MEMÓRIA

Quando se associou sexo, idade, escolaridade, idade de início e controle das crises com os resultados da memória, não houve associação estatisticamente significativa da memória com o controle das crises e escolaridade ($p > 0,20$).

No entanto, homens apresentaram escores significativamente melhores de memória visual 1 ($p = 0,014$) e 2 ($p = 0,042$) no pós-cirúrgico quando comparados com as mulheres (Figura 8).

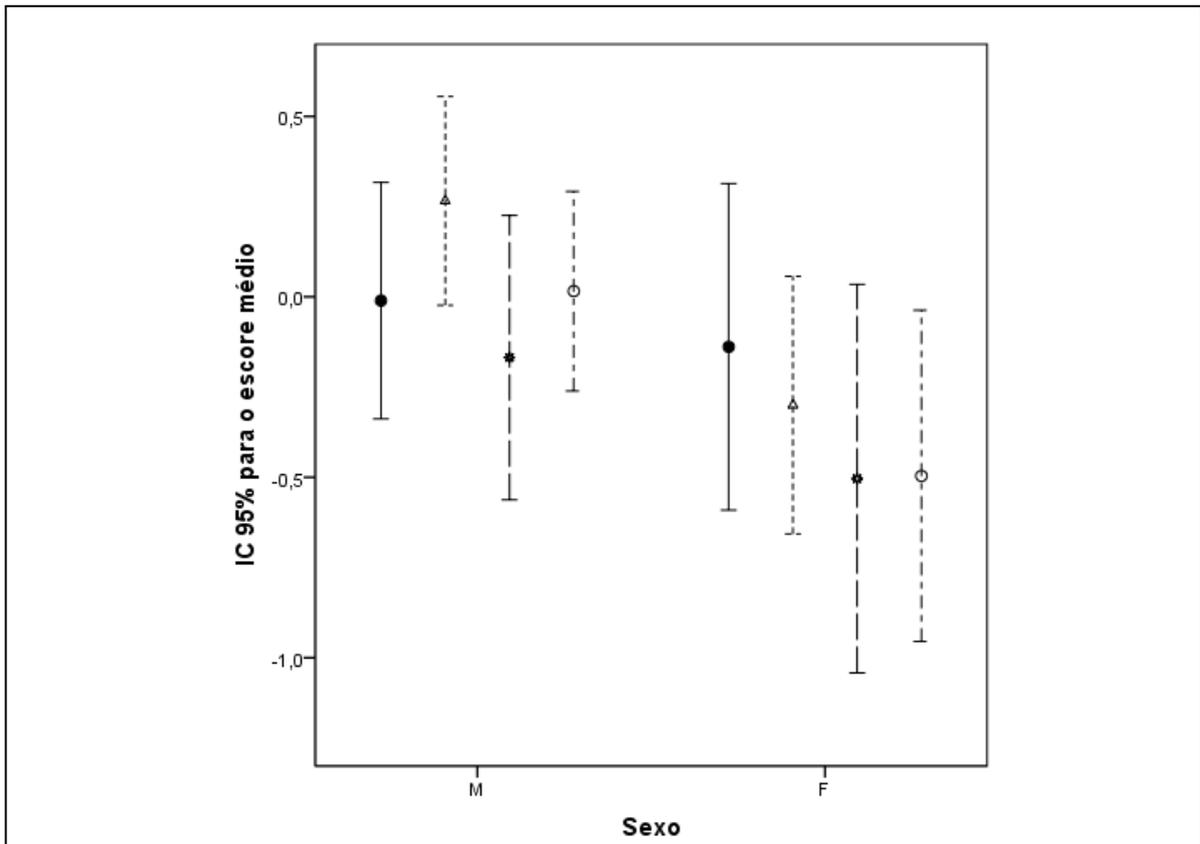


Figura 8 – Avaliação da memória visual 1 e 2 pré e pós cirurgia nos homens e mulheres

Legenda: círculo fechado=memória visual 1 pré; triângulo=memória visual 1 pós;
asterisco=memória visual 2 pré; círculo aberto=memória visual 2 pós

Houve associação estatisticamente significativa entre a idade com o resultado da memória verbal 1 pré-cirurgia ($r=-0,301$; $p=0,016$) e limítrofe ($r=-0,219$; $p=0,082$) no pós-cirúrgico, demonstrando que quanto maior a idade mais baixo o desempenho com a memória verbal 1 (Figura 9).

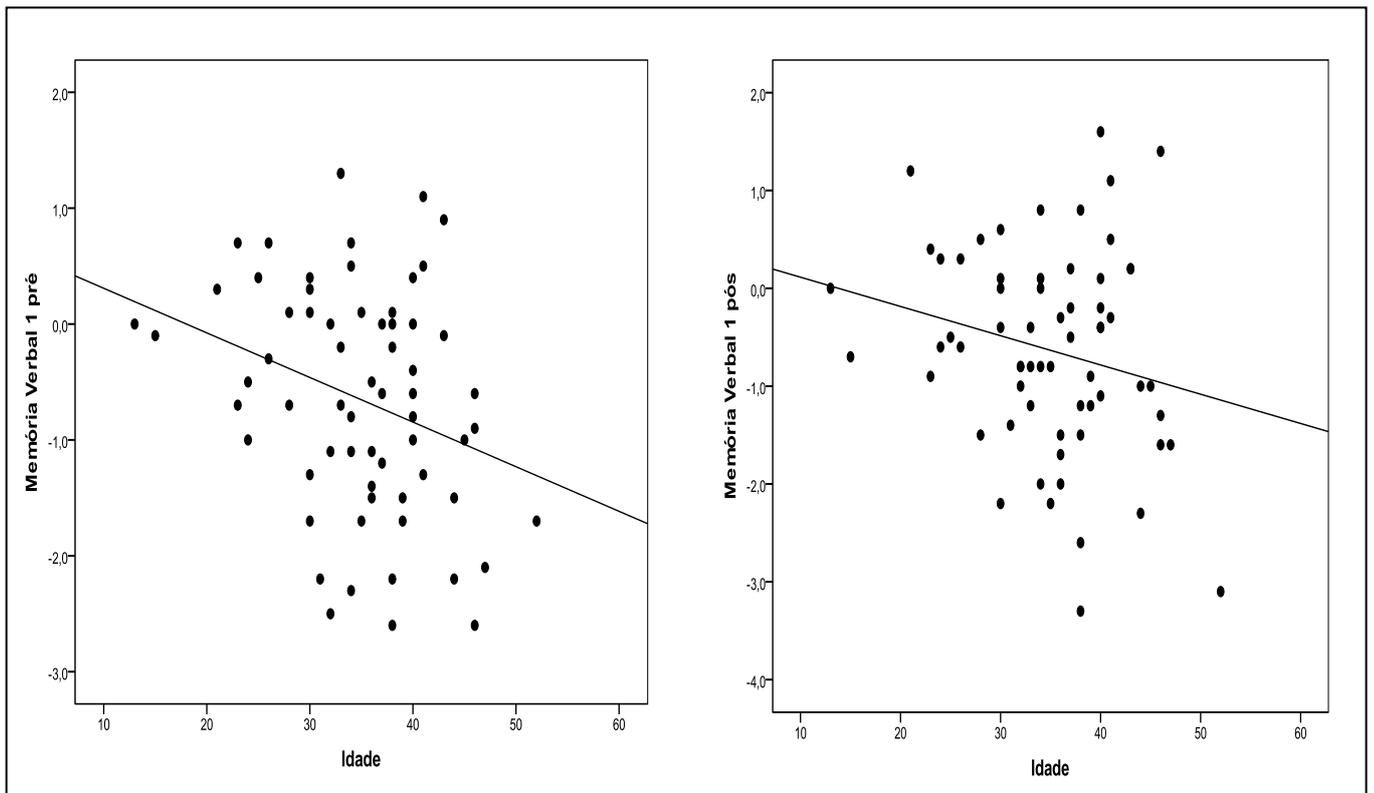


Figura 9 - Associação entre a idade com os resultados da memória verbal 1 pré e pós cirurgia

Houve associação estatisticamente significativa entre a idade de início das crises com as mudanças dos escores da memória verbal 2 após a cirurgia ($r_s=-0,264$; $p=0,035$), ou seja, quanto mais tardio o início das crises, piores são os resultados nessa memória após a cirurgia (Figura 10).

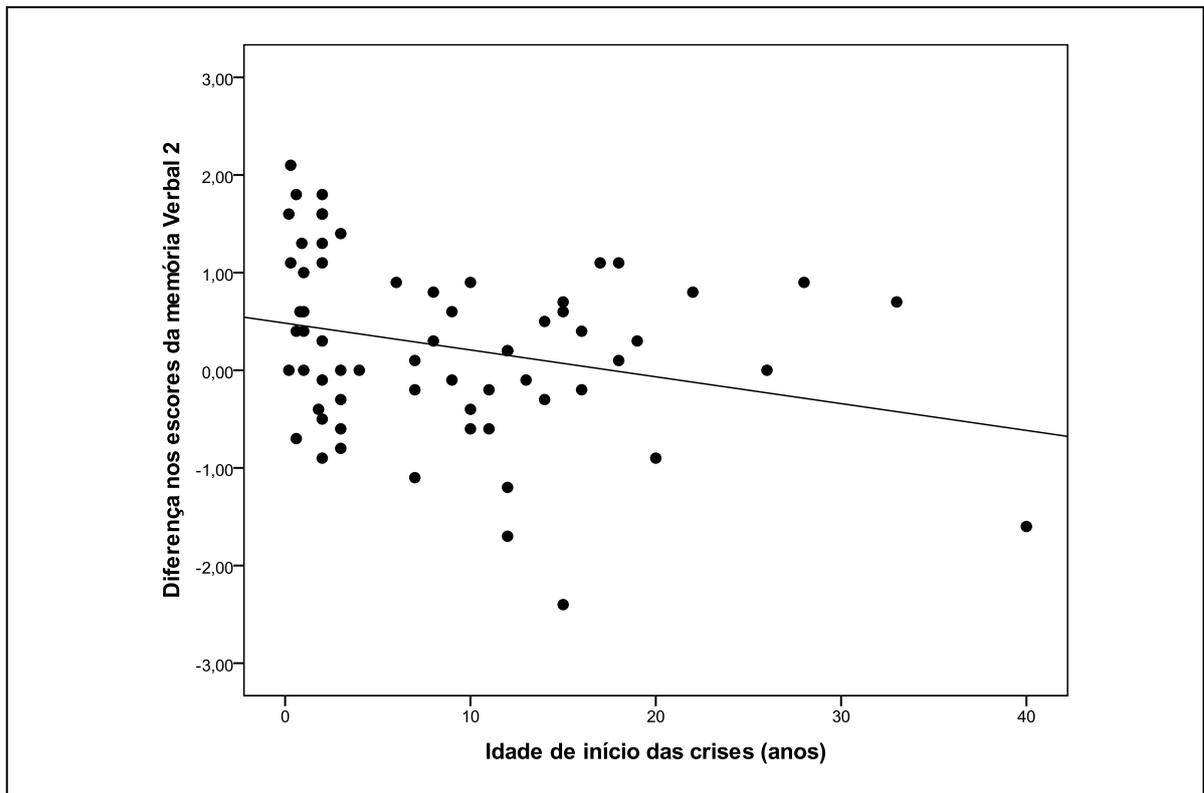


Figura 10 - Associação entre a idade de início das crises com a mudança nos escores de memória verbal 2 após a cirurgia

Em relação ao controle das crises, os pacientes foram divididos em 2 grupos: o primeiro grupo composto por pacientes que apresentavam o controle de crises denominada Classe I de acordo com a escala de Engel (grupo 1= 56 pacientes- 87,5%) e o segundo grupo constituído por 8 pacientes (12,5%) que permaneceram como pertencentes da Classe II, III e IV (Figura 11). O controle das crises no período pós-operatório não influenciou no desempenho dos pacientes nos testes de memória.

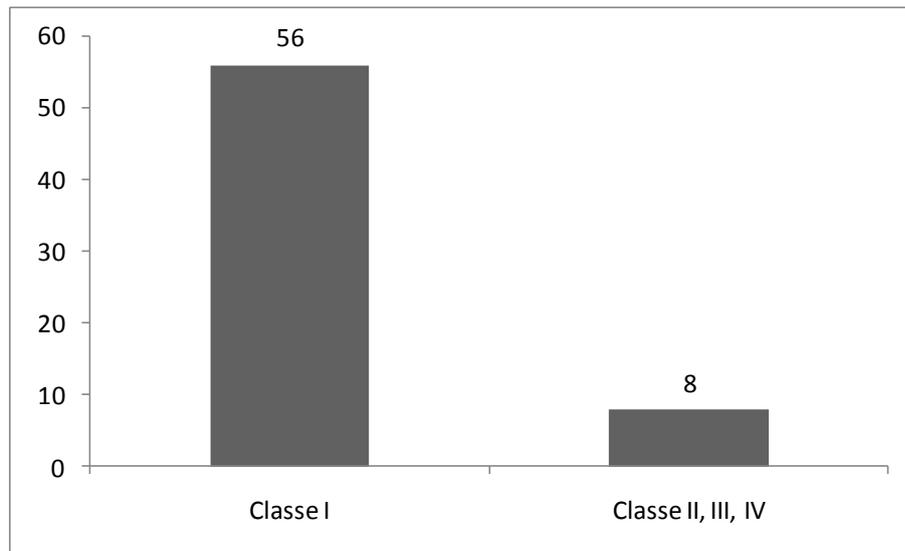


Figura 11- Resultado do Controle das Crises no período pós-operatório de acordo com a escala de Engel.

7 DISCUSSÃO

Já em 1880, Sommer observou que pacientes epiléticos apresentavam freqüentemente ao exame anatomopatológico, alterações estruturais que envolviam a região interna do lobo temporal, particularmente o hipocampo e a amígdala (Mathern et al., 1998), mas foi Stauder em 1936 quem fez a associação desses achados com a ocorrência de crises parciais complexas, dando início à descrição da síndrome que hoje conhecemos por epilepsia do lobo temporal mesial (French et al., 1993). Desde então, cada vez mais essa síndrome vem sendo estudada na tentativa de determinar a causa do seu aparecimento e os mecanismos que levam ao desenvolvimento da epilepsia.

Os efeitos da ressecção temporal unilateral em humanos permanecem controversos. É difícil entender os efeitos variáveis da cirurgia do lobo temporal no *status* da memória no período pós-cirúrgico. Embora a amnésia seja rara, alguns pacientes demonstram claramente prejuízos significativos nas funções de memória após o procedimento cirúrgico, representando um impedimento no bom funcionamento das atividades diárias. Entretanto, há pacientes que demonstram acréscimos nos escores de memória, enquanto outros não mostram mudanças significativas. Portanto, a explicação dessa variabilidade na evolução das funções de memória no período pós-cirúrgico tem sido um desafio para muitos estudiosos.

A ablação de um hipocampo só é bem tolerada se o hipocampo contralateral é normalmente funcional. Assim, além de se assegurar de que as estruturas contralaterais ao foco epilético são capazes de assumir a maior parte das funções mnésicas, é importante também determinar o grau de funcionamento da região a ser retirada para que não ocorram perdas cognitivas, como um déficit mnésico global maior. Caso a memória do paciente esteja preservada, isto indica que o hipocampo tem uma capacidade funcional e por isto não deve ser desprezado. Nestes casos vem se optando por um procedimento cirúrgico que limite a ressecção, preservando o máximo de função, sem abdicar do controle das crises (Neto e Cendes, 2000).

O estudo da correlação entre a viabilidade hipocampal e o desempenho de memória teve o intuito de elucidar os mecanismos relacionados à epilepsia e suas conseqüências mnemônicas que permanecem obscuros.

Para determinar as anormalidades que acompanham a ELT humana é importante analisar a variabilidade de suas propriedades elétricas (Foehring et al, 1991). No entanto Tavares (2006), relata que infelizmente não existem estudos eletrofisiológicos relacionados ao

tecido humano, ainda afirma, que além da escassez de relatos na literatura nenhum deles faz uma abordagem de CA1 e conseqüentemente correlacionar nossos resultados com outros estudos tornaram-se limitado e ao mesmo tempo um desafio.

Desta forma o objetivo principal deste estudo foi correlacionar a viabilidade do hipocampo (presença de atividade elétrica neuronal) de pacientes com ELT submetidos à cirurgia para retirada do foco, com o desempenho nos testes de memória no período pós-operatório.

Primeiramente, cabe ressaltar que o fato de no período pré-operatório, não terem sido encontradas diferenças significativas no desempenho da memória entre os dois grupos (viável e não viável), permite considerar a análise pós-cirúrgica sem viés de amostragem. Determinar as funções cognitivas de base dos pacientes é de grande utilidade para realizar uma comparação no período pré e pós-cirúrgico, com o objetivo de verificar as conseqüências neuropsicológicas da cirurgia, principalmente as funções que podem ter sido afetadas como também aquelas que permanecem estáveis, ou mesmo as que melhoraram com a intervenção (Portuguez, 1998).

Os dados apresentados no presente trabalho indicam que a correlação entre o desempenho nos testes de memória no período pós-cirúrgico e a viabilidade do tecido hipocampal de pacientes com ELT em estudos *in vitro*, obteve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos viável e não viável.

O grupo não-viável, assim como explicitado anteriormente, obteve um melhor desempenho de memória em todos os testes no período pós-cirúrgico, principalmente na memória verbal tardia, onde esta diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,012$).

Segundo Guedes et al (2006), uma das características neuropatológicas mais importantes na ELT é a morte neuronal seletiva no hipocampo. Sabe-se que a atividade elétrica neuronal depende da integridade das células, bem como das redes neurais. Portanto, neurônios/circuitos alterados podem gerar atividade/descargas apenas até o limite de uma integridade estrutural mínima. Na ELT, a morte neuronal e a gliose contribuem para uma redução importante do volume hipocampal. Desta forma, hipocampos muito atrofícos, com maior comprometimento de sua integridade, apresentariam uma menor reserva funcional e uma menor capacidade de gerar atividade elétrica *in vivo* e *in vitro* (Silva et al, 2006).

Dentro desta perspectiva, provavelmente o grupo não viável, obteve um desempenho melhor no período pós-operatório, pelo fato do hipocampo com atrofia não estar mais exercendo suas funções, devido à morte neuronal que compromete sua integridade funcional. Desta forma, o hipocampo contralateral muito provavelmente deve ter assumido as funções de

memória, ocorrendo uma reorganização de funções do hemisfério comprometido para o preservado.

Essa transferência ou reorganização de funções no cérebro, deve-se ao fenômeno descrito como neuroplasticidade, o qual é definido como a capacidade de adaptação do sistema nervoso às mudanças ambientais, externas, ocorrendo em situações de resposta a lesões traumáticas destrutivas e também em alterações decorrentes aos processos de aprendizagem e memória (Lent, 2001; Kandel, 2000). Os mecanismos pelos quais ocorrem os fenômenos de plasticidade podem incluir modificações sinápticas do receptor, da membrana e neuroquímicas (Bear, 2002). Ela é maior durante o desenvolvimento, diminuindo gradativamente na vida adulta, mas não desaparecendo (Lent, 2001).

De acordo com Springer e Deutsch (1993), após uma lesão, o cérebro tem a capacidade de ajustar suas funções da melhor forma possível. O que ocorre são modificações nas operações dos módulos (regiões) não danificados e não a criação de novos módulos, havendo, portanto, uma reorganização das funções nas regiões intactas. A recuperação de funções comprometidas, após casos de lesão cerebral, envolve áreas ílesas, ocorrendo uma adaptabilidade do cérebro.

A plasticidade compensatória ainda está sendo bastante estudada. Ela pode ocorrer levando-se em consideração vários mecanismos celulares: “entrada em atividade de circuitos previamente existentes, mas silenciosos; estabilização de conexões transitórias, que desapareceriam em circunstâncias normais; brotamento colateral de axônios vizinhos às regiões lesadas ou inativas; ou diferentes combinações dessas possibilidades” (Lent, 2001; Lundy-Ekman, 2004). Em relação à epilepsia, o cérebro epileptogênico em desenvolvimento é capaz de grande plasticidade, o que possibilita a reorganização de funções através da formação de novos neurônios, novas conexões, novos receptores e novas redes neurais (Portuguez et al, 2005).

Os pacientes deste estudo iniciaram as crises ainda na infância (média 7 anos) o que favorece a transferência das funções, devido a maior plasticidade cerebral nesta faixa etária. O cérebro infantil possui grande densidade sináptica favorecendo mais interconexões do que o do adulto. As crianças ainda estão em processo de aprendizagem (Knecht, 2004), por isso elas apresentam uma grande capacidade de reorganização funcional, como em casos nos quais pode ocorrer a substituição da linguagem ou memória de um hemisfério (comprometido) para outro sadio, após lesão neste hemisfério (Loring et al., 1999). Como uma patologia precoce pode levar a uma re-organização funcional do cérebro (Kinsbourne, 1989; Golby et al., 2002),

é importante determinar tanto o hemisfério dominante para linguagem, quanto as reservas funcionais de memória em cada um dos sistemas hipocampais.

Esses aspectos referentes a funcionalidade podem ser melhor identificados em estudos com RM funcional, que mostram que sujeitos normais, desempenhando atividades de memória, revelaram a ativação simétrica bilateral das regiões mesiais do LT (Jokeit et al, 2001). Em compensação, nos pacientes com ELT, foi observada ativação assimétrica das regiões mesiais do LT, diminuição da atividade de estruturas mesiais do LT ipsilateral à zona epileptogênica ou hiperativação das estruturas mesiais contralaterais ao foco da lesão (Jokeit et al, 2001; Cheung et al, 2006). Pode-se com esses achados, inferir que nossos pacientes do grupo não viável, apresentavam déficit no desempenho de memória, em estruturas hipocampais sem atividade elétrica neuronal e que essas funções provavelmente estariam sendo compensadas pelo hipocampo preservado e portanto bem funcionante.

7.1 VIABILIDADE HIPOCAMPAL E HEMISFÉRIO OPERADO

No estudo da correlação entre a viabilidade do hipocampo e a o lado da ressecção cirúrgica, a diferença mais importante entre os dois grupos (viável e não viável) foi relacionada às funções do hemisfério direito. No grupo viável as diferenças são pequenas e não significativas com funções de memória verbal tardia e no grupo não-viável houve um acréscimo estatisticamente significativo no desempenho das funções de memória verbal no período pós-operatório. Pode-se supor, que com a retirada do foco epileptogênico, houve como consequência, melhora do funcionamento da memória contralateral a ressecção do hipocampo. Esses resultados são encontrados em outros estudos, os quais relatam que ressecções no LTD parecem não interferir de modo prejudicial, com o desempenho de memória no período pós-cirúrgico, mas, ao contrário, traz resultados positivos, isto é, aumento no desempenho da memória após a cirurgia (Rausch & Crandall, 1982).

Quanto à ressecção no hemisfério esquerdo observou-se melhora no desempenho na memória verbal tardia em ambos os grupos. Foram identificados acréscimos significativos (melhora no desempenho) nos escores médios do teste de memória verbal tardia quando a ressecção foi realizada no HE em ambos os grupos (viável e não viável). Esse achado reforça o fenômeno de neuroplasticidade, sugerindo reorganização das funções verbais do lobo temporal esquerdo para o lobo temporal direito e a melhora da função justifica-se pela

ressecção do foco epileptogênico, as descargas elétricas anormais estariam prejudicando o funcionamento do hipocampo sadio. Os resultados encontrados no nosso estudo, assim como nos da literatura, como o de Knecht (2004), mostram evidências de que quando ocorre esclerose hipocampal com início precoce, a distribuição funcional tende a se modificar, levando em muitos casos, à apropriação do hemisfério direito de funções não originalmente a ele associadas, no caso ao processamento da memória verbal.

Muitos estudos associam intervenção cirúrgica no hemisfério esquerdo dominante para linguagem a um maior risco de mudanças de memória após a cirurgia quando comparados aos que são submetidos a intervenção cirúrgica no hemisfério não-dominante (Portuguez, 1998; Jokeit et al, 2004). Entretanto, observou-se no nosso estudo que, independente do hemisfério operado, houve melhoras no desempenho de memória no período pós-cirúrgico. Acredita-se que essas mudanças estejam muito relacionadas ao tipo, localização e tamanho da lesão, as quais ainda não estejam suficientemente esclarecidas.

7.2 VIABILIDADE HIPOCAMPAL, VARIÁVEIS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS

As variáveis, idade de início das crises, idade da cirurgia, sexo, escolaridade bem como controle das crises no período pós-operatório, não se correlacionaram com a viabilidade do hipocampo, ou seja, não houve associação estatisticamente significativa entre as variáveis demográficas e clínicas com a atividade elétrica do hipocampo após a ressecção.

Tais achados estão de acordo com o estudo de Silva e colaboradores (2006), os quais estudaram os fatores determinantes da viabilidade neuronal em fatias hipocampais de pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial, e não evidenciaram diferenças significativas entre os grupos em relação à idade do paciente, duração da epilepsia, tempo de ressecção do hipocampo.

No entanto, *não foram encontradas, na literatura*, outras correlações sistemáticas entre essas variáveis, mostrando assim a necessidade do desenvolvimento de estudo que proporcionem tais informações.

Assim como já comentado anteriormente, os achados da literatura envolvendo fatias cerebrais, especialmente de hipocampo, são relacionados a modelos experimentais e não a humanos. Guedes et al (2006) afirma que uma das vantagens importantes dos modelos experimentais é, por exemplo, a facilidade com que podem ser controladas variáveis como:

uniformidade genética, idade, circuitos que podem gerar crises epiléticas, características dos insultos que podem gerar epilepsia, e tempo entre crises epiléticas e alterações funcionais ou estruturais.

7.3 IMPACTO DAS VARIÁVEIS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS NOS DÉFICITS DE MEMÓRIA

Mesmo com a existência de diversos estudos, há ainda muita controvérsia, principalmente entre pesquisas longitudinais e transversais, sobre a implicação dos principais fatores clínicos nas alterações neuropsicológicas. Isso porque os estudos transversais tendem a minimizar os efeitos de alguns fatores como a idade da primeira crise, o tipo de tratamento farmacológico e o tempo de epilepsia (Piazzini e cols, 2006).

Quando observamos a influência das variáveis clínicas da epilepsia (sexo, idade, escolaridade, idade de início e controle das crises) sobre o desempenho mnésico, revelamos a interferência da idade de início das crises, idade da cirurgia e sexo sobre algumas dessas funções.

No que diz respeito à idade de início das crises, quanto mais tardio o início das crises, piores são os resultados na memória verbal após a cirurgia ($p=0,035$). A lesão mais tardia de estruturas temporais mesiais provavelmente não favoreceu a transferência das funções, não podendo ser compensada por regiões alternativas, corroborando o que foi previamente postulado (Riva et al., 2001; Hermann et al., 2002; Lespinet et al., 2002).

A análise mais freqüente realizada quanto à evolução no período pós-operatório diz respeito ao controle das crises epiléticas. No entanto, é importante analisar, ainda, outros dados no período pós-operatório não relacionado especificamente ao controle das CE's (Helmstaeder, 2004), ou seja, os benefícios cirúrgicos são avaliados no contexto de riscos de prejuízos cognitivos, embora o controle das crises seja o principal objetivo em uma cirurgia da epilepsia (Milner, 1975). O grau de recuperação de funções corticais, seguidas por danos no sistema nervoso central, depende principalmente da idade do indivíduo quando a lesão foi adquirida, do hemisfério acometido e da localização da lesão, da integridade de áreas vizinhas ou contralaterais à lesão, e do tempo de duração das epilepsias refratárias (Chugani et al., 1996).

Em relação à idade da realização da cirurgia, houve associação estatisticamente significativa entre a idade com o resultado da memória verbal imediata pré-cirurgia e limítrofe no pós-cirúrgico, demonstrando que quanto maior a idade mais baixo o desempenho com a memória verbal imediata. Tal fato provavelmente possa ser explicado pelo declínio progressivo das funções mnésicas nos pacientes com o passar do tempo. Vários estudos neuropsicológicos, de neuroimagem e neuropatológicos têm demonstrado que a ELT, independentemente da patologia subjacente, é uma condição progressiva, onde crises recorrentes estão associadas à perda neuronal e declínio do desempenho cognitivo progressivo (Fuerst et al 2001, Tash et al 1999). A grande maioria dos pacientes com ELT/EH é avaliada neurologicamente na faixa etária de adultos jovens, e, mesmo assim, via de regra, queixam-se de dificuldades de memória, as quais são qualitativamente semelhantes à de indivíduos muito mais idosos com doença de Alzheimer (Akanuma, 2003; Richardson, 2004). Esta não é uma coincidência, mas, sim, uma confirmação do papel relevante das estruturas temporais mesiais na formação de novas memórias (Bear, 2004; Kandel, 2002). As duas patologias - ELT/EH e a doença de Alzheimer em seus estágios iniciais – acometem prioritariamente as estruturas temporais mesiais, de forma unilateral e de modo bilateral e mais rapidamente progressiva na segunda.

O ligeiro predomínio do sexo masculino no grupo de portadores de EMT estudado é comparável com os achados da literatura, que indica um discreto predomínio do sexo masculino na história de crises convulsivas febris na infância, principal etiologia atribuída à EMT (Berg et al, 1999). Em relação à associação entre os escores de memória e gênero, os dados deste estudo sugerem que homens apresentam melhores resultados de memória visual no período pós-operatório, quando comparados às mulheres. Não foi encontrado na literatura estudos que justifique, especificamente estes achados.

Quanto ao controle das crises e escolaridade, não houve associação estatisticamente significativa da memória com essas variáveis ($p > 0,20$). O controle de crises após a cirurgia foi alcançado por 87,5% dos pacientes. Em relação ao desempenho de memória pós-operatório e o resultado do controle das crises, não foi encontrado efeito significativo com nenhum tipo de memória. Dessa forma, o sucesso do controle das crises não foi relacionado com melhoras nas funções de memória, ou vice-versa. Esses achados estão de acordo com o estudo de Rausch e Candal (1982), os quais relataram que os déficits de memória apresentados pelos pacientes que continuam com crises após a cirurgia não são devidos a continuidade de descargas elétricas anormais, mas sim relacionados ao lado operado (lobo temporal esquerdo mais suscetível a decréscimos que o lobo temporal direito). No entanto, outras pesquisas

encontradas na literatura relatam que a maioria dos pacientes que apresentam acréscimos no desempenho de memória período pós-operatório está livres das crises, como Helmstaedter (2004) e Garcia-Navarro (2004) os quais relacionam os déficits das funções de memória no período pós-operatório diretamente ao insucesso no controle das crises. Dentro dessa perspectiva, consideram que, quando os pacientes ficam livres de crises, uma hierárquica recuperação das funções extratemporais pode ser observada, sendo correlacionadas com um acréscimo nas funções do LT as avaliações subseqüentes (Drake et al 2002).

Em nossos pacientes provavelmente não encontramos relação entre o controle de crises e função de memória devido ao grande número de pacientes que ficaram livres de crises incapacitantes e, além disso, pelo fato do restante da amostra (12,5%) ser pertencente em sua maioria da classe II de Engel (quase livre das crises epiléticas). Nesta amostra, nenhum paciente foi inserido às classes III e IV, a quais tem como perfil a ausência de melhora da atividade epileptogênica, o que supostamente teria um impacto significativo no desempenho dos testes de memória após a cirurgia.

8 CONCLUSÃO

O grupo de pacientes que apresentou tecido hipocampal não-viável em estudo *in vitro* de fatias hipocampais após ressecção cirúrgica, devido a ELT-EH, mostrou, que aqueles que não registraram atividade elétrica neuronal, se relacionaram à melhores resultados de memória no período pós-operatório quando comparado ao grupo viável.

A correlação entre a integridade elétrica do hipocampo e sua capacidade funcional, auxilia o prognóstico de déficits mnemônicos após a cirurgia.

Em relação aos achados demográficos e clínicos, pode-se concluir que quanto mais tardio o início das crises, piores são os resultados na memória verbal tardia após a cirurgia e quanto maior a idade da realização da cirurgia, mais baixo o desempenho com a memória verbal imediata.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de os avanços na área das neurociências oferecerem um conhecimento cada vez maior acerca da plasticidade neural e dos princípios que regem seu funcionamento e adaptação aos processos da memória e aprendizagem, ainda há muito por se entender e compreender. Conforme se avança no conhecimento dos mecanismos neuroquímicos e neuroanatômicos que dirigem a plasticidade sináptica, futuramente podem-se desenhar novas estratégias de atuação em indivíduos com diferentes graus de dificuldades no processo de memorização e aprendizagem.

Além da correlação entre viabilidade do hipocampo e as funções de memória, sugere-se como seguimento desta pesquisa, a associação destes achados com o grau de atrofia do hipocampo, para desta forma, elucidar o entendimento das conseqüências do procedimento cirúrgico da epilepsia nas funções de memória.

REFERENCIAS

Akanuma N, Alarcón G, Lum F, Kissani N, Koutroumanidis M, Adachi N, Binnie CD, Polkey CE, Morris RG. Lateralising Value of Neuropsychological Protocols for Presurgical Assessment of Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44(3):408-418.

Allen R, Wyler MD. Anterior temporal lobectomy. *Surg Neurol* 2000; (54): 341-5.

Almeida ACG, Rodrigues AM, Scorza FA, Cavalheiro EA, Teixeira HZ, Duarte MA, Silveira GA, Arruda EZ. Mechanistic hypotheses for nonsynaptic epileptiform activity induction and its transition from the interictal to ictal state-computational simulation. *Epilepsia* 2008; (49): 1908–1924.

Alvarenga KG, Garcia JC, Ulhôa AC, Oliveira AJ, Mendes MF, Cesarini IM, Salgado JV, Siqueira JM, Fonseca AG. Epilepsia Refratária: A Experiência do Núcleo Avançado de Tratamento das Epilepsias do Hospital Felício Rocho (NATE) no período de março de 2003 a dezembro de 2006. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2007; 13(2):71-74

Amaral DG, Witter MP. The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. *Neuroscience* 1989; 31(3): 571-91.

Andrade-Valença LPA, Valença MM, Velasco TR, Leite JP. Epilepsia do lobo temporal mesial associada a esclerose hipocampal. *J epilepsy Clin Neurophysiol*. 2006; 12: 31-6.

Ardila A & Ostrosky-Solís F. Diagnóstico del daño cerebral: enfoque neuropsicológico. Mexico: Editorial Trillas, 1996.

Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science* 1953; (118): 273-274.

Aull-Watschinger S, Patariaia E, Czech T, Baumgartner C. Outcome predictors for surgical treatment of temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*; 49(8): 1308–1316, 2008.

Azambuja LS. Funções de Memória Após Lobectomia Temporal Anterior e Amigdalohipocampectomia Seletiva: Um Estudo Comparativo [Dissertação Mestrado]. Porto Alegre; 2005. Pontifícia Universidade Católica do rio Grande do Sul; Curso de Pós-Graduação Em Neurociências; Faculdade de Medicina, 2005.

Barreto JRS, Fernandes RMF, Sakamoto AC. Correlation of sleep macrostructure parameters and idiopathic epilepsies. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 2002, vol.60.

Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Neurociência: Desvendando o Sistema Nervoso. 2ed. Porto Alegre: Editora Artmed; 2002.

Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Childhood-onset epilepsy with and without preceding febrile seizures. *Neurology* 1999; 53(8): 1742-8.

Berger, H. Ueber das elektroencephalogramm des menschen. *J. Physiol. Neurol*, 1930; (40):160-179.

Binder JB, Sabsevitz D, Swanson S, Hammeke T, Raghavan M, Mueller M. Use of preoperative functional MRI to predict verbal memory decline after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia*, 2008; 49(8): 1377-1394.

Blume WT. Diagnosis and management of epilepsy. *CMAJ* 2003; 168(4):441-448.

Bocti C, Robitaille Y, Diadori P, Lortie A, Mercier C, Bouthillier A, Carmant L. The pathological basis of temporal lobe epilepsy in childhood. *Neurology* 2003; 60(2): 191-5.

Bocti, C; Robitaille, y; Diadori P, Lortie A; Mercier C, Bouthillier A & Carmant, L. The pathological basis of temporal lobe epilepsy in childhood. *Neurology* 2003 (60), 191-195.

Bourgeois BFD. General Concepts of Medical Intractability. In: Lüders H, editors. *Epilepsy Surgery*. New York: Raven Press, 1991.

Bueno OFA, Oliveira MGM. Memória e Amnésia. In: Andrade VM, Santos FH, Bueno, OFA, orgs. *Neuropsicologia Hoje*. São Paulo: Artes Médicas; 2004.

Cendes F, Kobayashi E. Epilepsia do lobo temporal. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM. *Epilepsia*. Sao Paulo: Lemos Editorial, 1999.

Cheung MC, Chan AS, Chan YL, Lam JM, Lam W. Effects of illness on memory processing of patients with TLE. *Epilepsia* 2006; 47(8):1320-1328.

Chugani HT, Müller RA, Chugani DC. Functional brain reorganization in children. *Brain Dev* 1996; 18: 347-56.

Chugani HT, Müller RA, Chugani DC. Functional brain reorganization in children. *Brain Dev* 1996; 18: 347-56.

Collingridge G. The brain preparation: a tribute to the pioneer Henry McIlwain. *Journal of Neuroscience Methods* 1995; 59: 5-9.

Costa DI, Azambuja LS, Portuguez MW, Da Costa JC. Avaliação Neuropsicológica da Criança. *Jornal de Pediatria* 2004; 80(2): S111-6.

Cukiert A. Tratamento clínico e cirúrgico das epilepsias de difícil controle. São Paulo: Lemos Editorial, 2002.

Da Costa JC, Palmini A, Jacobian E, Cavalheiro E. Fundamentos Neurobiológicos das Epilepsias – Aspectos Clínicos e Cirúrgicos. Vol 2. São Paulo: Lemos Editorial, 1998.

Da Costa JC, Portela EJ. Tratamento Cirúrgico das Epilepsias na Criança. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2006; 12(1 suppl. 1):32-43

Da Costa JC. Síndromes Epiléticas. In: Nunes, Marrone CH. *Semiologia Neurológica*. Porto Alegre: Edipucrs, 2000.

Damasceno BP, Leone A. Neuropsicologia. In Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I. *Epilepsia*. São Paulo: Lemos Editorial, 2000.

Dean RS & Woodcock RW. The WJ-R and Bateria-R neuropsychological assessment. *Research Report* 2008; 3.

Delazer M, Gasperi A, Bartha L, Trinka E, Benke T. Number processing in temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(6): 901-903.

Dodrill CB, Hermann BP, Rausch R, Chelune GJ, Oxbury S. Neuropsychological testing for assessing prognosis following surgery for epilepsy. En Engel J, editor. *Surgical treatment of the epilepsies*. 2 ed. Nueva York: Raven Press; 263-71, 1993.

Drake M et al. Evaluacion Neuropsicologica y test de wada en el pronostico de La lobectomia temporal en pacientes con epilepsia temporal mesial. *Revista Neurologica Argentina* 2002; (27): 254-260.

Drake M, Allegri RF, Thomson A. Alteracion cognitiva ejecutiva de tipo prefrontal em pacientes con epilepsia del lobulo temporal mesial. *Medicina*. 2000;60:453-6.

Duchowny M, Jayacas P, Harvey S, Resnick T, Alvares L, Dean P, Levin B. Language cortex representation: effects of developmental versus acquired pathology. *Ann Neurol* 1996; 40:03-38.

Eichenbaum H. Declarative memory: insights from cognitive psychology. *Annu Rev Psychol* 1997; (48): 547-72.

Eichenbaum H. The hippocampus and declarative memory: cognitive mechanisms and neural codes. *Behavioural Brain Research* 2001; 127:199-207.

Einchenbaum H. The hippocampus and mechanisms of declarative memory. *Behavioural Brain Research* 1999; (103): 123-33.

Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M. Epilepsy and cognition. *Lancet Neurol* 2004; 3(11): 663-672.

Engel J. Jr and Pedley T.A. (eds.), Lippincott . Raven, New York, Volume 1: 133-156, 1998.

- Engel J. Surgical treatment of the epilepsies. Second Edition. New York: Raven Press, 1993.
- Engel Jr., J. (2006). ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Research*, 70(1) (suppl.), 5-10.
- Engel, AK; Fries, P; Singer, W. Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nature Reviews Neuroscience*, v.2, n.10, p.704-16. 2001.
- Engelhardt E, Rozenhal M, Laks J. Seção de Neuropsicologia: III Conceitos básicos. *Revista Brasileira de Neurologia* 1995; 31(3): 151-159.
- Eriksson SH, Nordborg C, Rydenhag B, Malmgren K. Parenchymal lesions inpharmacoresistant temporal lobe epilepsy: dual and multiple pathology. *Acta Neurol Scand*. 2005; (112): 151-6.
- Figueiredo P, Santana I,Teixeira J, Cunha C, Machado E, Sales F, Almeida E, Castelo-Branco M. Adaptive visual memory reorganization in right medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2008; 49(8): 1395–1408.
- Fisher RS, Boas V, Blume W, Elger W, Genton C, Lee P, Engel J. Epileptic seizures and epilepsy: Definition proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*; 2005; (46): 470-472.
- Foehring RC, Lorenzon NM, Herron P, Wilson CJ. Correlation of physiologically and morphologically identified neuronal types in human association córtex in vitro. *J neurophysiol* 1991 (66), 1825-1837.
- French JA; Willianson PD; Thadani VM et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I.Results of history and physical examination. *Annals of Neurology*; 1993; (34): 774-780.
- Fuerst D, Shah J, Kupsky WJ, Johnson R, Shah A, Hayman-Abello B, Ergh T, Poore Q, Canady A, Watson C. Volumetric MRI, pathological, and neuropsychological progression in hippocampal sclerosis. *Neurology*. 2001;57(Pt 2):184-8.
- Garcia-Navarro ME, Morales L, Salazar S, Bender del Busto JE, Garcia I, Sanchez I. Neuropsicologia em pacientes com epilepsia temporal sometidos a cirurgia. *Rev Mex Neuroci* 2004, 5 (1), 38-41.
- Garriga-Canut M, Schenike B, Qazi R. 2-Deoxy-D-glucose reduces epilepsy progression by NRSF-CtBP-dependent metabolic regulation of chromatin structure. *Nature Neuroscience* 2006; (9): 1382-7.
- Golby, AJ; Poldrack, RA; Illes, J; Chen, D; Desmond, JE; Gabrieli, JDE. Memory lateralization in medial temporal lobe epilepsy assessed by functional MRI. *Epilepsia*, v.43, n.8, p.855-863, 2002.

Gordilho, Adriano; João Sérgio; Silvestre, Jorge; Ramos, Luiz Roberto; Freire, Margarida P. A. Espindola, Neidil; Veras, Renato Peixoto; Karsch, Úrsula. *Desafios a serem enfrentados no terceiro milênio pelo setor saúde na atenção integral ao idoso*. Envelhecimento humano, UNATI, Rio de Janeiro: UERJ, 2000.

Grammaldo LG, Giampà T, Quarato PP, Picardi A, Mascia A, Sparano A, Meldolesi GN, Sebastiano F, Esposito V, Di Gennaro G. Lateralizing value of memory tests in drugresistant temporal lobe epilepsy. *Eur J Neurol* 2006; 13(4): 371–376.

Guberman AH, Bruni J. *Essentials of Clinical Epilepsy*. Boston: Butterworth-Heineemenn; 1999.

Guedes FA, Galvis-Alonso OY, Leite JP. Plasticidade Neuronal Associada à Epilepsia do Lobo Temporal Mesial: Insights a partir de Estudos em Humanos e em Modelos Animais. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2006; 12(1 suppl. 1):10-17

Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I. *Considerações Gerais in Epilepsia*. São Paulo: Lemos Editorial, 2000.

Haas LF. Hans Berger (1873-1941), Richard Caton (1842-1926), and electroencephalography. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 2003; 74(1), 9-18.

Haykyn S. *Redes Neurais: princípios e prática*. Porto Alegre: Bookman, 2001.

Helmstaeder C.I, Elger CE. Cognitive consequences of two-thirds anterior temporal lobectomy on verbal memory in 144 patients: A three-month follow-up study. *Epilepsia* 1996; 37 (2): 171-180.

Helmstaeder CL, Elger CE, Hufnagel A, Zenter J, Schramm J. Different Effects of Left Anterior Temporal Lobectomy, Selective Amygdalohippocampectomy, and Temporal Cortical Lesionectomy on Verbal Learning, Memory and Recognition. *J Epilepsy* 1996; (9): 39-45.

Helmstaedter C & Kurthen M. Memory and epilepsy: characteristics, course, and influence of drugs and surgery. *Curr Opin Neurol* 2001; 14 (2):211-216.

Helmstaedter C, Fritz N, Hoffmann J, Elger CE. The impact of newly diagnosed and untreated symptomatic/cryptogenic epilepsy on cognition. *Epilepsia* 2005; Abstract Suppl. Paris.

Helmstaedter C. Effects of chronic epilepsy on declarative memory systems. *Prog Brain Res* 2002; 135:439-453.

Henderson,G. Capitulo 5: Pharmacological Analisys of Sinaptic Transmission in Brain Slices. In *Electrophysiology: A practical Approach*. Ed Wallis DI, PP. 89-107. Oxford University press. Oxford , 1993.

Hermann, B., Seidenberg, M., Bell, B., Rutecki, P., Sheth, R., Ruggles, K., Wendt, G., O'Leary, D. & Magnotta, V. (2002). The neurodevelopmental impact of childhood-onset temporal lobe epilepsy on brain structure and function. *Epilepsia*, 43, 1062-1071.

Hessen E, Lossius MI, Reinvang I, Gjerstad, L. Predictors of neuropsychological impairment in seizure-free epilepsy patients. *Epilepsia* 2006, 47 (11), 1870-1878.

Izquierdo I. Memória. Porto Alegre: Artmed, 2002.

Janszky J, Jokeit H, Heinemann D, Schulz R, Woermann FG, Ebner A. Epileptic activity influences the speech organization in medial temporal lobe epilepsy. *Brain* 2003; 126:2043-51.

Jokeit H, Ebner A. Effects of chronic epilepsy on intellectual functions. *Prog Brain Res* 2002; 135: 455-63.

Jones-Gotman M. Neuropsychological testing for localizing and lateralizing the epileptogenic region. In Engel J. *Surgical treatment of the epilepsies*. Second Edition. New York: Raven Press, 1993.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Fundamentos da neurociência e do comportamento*. Rio de Janeiro: Prentice-Hall do Brasil; 1997.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principles of Neural Science*. USA: McGraw-Hill; 2000.

Kilpatrick C, O'Brien T, Maltkovic Z, Cook M, Kaye A. Preoperative evaluation for temporal lobe surgery. *Journal of Clinical Neuroscience* 2003; (10) 5: 535-539.

Kinsbourne, M. Mechanisms and development of hemisphere specialization in children. In: Reynoulds, C.R.; Fletcher-Janzen, E. *Handbook of clinical child neuropsychology*. New York and London: Plenum Press, 1989.

Knecht S. Does language lateralization depend on the hippocampus? *Brain* 2004; 127(6): 1217-18.

Lefèvre, B. Avaliação neuropsicológica da criança. In: Cypel S; Diament, A. *Neurologia infantil*. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

Leite JP, Cavalheiro EA. Neurobiologia da Esclerose Mesial Temporal. In: Da Costa JC, Palmira A, Jacobian E, Cavalheiro E. *Fundamentos neurobiológicos das epilepsias -Aspectos clínicos e cirúrgicos*. Vol.2. São Paulo: Lemos Editorial, 1998.

Lent R. Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociência. São Paulo: Editora Atheneu; 2001.

Lespinet V, Bresson C, N’Kaoua B, Rougier A; Claverie B. Effect of age onset of temporal lobe epilepsy on the severity and nature of preoperative memory deficits. *Neuropsychologia*. 2002; 40:1591-1600.

Lezak M. *Neuropsychological Assessment*. 3ed. New York: Oxford University Press; 1995.

Loring DW, Strauss E, Herman BP, Perrine K, Trenerry MR, Barr WB, et al. Effects of anomalous language representation on neuropsychological performance in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1999; 53:260-64.

Lundy-Ekman L. *Neurociência: Fundamentos para reabilitação*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004.

Luria AR. *Fundamentos de neuropsicologia*. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo; 1981.

Luria, AR. *El cérebro en acción*. Barcelona: Editorial Fontanella; 1975.

Magila, MC. Epilepsia. In Andrade VM, Santos FH, Bueno OF. *Neuropsicologia Hoje*. São Paulo: Artes Médicas, 2004.

Mather, n GW; Babb, TL; Armstrong, DL. Hippocampal Sclerosis. *Epilepsy: a comprehensive textbook*.

Meletti S, Cantalupo G, Stanzani-Miserati M, Rubolli G, Tassinari CA. The expression of interictal, preictal, and postictal facialwiping behavior in temporal lobe epilepsy: a neuro-ethological analysis and interpretation. *Epil. Behav* 2003; 4:635-643.

Mesquita F, Aguiar JF, Oliveira JA, Garcia-Cairasco N, Varanda W. Electrophysiological properties of cultured hippocampal neurons from Wistar Audiogenic Rats. *Brain Res Bull* 2005; 65(2):177-83.

Michelucci R, Pasini E, Nobile C. Lateral temporal lobe epilepsies: clinical and genetic features. *Epilepsia*. 2009 May;50 Suppl 5:52-4.

Milner, B. Disorders of learning and memory after temporal lobe lesions in man. *ClinNeurosurg* 1975, 19: 421–46.

Nascimento, E. (2000). *Adaptação e validação do teste WAIS-III para um contexto brasileiro (Tese de Doutorado)*. Brasília: Universidade de Brasília.

Neto, EP.; Cendes, F. Tratamento Cirúrgico. In: Guerreiro, C.A.M.; Guerreiro, M.M.; Cendes, F.; Lopes-Cendes, I. *Epilepsia*. São Paulo: Lemos Editorial, 2000.

Nitrini R, Caramelli P, Mansur L. Neuropsicologia: das Bases Anatômicas À Reabilitação. 1. ed. São Paulo: Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1996. v. 1.

Noff MH, Magila MC, Santos AR, Marques CM. Avaliação neuropsicológica de pessoas com epilepsia. Visão crítica dos testes empregados na população brasileira. *Rev Neurociencias* 2002, 10 (2): 83-93.

Nolan MF, Malleret G, Dudman JT, Buhl DL, Santoro B, Gibbs E, Vronskaya S, Buzsáki G, Siegelbaum SA, Kandel ER, Morozov A. A behavioral role for dendritic integration: HCN1 channels constrain spatial memory and plasticity at inputs to distal dendrites of CA1 pyramidal neurons. *Cell*. 2004; Nov 24;119 (5):719-32.

Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia* 1971; 19: 97-113.

Orozco-Giménez C; Verdejo-García A; Sánchez-Alvarez J C; Altuzarra-Corral A; Pérez-García M. Clinical neuropsychology of the surgery of temporal lobe epilepsy. *Revista de neurologia* 2002; 35(12):1116-35.

Paglioli E, Palmi A, Paglioli E, da Costa JC, Portuguese M, Martinez JV, Calcagnotto ME, Hoefel JR, Raupp S, Barbosa-Coutinho L. Survival Analysis of the surgical outcome of temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis. *Epilepsia*. 2004; 45:1383-91.

Paglioli E, Palmi A, Portuguese M, Paglioli E, da Costa JC, Azambuja N, Martinez JV, Calcagnotto ME, Hoefel JR. Seizure and memory outcome followine temporal lobe surgery:selective compared with nonselective approaches for hippocampal sclerosis. *J Neurosurg* 2006; 104:70-8.

Paglioli-Neto E, Cendes F. Tratamento Cirúrgico. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I, eds. *Epilepsia*. 3 ed. São Paulo: Lemos Editorial; 2000. p. 379-93.

Paglioli-neto E. Resultados do tratamento cirúrgico da Epilepsia do Lobo Temporal mesial secundária à esclerose hipocampal: o controle das crises epilépticas ao longo do tempo, e a comparação do nível de controle das crises e das funções de memória após ressecções seletivas versus ressecções não-seletivas. Tese Apresentada a Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul- para a obtenção do Título de Doutor em Neurociências. Porto Alegre: 2005.

Palmi A, Da Costa JC, Calcagnotto ME, Martinez JVL. Avaliação Pré-Cirúrgica de Pacientes com Epilepsia Parcial Refratária. In: Da Costa JC, Palmi A, Yacubian EMT, Cavalheiro EA, eds. *Fundamentos Neurobiológicos das Epilepsias: Aspectos Clínicos e Cirúrgicos*. Vol 2. São Paulo: Lemos Editorial; 1998. p. 857-78.

Pedley T. *Neurobiologia da Epilepsia de Lobo Temporal*. São Paulo: Lemos Editorial; 2000.

Perrine K, Hermann BP, Meador KJ, Vickrey BG, Cramer JC, Hays RD, et al. The Relationship of Neuropsychological Functioning to Quality of Life in Epilepsy. *Arch. Neurol.* 1995; 52:997-1003.

Piazzini, A., Turner, K., Chifari, R., Morabito, A., Canger, R., Canevini, M. P.(2006). Attention and psychomotor speed decline in patients with temporal lobe epilepsy: A longitudinal study. *Epilepsy Research*, 72, 89-96.

Piazzini, A., Turner, K., Chifari, R., Morabito, A., Canger, R., Canevini, M. P. (2006). Attention and psychomotor speed decline in patients with temporal lobe epilepsy: A longitudinal study. *Epilepsy Research*, 72, 89-96.

Portuguez MW, Costa DI, Marroni SP. Novas Perspectivas na Avaliação Neuropsicológica em Pacientes com Epilepsia Refratária *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2005; 11(4 suppl. 1):26-30

Portuguez MW. Avaliação Pré Cirúrgica do Lobo Temporal: Linguagem e Memória. In: Da Costa CJ, Palmini A, Yacubian EM, Cavalheiro E. *Fundamentos Neurobiológicos das Epilepsias: Aspectos Clínicos E Cirúrgicos*. Vol 2. São Paulo: Lemos Editorial; 1998. p. 939-56

Portuguez MW. Memória Epilepsia e Lobectomia Temporal: Um Estudo Neuropsicológico [Teste de Doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, 1999.

Portuguez, MW, Charchat, H. Avaliação neuropsicológica do lobo frontal. In: Da Costa JC, Palmini A, Yacubian EMT, Cavalheiro EA. *Fundamentos neurobiológicos das epilepsias: aspectos clínicos e cirúrgicos*. São Paulo: Lemos Editorial, 1998. v.2. p.957.

Purves D & Cols; trad. Carla Dalmaz et al., *Neurociências*, 2ª edição, Porto Alegre: ArtMed; 2005.

Rabadán T A; Zanniello Guillermo L, Baccanelli M, Rossler RJ, Ogresta F, Pietrani M, Silvia C. Cirurgia de la Epilepsia Mesial Temporal. *Revista Neurologica Argentina* 2002, (27) 1: 265-271.

Radhakrishnan A, Abraham M, Radhakrishnan VV, Sarma SP, Radhakrishnan K. Medically refractory epilepsy associated with temporal lobe ganglioglioma: characteristics and postoperative outcome. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006;108:648-54.

Rausch R, Crandall PH. Psychological status related to surgical control of temporal lobe seizures. *Epilepsia* 1982, (23):191-202.

Rauschecker JP. Mecanismos of compensatory plasticity in the cerebral cortex. *Brain Plasticity, Advances in Neurology* 1997; 73: 137-46.

Rhodes ME, Talluri J, Harney JP, Frye CA, Ketogenic diet decreases circulating concentrations of neuroactive steroids of female rats. *Epilepsy e Behavior* 2005; 7:231-39.

Richardson MP, Strange BA, Thompson PJ, Baxendale SA, Duncan JS, Dolan RJ. Preoperative verbal memory fMRI predicts post-operative memory decline after left temporal lobe resection. *Brain*. 2004;127:2419-26.

Riva D, et al. Memory disturbance in early hippocampal pathology. In: Avanzini G et al. *Limbic seizures in Children*. Milão: John Libbey, 2001:167-174.

Rocha AJ, Maia AC. Neuroimagem da Epilepsia Refratária do Lobo Temporal. In: *Tratamento Clínico e Cirúrgico das Epilepsias de Difícil Controle*. São Paulo: Lemos Editorial; 2002.

Sanabria, ERG, Lurton D, Garzon E, Pahl F, Vellutin E, Vianna R, Gabriel S, Sakamoto AC, Yacubian EM, Cavalheiro EA. Abordagem Experimental do Hipocampo Humano Obtido nas Cirurgias para Tratamento de Pacientes com Epilepsia Refratária a Drogas Antiepilépticas *Rev. Neurociências* 2000; 8(3): 117-127.

Sander JW, Hart YM. *Epilepsia: Um Guia Prático*. England-USA: Merit Publishing International; 1999.

Savic I, Engel J Jr. Sex differences in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; (6):910-2.

Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957; 20:11-21.

Selig DK, Malenka RC. Extracellular field potential recording in brain slices. *AxoBits* 1997; 20:7-10.

Sencer S, Kinay D, Gurses C, Kurt BB, Poyanli A, Gokyigit A, Tolun R. Clinical and magnetic resonance imaging findings in patients with surgically treated mesial temporal sclerosis. *Tani Girisim Radyol* 2003; 9(2):171-5.

Silva AV, Silva AC, Carrete Jr.H, Yacubian EM, Priel MR, Silva GJ, Centeno RS, Cavalheiro EA. Fatores Determinantes da Viabilidade Neuronal em Fatias Hipocampais de Pacientes com Epilepsia do Lobo Temporal Mesial. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2006; 12(3):139-141

Spreen O, Strauss E. *A compendium of Neuropsychological Test Administration, norms and commentary*. New York: Oxford University Press, 2006.

Springer JA, Binder JR, Hammeke TA, Swanson SJ, Frost JA, Bellgowan PSF, et al. Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects: a functional MRI study. *Brain* 1999; 122: 2033-45.

Springer SP, Deutsch G. Cérebro esquerdo, cérebro direito. São Paulo: Summus editorial; 1993. Squire LR, Kandel ER. Memória não-consciente. *Viver mente & cérebro* 2005; 2:50-5.

Squire LR, Kandel ER. Memória: da mente às moléculas. trad. Carla Dalmaz e Jorge A. Quillfeldt. Porto Alegre: Artmed; 2003.

Squire LR. Memory and the hippocampus: a synthesis from findings in rats, monkeys and humans. *Psychol Rev* 1992; 99: 195–231.

Stefanacci L, Buffalo E, Schmolck H, Squire L. Profound amnésia after damage to the medial temporal lobe: a neuroanatomical and neuropsychological profile of patient E.P. *J Neurosci* 2000; 20:7024-7036.

Tasch E, Cendes F, Li LM, Dubeau F, Andermann F, Arnold DL. Neuroimaging evidence of progressive neuronal loss and dysfunction in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 1999;46 (Pt 5):568-76.

Tasch E, Cendes F, Li LM, Dubeau F, Andermann F, Arnold DL. Neuroimaging evidence of progressive neuronal loss and dysfunction in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 1999;46 (Pt 5):568-76.

Tavares, ALA. Padrões de descarga neuronal na região de CA1 do hipocampo de pacientes com epilepsia do lobo temporal e de ratos com epilepsia induzida pela pilocarpina : um estudo comparativo. [Tese de Doutorado]. Porto Alegre: 2006. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Instituto de Ciências Básicas da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Neurociências.

Teixeira AL, Salgado JV. Epilepsia: uma revisão para o psiquiatra. *Psiquiatr Biol* 2004; 12(3):107-114.

Teixeira, HZ, Almeida, A.C.G., Infantosi, A.F.C., Rodrigues, A.M., Costa, N.L., Duarte, M.A., 2008. Identifying essential conditions for refractoriness of Leão's spreading depression-Computational modelling. *Comp. Bio. Chemist*, V.x, P.x-xx. doi:10.1016/j.compbiolchem.2008.03.011.

Teyler T. Use of brain slices to study long-term potentiation and depression as examples of synaptic plasticity. *Methods: A companion to methods in enzymology* 1999; 18: 109-116.

Tilelli CQ. O estudo das epilepsias: uma ferramenta para as neurociências. *J EpilepsyClin Neurophysiol* 2003, (9) 3:173-180.

Tisser LA. Funções executivas na epilepsia de lobo temporal associada à esclerose hipocampal: impacto da ressecção seletiva das estruturas mesiais temporais [Dissertação Mestrado]. Porto Alegre; 2007. Pontifícia Universidade Católica do rio Grande do Sul; Curso de Pós-Graduação Em Neurociências; Faculdade de Medicina, 2007.

Trenerry MR, Jack CR Jr, Cascino GD, Sharbrough FW, Ivnik RJ. Gender differences in post-temporal lobectomy verbal memory and relationships between MRI hippocampal volumes and preoperative verbal memory. *Epilepsy Res* 1995 J; 20(1):69-76.

Tuon, L; Portuguese, M; Da Costa, JC. Memória de orientação espacial. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, v.64, n.2-B, p.490-495, 2006.

Valença MM et al. Etiologia das crises epiléticas na cidade de Recife, Brasil: Estudo de 249 pacientes. *Ar Neuropsiquiatr* 2000, (58) 4: 1064-1072.

Vieira Jr J. Tratamento cirúrgico da epilepsia do lobo temporal. In Cukiert A, ed. *Tratamento clínico e cirúrgico das epilepsias de difícil controle*. Lemos Editorial: São Paulo; 2002.

Vingerhoets G. Cognitive effects of seizures. *Seizure* 2006;15:221-6.

Wachi M et al. Neuropsychological changes after surgical treatment for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2001, (42) 6: 4-8.

Wechsler D. Teste de inteligência para adultos WAIS-III. Adaptação e Padronização Brasileira. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2005.

Wechsler, D. Wechsler Adult Intelligence Scale-III (Third edition). Nova York: Psychological Corporation, 1997.

Weschler D. Weschler Memory Scale-revised. San Antonio: The Psychological Corporation, 1987.

Williamson, PD; French, JA Thadani, VM et al - Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results and athology. *Annals of Neurology*, 34:781-787, 1993.

Xiao J & Wang SR. A new slicing method for the lower vertebrate brain: Brain mould and adjustable stage. *Journal of Neuroscience Methods* 1998; 13-17

Yacubian EMT. Epilepsia. In: Costa JC, Palmini A, Yacubian EMT, Cavalleiro EA. *Fundamentos neurobiológicos das epilepsias: aspectos clínicos e cirúrgicos*. Vol. 2. São Paulo: Lemos Editorial, 1998.

Yacubian ME, Sarzon E, Machado HR, Priel M. Avaliação de Pacientes com Epilepsia de Difícil Controle Medicamentoso. Uma Visão Prática e Crítica. Brasil, 2002. São Paulo 05-06/Abril. Anfiteatro Marcos Lindenberg (Escola Paulista De Medicina) UNIFESP. Unidade de Pesquisa E Tratamento das Epilepsias. UNIPETE.

Zhou Z, Poon CS. Field potential analysis of synaptic transmission in spiking neurons in a sparse and irregular neuronal structure in vitro. *Journal of Neuroscience Methods* 2000; 94:193-2003.

Zimmermann RS. An overview of surgery for chronic seizures. *Mayo Clin Proc* 2003, Jan; 78 (1).

Zola SM, Squire LR, Teng E, Stefanacci L, Buffalo EA, Clark RE. Impaired recognition memory in monkeys after damage limited to the hippocampal region. *J Neurosci* 2000; 20:451–463

Zola SM, Squire LR. Relationship Between Magnitude of Damage to the Hippocampus and Impaired Recognition Memory in Monkeys. *HIPPOCAMPUS* 2001; 11:92–98.

Zola-Morgan SM, Squire LR. The primate hippocampal formation: evidence for a time-limited role in memory storage. *Science* 1990; 250(4978):288-90.

ANEXOS

ANEXO 1 - TERMO DE CONSETIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

EPILEPSIA, MEMÓRIA E VIABILIDADE HIPOCAMPAL: UM ESTUDO CORRELACIONAL

O abaixo assinado e identificado, sob responsabilidade do psicólogo que assina este documento, declara ter recebido explicação clara e completa sobre a pesquisa acima mencionada a que se submete de livre e espontânea vontade, reconhecendo que:

1. Foi explicado que o objetivo da pesquisa e ajudar a medicina a entender melhor a maneira pela qual a lesão no hipocampo altera a memória dos portadores de epilepsia do lobo temporal.
2. Foi explicado que, ao participar da pesquisa, responderá a um questionário padronizado e se submeterá a testes neuropsicológicos.
3. Foi dada a garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou qualquer duvida acerca dos riscos e benefícios da pesquisa do meu tratamento. Se tiver novas duvidas poderá contatar a Doutoranda Luciana Schermann Azambuja no telefone (51) 9806.0932, para perguntar sobre os meus direitos como participante deste estudo ou, se desejar, poderá entrar em contato com a Orientadora desse estudo, Dra. Mirna Wetters Portuguez, no Programa de Cirurgia de Epilepsia do Hospital São Lucas da PUCRS (HSL-PUCRS).
4. Foi dada a liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isso traga prejuízo à continuação do meu tratamento.
5. Foi dada a garantia de não ser identificado e de ser mantido o caráter confidencial da informação em relação a minha privacidade.
6. Foi dada a garantia de que não terei gastos em participar da pesquisa.

Declaro que recebi copia do presente Termo de Compromisso.

Porto Alegre, ____ de _____ 2010.

Assinatura do paciente

Doutoranda Luciana Schermann Azambuja

Este formulário foi lido para nome/responsável do paciente em ___/___/2010, pela

Doutoranda Luciana Schermann Azambuja enquanto eu estava presente.

Assinatura da Testemunha

ANEXO 2 - PROTOCOLO DO QI ESTIMADO: VOCABULÁRIO (WAIS-III)

2. Vocabulário

 **INÍCIO**
Item 1 para todos.



REGRA DE INTERRUÇÃO
Interromper após
6 erros consecutivos.



PONTUAÇÃO
Todos os itens:
0,1 ou 2 pontos.

	Itens	Respostas	Pontos (0,1 ou 2)
Início	1. Centavo		
	2. Cama		
	3. Navio		
	4. Consertar		
	5. Terminar		
	6. Reunir		
	7. Tranquilo		

8. Almoço			
9. Gerar			
10. Inverno			
11. Remorso			
12. Consumir			
13. Santuário			
14. Evoluir			
15. Compaixão			
16. Diverso			
17. Confidência			
18. Amuado			
19. Sentença			
20. Ontem			
21. Audacioso			
22. Designar			
23. Obstruir			
24. Colônia			
25. Ponderar			
26. Plagiar			
27. Relutante			
28. Tangível			
29. Nefasto			
30. Balada			
31. Intrepidez			
32. Épico			
33. Inectiva			
Total de Pontos (Máximo = 66) <small>(Incluir pontos da página anterior)</small>			

ANEXO 3 - PROTOCOLO DO QI ESTIMADO: CUBOS (WAIS-III)

5. Cubos

U **SEQÜÊNCIA INVERSA**
Escore de 0 ou 1 no Item 5 ou 6, aplicar os Itens 1 a 4 na seqüência inversa, até se obter a pontuação máxima (2 pontos) em 2 itens consecutivos.



REGRA DE INTERRUPTÃO
Interromper após 3 erros consecutivos (0 ponto). Nos itens de 1 a 6 considera-se um erro quando o sujeito erra as 2 tentativas.



PONTUAÇÃO
Itens de 1 a 6: 2 pontos para cada execução correta na 1ª tentativa e 1 ponto na 2ª tentativa. 0 ponto para execuções incorretas na 1ª e 2ª tentativas.
Itens de 7 a 14 marcar os pontos apropriados para cada modelo até o máximo de 7 pontos.

EXAMINANDO

Modelos	Tempo limite	Modelo incorreto	Tempo de execução em segundos	Modelo correto	Pontos (marcar os pontos apropriados para cada modelo)
1.	30"	Tentativa 1 Tentativa 2		S N	0 Tentativa 2 Tentativa 1 1 2
2.	30"	Tentativa 1 Tentativa 2		S N	0 Tentativa 2 Tentativa 1 1 2
3.	30"	Tentativa 1 Tentativa 2		S N	0 Tentativa 2 Tentativa 1 1 2
4.	30"	Tentativa 1 Tentativa 2		S N	0 Tentativa 2 Tentativa 1 1 2
5.	60"	Tentativa 1 Tentativa 2		S N	0 Tentativa 2 Tentativa 1 1 2
6.	60"	Tentativa 1 Tentativa 2		S N	0 Tentativa 2 Tentativa 1 1 2
7.	60"			S N	0 16'-60" 11'-15" 6'-10" 1'-5" 4 5 6 7
8.	60"			S N	0 16'-60" 11'-15" 6'-10" 1'-5" 4 5 6 7
9.	60"			S N	0 21'-60" 16'-20" 11'-15" 1'-10" 4 5 6 7
10.	120"			S N	0 36'-120" 26'-35" 21'-25" 1'-20" 4 5 6 7
11.	120"			S N	0 66'-120" 46'-65" 31'-45" 1'-30" 4 5 6 7
12.	130"			S N	0 76'-130" 56'-75" 41'-55" 1'-40" 4 5 6 7
13.	130"			S N	0 76'-130" 56'-75" 41'-55" 1'-40" 4 5 6 7
14.	150"			S N	0 66'-150" 46'-65" 36'-45" 1'-35" 4 5 6 7

EXAMINADOR

Total de Pontos (Máximo = 68)

ANEXO 4 - WMS-R MEMÓRIA LÓGICA I E II

ESTÓRIA A

Ana/ Soares/ do sul/ do Paraná/ empregada/ como faxineira/ num prédio/ de escritórios./ contou/ na delegacia/ de polícia/ que tinha sido assaltada./ na noite anterior/ na rua Tiradentes/ e roubada/ em 150 reais./ Ela disse que tinha 4/ filhinhos./ o aluguel/ não tinha sido pago/ e eles não comiam/ há dois dias./ Os policiais/ com pena da história da mulher./ deram dinheiro/ para ela/.

Pontos: _____

ESTÓRIA B

Roberto/ Mota/ estava dirigindo/ um caminhão/ Mercedes/ numa estrada/ à noite/ no Vale/ do Paraíba/ levando ovos/ para São Paulo./ quando o eixo do caminhão/ quebrou./ O caminhão derrapou/ caindo num buraco/ fora da estrada./ Ele foi jogado/ contra o painel/ e se assustou muito./ Não tinha trânsito/ e ele duvidou que pudesse ser socorrido./ Naquele instante o seu rádio amador/ tocou./ Ele respondeu imediatamente/ “Aqui fala Tubarão”/.

Pontos: _____

ESTÓRIA A- RECORDAÇÃO

Ana/ Soares/ do sul/ do Paraná/ empregada/ como faxineira/ num prédio/ de escritórios./ contou/ na delegacia/ de polícia/ que tinha sido assaltada./ na noite anterior/ na rua Tiradentes/ e roubada/ em 150 reais./ Ela disse que tinha 4/ filhinhos./ o aluguel/ não tinha sido pago/ e eles não comiam/ há dois dias./ Os policiais/ com pena da história da mulher./ deram dinheiro/ para ela/.

Pista: Sobre uma mulher que foi roubada.

Pontos: _____

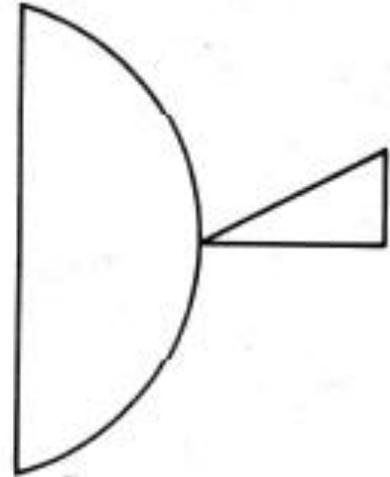
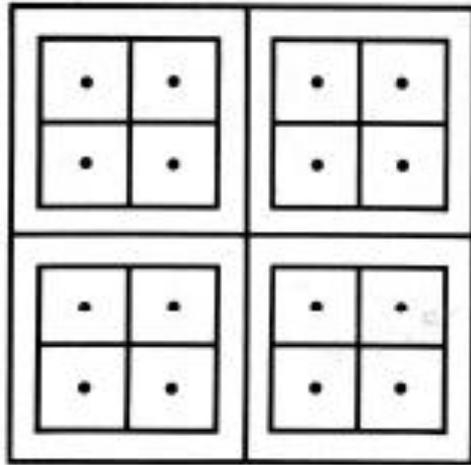
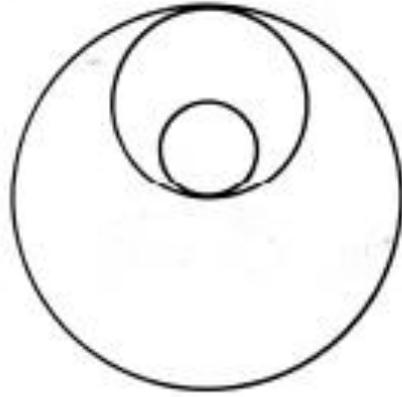
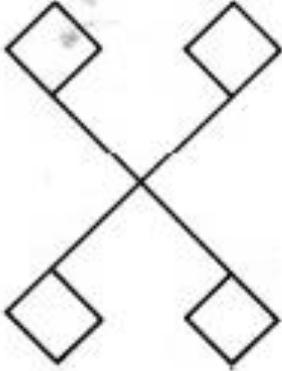
ESTÓRIA B - RECORDAÇÃO

Roberto/ Mota/ estava dirigindo/ um caminhão/ Mercedes/ numa estrada/ à noite/ no Vale/ do Paraíba/ levando ovos/ para São Paulo./ quando o eixo do caminhão/ quebrou./ O caminhão derrapou/ caindo num buraco/ fora da estrada./ Ele foi jogado/ contra o painel/ e se assustou muito./ Não tinha trânsito/ e ele duvidou que pudesse ser socorrido./ Naquele instante o seu rádio amador/ tocou./ Ele respondeu imediatamente/ “Aqui fala Tubarão”/.

Pista: Sobre um homem que teve problemas na estrada.

Pontos: _____

WMS-R - REPRODUÇÃO VISUAL I E II



ANEXO 5 - TESTE DE DOMINÂNCIA MANUAL (HANDEDNESS INVENTORY)

Teste de Dominância Manual (Handedness Inventory)

Nome:

Sexo:

Idade:

Telefone:

Indique sua preferência manual	Sempre Esquerda (-2)	Geralmente Esquerda (-1)	indiferente 0	Geralmente Direita (+1)	Sempre Direita (+2)	
1. Para escrever uma carta legível						
2. Para jogar uma bola para acertar um alvo						
3. Para jogar um jogo com raquete						
4. Na ponta da vassoura para varrer o piso do chão						
5. Para segurar uma pá (jardinagem) para remover areia						
6. Para riscar um palito de fósforo						
7. Para segurar uma tesoura para cortar papel						
8. Para guiar uma linha pelo buraco de um agulha de costura						
9. Para dar cartas durante um jogo						
10. Para martelar um prego na madeira						
11. Para segurar uma escova de dentes						
12. Para abrir uma tampa de uma jarra						
Sub totais						Total

Algum dos seus pais são canhotos?

Quais?

Quantos irmãos de cada sexo você tem?

Quantos destes irmãos são canhotos?

Qual olho você usa preferencialmente (na fechadura , no telescópio)?

Já sofreu algum traumatismo grave na cabeça?

Escores

Destros: acima de +9

Ambidestros: entre +9 e -8

Canhotos: abaixo de -9

Anexo 6

**LEARNING
MEMORY**

Luciana azambuja (Author) Queue Summary Reviewer Area Submit Submission History Help FAQ Feedback Log Out

Click Here to Check Status of Manuscripts Under Editorial Consideration or Review

The manuscript below has entered the review process. Click on the links below the manuscript metadata to perform actions.

LEARNMEM/2012/025593
MEMORY AND NEURONAL ELECTRICAL ACTIVITY IN HIPPOCAMPUS AFTER RESECTION IN TEMPORAL LOBE EPILEPSY
Luciana schermann azambuja, ney artur azambuja, Jaderson Costa DaCosta, Simone Salamoni, Andrea Alencar, and Mirna Wetters Portugez

Status: New
Date Received: 16 Jan 2012
Article Types: Brief Communication
Corresponding Author: luciana schermann azambuja
Keywords: Epilepsy; hippocampal activity; memory; neuropsychology; temporal lobe surgery
Supplemental Files: 0

[\[Withdraw Paper\]](#) [\[PDF version of your paper\]](#)[\[HTML References\]](#) [\[Additional Supplemental File\]](#)

MEMORY AND NEURONAL ELECTRICAL ACTIVITY IN HIPPOCAMPUS AFTER RESECTION IN TEMPORAL LOBE EPILEPSY

Azambuja LS, Azambuja NA, DaCosta JC, Salamoni SD, Tavares AA, Portuguese MW

Abstract

To determine the abnormalities that accompany human temporal lobe epilepsy and their repercussions on learning and memory processes, it is important to analyze the variability of its electrical properties. In this study we compared a group of patients who had viable hippocampal slices (i.e., which generated electrical activity) with patients whose results did not produce electrophysiological findings *in vitro* (non-viable) after surgical resection. We found that patients who did not present neuronal electrical activity had better results in memory in the postoperative period than the viable group. The correlation between electrical integrity of hippocampus and its functional capacity may be helpful in the prognosis of memory impairments following surgery.

Epilepsy is a complex brain disorder involving abnormal, excessive and synchronic electrical discharges of neurons (Rodhes et al, 2005). It is a public health problem affecting over 50 million people worldwide, 20 million of whom continue to have fits because they have failed to achieve adequate control with drug therapy (Garriga-Canut et al, 2006)

In most patients with refractory epilepsy, the epileptic focus is on the temporal lobe (responsible for the functioning of language and memory). This explains the concern over such functions in the neuropsychological evaluation of epilepsies (Tuon et al, 2006). Although temporal lobe epilepsy (TLE) is currently considered as the most frequent refractory form in adults (Engel, 1998), many triggering and maintenance mechanisms of its spontaneous events remain obscure. In this sense, experimental and computer modeling maneuvers have become important tools for understanding subcellular mechanisms, expanding the possibilities of cure for the disease.

Knowledge of the electrical characteristics of neurons, as an entity, is of paramount importance for understanding the neuronal circuitry and thus the nervous system (Tavares, 2006). To this purpose, studies to assess the intensity of the electrophysiological records of neurons *in vitro* have been devised, evaluating, then, hippocampal viability. A viable hippocampus can be defined as one in which neuronal electrical activity is preserved in

electrophysiological recording *in vitro*, in contrast with a nonviable hippocampus, which is not able to generate any record.

Although advances have been made in the characterization of patterns of abnormal neuronal firing through *in vitro* studies of hippocampus in epilepsy, the existence of an association between the intensity of electrophysiological records and memory functions in the postoperative period has not been elucidated. In this respect, this study contributes new knowledge by indicating the relationship of neuronal viability of hippocampus with memory processes.

Therefore, this study was designed to compare the viability of hippocampal slices of patients subjected to surgery due to TLE with the development of memory in the postoperative period. Such correlation could contribute as a key element in the definition of long term prognosis of memory impairments.

The sample was composed of 64 patients with TLE submitted to surgery for mesial temporal epilepsy (amygdalohippocampectomy) always by the same neurosurgeon of the Program of Epilepsy Surgery (PCE) of the São Lucas Hospital of PUCRS. All of the patients underwent a pre-surgical investigation with clinical neurological examination, video-electroencephalographic monitoring, MRI and neuropsychological evaluation, which confirmed mesial temporal lobe epilepsy (MTLE).

The tests used for neuropsychological evaluation in the pre- and postoperative periods included the Wechsler Memory Scale Revised -WMS-R (Wechsler, 1987), the Wechsler Adult Intelligence Scale 3rd Edition- WAIS-III, and the Oldfield Handedness Inventory (Oldfield, 1971).

As for the surgical procedure, the amygdala and hippocampal head were aspired and the hippocampus was resected *en bloc* (postero-anterior direction). Hippocampal vascularization was preserved as much as possible in order to enable an *in vitro* investigation. During the withdrawal of the hippocampal block, the hippocampal sulcus and a small portion of the collateral eminence were preserved, as they serve as an anatomical guideline for performing coronal sections, being crucial for identification of field CA1.

Soon after ablation, in the surgical room itself, the hippocampus was sectioned in coronal direction for obtaining a fragment for anatomopathological examination. The main piece was immersed in Ringer solution (artificial cerebrospinal fluid) with oxygen perfusion at 95%. After identification of sulcus and collateral eminence, the hippocampus was fixed with metacrylate in a block for adaptation to vibratome, where it was cut into 500- μ m thick

coronal sections. The slices thus obtained were immersed in cooled Ringer solution and received oxygen (95%) and carbon dioxide (5%) to be transferred to the laboratory. After a resting interval of about one hour, the slices were taken one by one to the perfusion and recording chamber. In this chamber the slices were immersed in Ringer solution, including O₂ at 95% and CO₂ at 5 %, pH maintained between 7.0 and 7.4, and temperature at 34° C. Through stereoscopic microscopy, CA1 field was identified, where electrodes were placed for intracellular recording.

The *in vitro* analyses of these hippocampuses were performed within 1-48 hours from tissue ablation in the surgical room. Parameters of neuronal viability were checked from their electrical characteristics, such as capacitance, potential of cell membrane and amplitude of action potential. Recordings were performed on the target cell of the CA1 layer of the hippocampus with borosilicate microelectrodes filled with potassium acetate 3M (80-100MΩ) for intracellular (IC) recording and normal Ringer (5-10 MΩ) for extracellular (EC) recording. Membrane potential was determined immediately after cell penetration and 10 minutes after impalement. A current (-0.7 up to 0.7 nA) was applied through AxoClamp 2B to evaluate the basic electric elements of membrane.

The neurophysiological analyses were performed by biologists of the Biomedical Research Institute of Hospital São Lucas of PUCRS (IPB-HSL-PUCRS).

Concerning viability of hippocampal slices, 38 patients (59.4%) had viable and 26 (40.6%) nonviable hippocampus in the electrophysiological analysis *in vitro*.

There was no statistically significant difference between the viable and nonviable groups concerning memory parameters in pre-surgical findings ($p > 0.10$) in both right and left hemispheres, showing that the groups were homogeneous at the beginning of the study.

The best performance with memory after withdrawal of hippocampus was in the nonviable group, mainly in logical memory 2 (delayed), where there was a statistically significant difference ($p = 0.012$). In visual reproduction 1 (immediate) and 2 (delayed), an important improvement was observed as well in the nonviable group, but it was not statistically significant.

In the viable group, only delayed verbal memory stands out, with a slight effect after hippocampus withdrawal. Although the nonviable group obtained better scores in all memory tests after withdrawal of hippocampus, the differences between the groups were not statistically significant in immediate verbal, immediate visual and delayed visual memory.

Note that the confidence intervals are large for both groups and therefore many of the differences were not statistically significant, but it is important to highlight that the viable group remains closely around zero in all memory parameters, indicating that there was no change in scores before and after surgery. In the nonviable group, the most important difference was in delayed verbal memory, as previously mentioned.

As early as in 1880, Sommer observed that in anatomopathological examinations, epileptic patients often presented structural alterations involving the internal region of the temporal lobe, particularly the hippocampus and the amygdala (Mathern et al., 1998), but it was Stauder in 1936 that made the association of these findings with the occurrence of complex partial fits, thus beginning the description of the syndrome that we know today as mesial temporal lobe epilepsy (French et al., 1993). Since then, this syndrome has been increasingly investigated in the attempt to determine the cause of its appearance and the mechanisms that lead to the development of epilepsy.

The effects of unilateral temporal resection in humans remains controversial. It is difficult to understand the variable effects of surgery of the temporal lobe on memory status in the post-surgical period. Although amnesia is rare, some patients clearly show significantly impaired memory functions after the surgical procedures, representing a handicap in daily activities. However, there are patients who show increments in memory scores, whereas others do not show significant changes. Therefore, the explanation for this variability in the progress of memory functions in the post-surgical period has been a challenge for many scholars.

Ablation of hippocampus is well tolerated only if the contralateral hippocampus is normally functional. So, besides ensuring that structures contralateral to the epileptic focus are able to take over most of the mnemonic functions, it is important as well to determine the degree of functioning of the area to be removed so that cognitive losses do not occur, such as a greater global mnemonic deficit. If the memory of the patient is preserved, this indicates that the hippocampus has functional capability and therefore should not be despised. In these cases, it has been common to choose a surgical procedure that limits resection, preserving function as much as possible, without giving up control of the fits (Neto e Cendes, 2000).

The study of the correlation between hippocampal viability and memory performance was aimed at elucidating the mechanisms related to epilepsy and their mnemonic consequences that remain obscure.

First of all, it should be highlighted that the fact that in the pre-operative period no significant differences were found in memory performance between the two groups (viable and nonviable) allows to consider the post-surgical analysis without sampling bias. Determining patients' baseline cognitive functions is highly useful to perform a comparison of the pre- and post-surgical periods, in order to determine the neuropsychological consequences of surgery, particularly the functions that may have been affected but also those that remain stable, or even those that improved with the intervention (Portuguez, 1998).

The data presented here indicate that the correlation between performance in memory tests in the post-surgical period and viability of the hippocampal tissue of patients with TLE studied *in vitro* showed statistically significant differences between the viable and nonviable group.

The nonviable group, as stated previously, had better performance in all memory tests in the post-surgical period, particularly in late verbal memory, where this difference was statistically significant ($p=0.012$).

According to Guedes et al (2006), one of the most important neuropathological characteristics in TLE is selective neuronal death in the hippocampus. It is known that neuronal electric activity depends on cell integrity, as well as on neural networks. Therefore, altered neurons/circuits can generate activity/discharges only to the limit of a minimum structural integrity. In TLE, neuronal death and gliosis contribute to a major reduction of the hippocampal volume. Accordingly, very atrophic hippocampuses, whose integrity is most compromised, would have a smaller functional reserve and a decreased ability to generate electric activity *in vivo* and *in vitro* (Silva et al, 2006).

In this view, the nonviable group probably achieved a better performance in the postoperative period because the hippocampus with atrophy was not exerting its functions due to neuronal death that compromises its functional integrity. Thus, the contralateral hippocampus is likely to have taken over memory functions, occurring a reorganization of the functions from the compromised to the preserved hemisphere.

This shift or reorganization of functions in the brain is due to the so-called neuroplasticity, a phenomenon that is defined as the ability of the nervous system to adapt to external, environmental changes, which occurs in situations of response to disruptive traumatic lesions and also in alterations resulting from learning and memory processes (Lent, 2001; Kandel, 2000). The mechanisms through which the phenomena of plasticity occur may

include synaptic receptor, membrane and neurochemical modifications (Bear, 2001). It is greater during development and gradually decreases along adult life, but it never disappears (Lent, 2001).

According to Springer and Deutsch (1998), after an injury the brain is capable of adjusting its functions the best possible way. What takes place are modifications in the operations of undamaged modules (regions) rather than creation of new modules, thus occurring a reorganization of functions in intact regions. Recovery of compromised functions, after instances of brain injury, involves unharmed areas, occurring an adaptability of the brain.

Compensatory plasticity is still being much studied. It may occur taking in consideration several cell mechanisms: activation of previously existing but silent circuits; stabilization of transient connections, which would disappear in normal circumstances; collateral sprouting of axons neighboring injured or inactive regions; or different combinations of these possibilities (Lent, 2001; Lundy-Ekman, 2007). Concerning epilepsy, the developing epileptogenic brain is capable of great plasticity, which makes it possible to reorganize functions through the formation of new neurons, new connections, new receptors and new neural networks (Portuguez et al, 2005).

The patients of this study had their onset of fits in childhood (7 years in average), which favors transfer of functions due to greater brain plasticity in this age range. A child's brain has great synaptic density, favoring more interconnections than an adult one. Children are still in a learning process (Knecht, 2004), so they have a great capacity of functional reorganization, such as in cases in which there may be a shift of language or memory from one (compromised) hemisphere to the healthy other, following injury to the former (Loring et al., 1999). Since an early disorder may lead to a functional reorganization of the brain (Kinsbourne, 1989; Golby et al., 2002), it is important to determine both the dominant hemisphere for language and the functional reserves of memory in each of the hippocampal systems.

These aspects concerning functionality can be best identified in fMRI studies, which have shown that normal subjects, while performing memory activities, had bilateral symmetrical activation of mesial regions of the TL (Jokeit et al, 2001). In contrast, patients with TLE showed asymmetrical activation of mesial structures of the TL ipsilateral to the epileptogenic zone or hyperactivation of mesial structures contralateral to the lesion focus (Jokeit et al, 2001; Cheung et al, 2006). From these findings, it may be inferred that our

patients of the nonviable group presented deficits in memory performance in hippocampal structures without neuronal electric activity and that these functions were probably being compensated by the preserved, and thus well functioning, hippocampus.

Although advances in the neurosciences field have brought increasing knowledge about the neural plasticity and the principles that rule its functioning and adaptation to memory and learning processes, there is much yet to be known and understood. As we advance our knowledge of the neurochemical and neuroanatomical mechanisms that drive synaptic plasticity, we may in the future design new strategies to treat people with different degrees of difficulties in the memorization and learning process.

References:

- Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. (2001). *Neuroscience: Exploring the Brain* (4th ed.). Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia.
- Cheung MC, Chan AS, Chan YL, Lam JM, Lam W. 2006. Effects of illness on memory processing of patients with TLE. *Epilepsia* 47(8):1320-1328.
- French J A, Williamson P D, Thadani V M, Darcey TM, Mattson R H, Spencer SS, Spencer DD. 1993. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Annals of Neurology*, 34: 774–780.
- Garriga-Canut M, Schenike B, Qazi R. 2006. 2-Deoxy-D-glucose reduces epilepsy progression by NRSF-CtBP-dependent metabolic regulation of chromatin structure. *Nature Neuroscience* 9: 1382-7.
- Guedes FA, Galvis- Alonso OY, Leite JP. 2006. Plasticidade Neuronal Associada a Epilepsia do Lobo Temporal: Insights a partir de Estudos em Humanos e em modelos Animais. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 12 (1 suppl.1):10-17.
- Golby AJ, Poldrack RA, Illes J, Chen D, Desmond JE, Gabrieli, JDE. 2002. Memory lateralization in medial temporal lobe epilepsy assessed by functional MRI. *Epilepsia* 43, (8): 855-863.
- Jokeit H, Ebner A. 2002. Effects of chronic epilepsy on intellectual functions. *Prog Brain Res* 135: 455-63.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. 2000. *Principles of Neural Science* (4th ed.). New York, NY: McGraw-Hill.

- Kinsbourne M. 1989. Mechanisms and development of hemisphere specialization in children. In: Handbook of clinical child neuropsychology (eds Reynoulds CR, Fletcher-Janzens E). New York and London: Plenum Press.
- Knecht S. 2004. Does language lateralization depend on the hippocampus? *Brain* 127(6): 1217-18.
- Lent R. 2001. Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociência. Editora Atheneu, São Paulo.
- Loring DW, Strauss E, Hermann BP, Perrine K, Trenerry MR, Barr WB, Westerveld M, Chelune GJ, Lee GP, Meador KJ. 1999. Effects of anomalous language representation on neuropsychological performance in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 53: 260-4.
- Lundy-Ekman, L. 2007. Neuroscience: Fundamentals for Rehabilitation, 3rd ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia, PA.
- Mathern GW, Babb, TL, Armstrong DL. 1998. Hippocampal Sclerosis. Epilepsy: a comprehensive textbook. (eds Engel JJr and Pedley TA), Vol 1 pp 133-156. Lippincott .Raven, New York.
- Nascimento E. 2000. Adaptação e validação do teste WAIS-III para um contexto brasileiro (Tese de Doutorado). Brasília: Universidade de Brasília.
- Neto EP, Cendes F. 2000. Tratamento Cirúrgico. In: Epilepsia (Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I). Lemos Editorial, São Paulo.
- Oldfield RC. 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia* 19: 97-113.
- Portuguez MW. 1998. Avaliação Pré Cirúrgica do Lobo Temporal: Linguagem e Memória. In: Fundamentos Neurobiológicos das Epilepsias: Aspectos Clínicos e Cirúrgicos, vol 2 (eds DaCosta CJ, Palmira A, Yacubian EM, Cavalheiro E). pp 939-56. Lemos Editorial, São Paulo.
- Portuguez MW, Costa DI, Marroni SP. 2005. Novas Perspectivas na Avaliação Neuropsicológica em Pacientes com Epilepsia Refratária. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 11(4 suppl.1):26-30
- Rhodes ME, Talluri J, Harney JP, Frye CA. 2005. Ketogenic diet decreases circulating concentrations of neuroactive steroids of female rats. *Epilepsy e Behavior* 7:231-39.
- Silva AV, Silva AC, Carrete Jr.H, Yacubian EM, Priel MR, Silva GJ, Centeno RS, Cavalheiro EA. 2006. Fatores Determinantes da Viabilidade Neuronal em Fatias

Hipocampais de Pacientes com Epilepsia do Lobo Temporal Mesial. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 12(3):139-141

Spreen O, Strauss E. 2006. *A compendium of Neuropsychological Test Administration, norms and commentary*. Oxford University Press, New York.

Springer SP, Deutsch G. 1998. *Left brain, right brain*. W H Freeman, San Francisco.

Tavares ALA. 2006. Padrões de descarga neuronal na região de CA1 do hipocampo de pacientes com epilepsia do lobo temporal e de ratos com epilepsia induzida pela pilocarpina : um estudo comparativo. [Tese de Doutorado]. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Instituto de Ciências Básicas da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Neurociências: Porto Alegre.

Tuon L, Portuquez, M, DaCosta JC. 2006. Memória de orientação espacial. *Arquivos de Neuropsiquiatria* 64 (2-B): 490-495.

ANEXO 67- DADOS DOS PACIENTES

NPAC	Sexo	Idade	MemVer1	MemVer1Pos	MemVer2	MemVer2Pos	MemVis1	MemVis1Pos	MemVis2	MemVis2Pos	SlicesHipoCivav	EngelAtual
1	1	26	-0.3	-0.6	-0.3	-0.9	1.3	0.9	1.3	0.1	2	Id
2	2	38	-2.2	-2.6	-2.2	-2.1	-0.6	-1.8	0	-2.3	1	III a
3	1	32	-2.5	-0.8	-2.2	-0.9	-2	-0.7	-1.3	-0.6	2	Ia
4	2	15	-0.1	-0.7	-0.5	-0.9	0.8	0.2	1.4	0.6	1	Ia
5	1	41	1.1	1.1	0.8	1.2	0.8	1.2	0.8	1.2	1	Id
6	1	37	0	-0.5	0	-0.7	-0.3	-0.1	1.2	-1	1	Ia
7	1	44	-2.2	-2.3	-1.4	-2.6	0	-2	-0.4	-0.6	1	Ia
8	1	36	-1.1	-1.5	-1	-1.3	0.5	1	-0.5	0.8	1	Ia
9	2	37	-0.6	0.2	0	0.3	0	-0.4	-0.6	-0.1	1	Ia
10	2	46	-2.6	-1.6	-2.5	-0.9	-2	-2.2	0	-2.4	2	Ia
11	2	30	0.4	0.6	0.6	0.6	0.6	-0.1	0.8	0	1	Id
12	1	36	-1.4	-1.7	-1.7	-1.9	0.4	0.2	0.6	0.2	2	Ia
13	2	28	-0.7	-1.5	-2	-2	-1.3	-0.9	-2.3	-0.9	1	Id
14	1	24	-0.5	-0.6	-1	-0.8	0	0.4	0	0.4	1	Id
15	1	30	0.3	0.1	0	-0.1	1	0.2	-0.1	-0.7	2	Ia
16	2	46	-0.9	-1.3	-2.3	-0.7	0.8	0.4	0.9	-0.1	2	Ia
17	2	34	0.5	0.1	-0.1	-0.3	0.1	0.4	0.2	-0.5	2	III b
18	1	24	-1	0.3	-0.7	0.2	-0.8	0.5	-0.3	0.3	1	II a
19	1	38	0.1	0.8	-0.3	0.8	1.2	1	1.3	1.2	2	Ia
20	2	40	-0.8	-0.4	-0.9	-0.1	0.4	-0.1	-0.6	-0.9	2	Ia
21	1	33	1.3	-0.4	0.8	-0.1	2.2	1.5	2.2	1.3	2	Ia
22	2	38	0	-3.3	0	-2.4	0	-0.8	0	-0.1	1	Ia
23	1	23	-0.7	-0.9	-0.8	-1.2	0.7	0.1	-0.7	-0.9	1	Ia
24	2	34	0.7	0.8	0.2	0.1	1	0.3	0.1	0.6	1	Ia
25	1	40	-1	-1.1	-0.6	-0.6	0.1	0.8	0.5	1	2	Ia
26	1	46	-0.6	1.4	-0.7	1.4	-2.5	0.8	-1.5	0.8	1	Ia
27	1	36	-1.5	-2	-1.6	-1.6	0.5	1.2	-0.1	0	1	Ia
28	1	41	0.5	0.5	-0.2	0.1	0.6	0.7	0.5	-1	1	Ia
29	1	28	0.1	0.5	-0.3	0.4	-0.1	0.6	0.2	0.6	1	Ia
30	1	40	0	0.1	0	0.4	0	1.2	0	1.3	1	Id
31	1	35	0.1	-0.8	0.1	-0.5	0	-0.2	-0.7	0.3	2	Ia
32	1	43	0.9	0.2	0	-0.1	0.6	0.4	0.1	-0.3	2	IV b
33	1	25	0.4	-0.5	1.2	-0.5	-0.9	-0.3	1.2	0.5	1	Ib
34	2	41	-1.3	-0.3	-1.7	0.1	0.8	-0.2	1	-0.8	2	II a
35	2	39	-1.5	-1.2	-0.9	-0.8	0.8	-0.2	-0.3	-1	1	Id
36	1	32	0	-0.8	0	-0.6	-0.2	-0.9	0.3	-0.8	1	Id
37	1	38	-0.2	-1.5	-0.4	-1.5	-0.4	-2	0	-1.2	1	Id
38	2	21	0.3	1.2	-0.8	-0.2	1.3	1.3	1.2	1.5	1	Ia
39	1	37	-1.2	-0.2	-1.3	-0.8	-1.2	-1	-2.3	-0.3	2	Ia
40	1	35	-1.7	-2.2	-1.4	-1.6	-0.2	0.7	-1.1	0.2	2	Id
41	1	32	-1.1	-1	-1.7	-0.8	-0.8	0.1	-0.9	-1.1	1	Ia
42	2	13	0	0	0	0	0	0	0	0	1	Ia
43	2	40	-0.4	-0.2	-0.6	-0.3	-0.8	-0.6	-0.9	-2.6	1	Ia
44	2	23	0.7	0.4	0	0.6	0.7	0.6	0.2	1.2	2	Ia
45	2	36	-0.5	-0.3	-0.5	0.1	-1.2	-0.5	-2.2	-1.2	2	Ia
46	2	26	0.7	0.3	-0.6	0.1	-1.7	-0.8	-3.5	-1.2	2	Id
47	1	40	-0.6	-0.4	-1.3	-0.5	0.8	0.9	1	0.6	2	Ia
48	1	45	-1	-1	1	-0.6	1.2	-0.3	0.6	-1	1	Ia
49	2	52	-1.7	-3.1	-1.3	-2.1	-2.4	-1.1	-2.5	0.7	2	Ia
50	1	33	-0.7	-0.8	-1	-0.8	-0.1	1.1	-0.9	-0.1	2	IV b
51	1	43	-0.1	0.2	-0.2	0.9	-0.5	1.2	-0.8	-0.2	1	Ia
52	1	30	-1.7	-2.2	-1	-1.3	0.8	0.9	1	1	1	Id
53	1	30	-1.3	-0.4	-1.5	-0.5	0.2	1.2	0.1	1.3	1	Ia
54	2	34	-2.3	-0.8	-2.8	-1	-2.5	-1.5	-2.8	-1.6	2	II b
55	1	38	-2.6	-1.2	-2.1	-1.5	-1	-0.8	-2	-1.3	1	Ia
56	1	47	-2.1	-1.6	-2.4	-1.3	-1.4	0.2	-3.1	-0.2	2	Id
57	2	34	-0.8	-2	-1	-1.9	0.3	-1.4	-0.3	-2.3	1	IV a
58	2	44	-1.5	-1	-1.9	-0.5	-0.5	-0.9	-1.1	-0.8	1	Ic
59	1	34	-1.1	0	-0.7	0.2	1.5	0.7	1.5	0.9	1	Ia
60	2	40	0.4	1.6	0	1.3	0.7	0.8	0.6	0.2	2	Ia
61	2	30	0.1	0	-1	0.6	1.3	0.8	-0.1	1	1	Id
62	1	33	-0.2	-1.2	-0.8	-1.3	-1.2	-0.2	-2.6	-1.4	2	Ia
63	1	39	-1.7	-0.9	-1.4	-1	-1.2	-1.1	-1.5	-0.7	1	Ia
64	2	31	-2.2	-1.4	-2.1	-1	-0.2	0.9	-2.3	0.1	1	Ia