

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Psiquiatría



**ESTUDIO CONJUNTO DE
MAGNETOENCEFALOGRAFÍA
ELECTROENCEFALOGRAFÍA EN EPILEPSIA.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Lucio González Sanz

Bajo la dirección de los doctores

Tomás Ortiz Alonso
Carlos Gutiérrez Ortega
Carmen González Hernández

Madrid, 2011

ISBN: 978-84-694-3401-7

© Lucio González Sanz, 2011

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA



ESTUDIO CONJUNTO DE MAGNETOENCEFALOGRAFÍA Y
ELECTROENCEFALOGRAFÍA EN EPILEPSIA

LUCIO GONZÁLEZ SANZ

DIRECTORES

Prof. Dr. D. TOMÁS ORTIZ ALONSO

Dr. D. CARLOS GUTIÉRREZ ORTEGA

Dra. Dña. CARMEN GONZÁLEZ HERNÁNDEZ

Madrid 2010



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE
PSIQUIATRÍA Y PSICOLOGÍA MÉDICA

Ciudad Universitaria
Tel. 91 394 14 97
Fax 91 394 15 06
28040 Madrid

**PROF. TOMAS ORTIZ ALONSO DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE
PSIQUIATRÍA Y PSICOLOGÍA MÉDICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA
DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

CERTIFICA

Que el trabajo titulado "*Estudio conjunto de Magnetoencefalografía y Electroencefalografía en Epilepsia*" realizado por **D. Lucio González Sanz**, ha sido llevado a cabo bajo mi dirección y en el momento actual reúne las condiciones precisas para ser presentado y defendido públicamente como trabajo de Tesis Doctoral.

MADRID, 28 DE SEPTIEMBRE DE 2010
DIRECTOR DE TESIS



Fdo. Tomas Ortiz Alonso



UNIVERSIDAD ALFONSO X EL SABIO

CARLOS GUTIÉRREZ ORTEGA, PROFESOR DOCTOR DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA
SALUD DE LA UNIVERSIDAD ALFONSO X EL SABIO

CERTIFICA

Que el trabajo titulado: "*Estudio conjunto de magnetoencefalografía y electroencefalografía en epilepsia*", realizado por Don Lucio González Sanz, ha sido efectuado bajo mi dirección y que reúne en la actualidad las condiciones necesarias para ser presentado y defendido públicamente ante el Tribunal correspondiente para optar al Grado de Doctor.

MADRID, 30 DE SEPTIEMBRE DE 2010

DIRECTOR DE TESIS

Fdo. Carlos Gutiérrez Ortega



Avda. de la Universidad, 1 • 28691 Villanueva de la Cañada (Madrid)
Teléfono: 34 918 109 200 • Fax: 34 918 109 102 • www.uax.es



CEU
*Universidad
San Pablo*

Facultad de Medicina

**D^a. CARMEN GONZÁLEZ HERNÁNDEZ, PROFESORA ASOCIADA DE LA
FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD CEU SAN PABLO**

HACE CONSTAR

Que el trabajo titulado “**Estudio conjunto de Magnetoencefalografía y Electroencefalografía en Epilepsia**” realizado por **D. Lucio González Sanz**, ha sido llevado a cabo bajo mi dirección y en el momento actual reúne las condiciones precisas para ser presentado y defendido públicamente como trabajo de Tesis Doctoral.

Y para que conste y surta los efectos donde proceda, firmo el presente en Madrid, a siete de octubre de dos mil diez.



Fdo. Carmen González Hernández

*A mis padres que pusieron toda su ilusión
y todo su esfuerzo para que pudiera estudiar.*

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento a mi mujer Paloma y a mis hijos Andrés e Irene, por la ilusión y entusiasmo que han puesto en mí para la realización de ésta tesis.

A todos los miembros del Centro de Magnetoencefalografía por su apoyo y especialmente a David del Rio por su ayuda en el manejo y obtención de los registros MEG.

A todas mis compañeras que forman el Servicio de Neurofisiología de mi hospital.

A Manuel García de León por su entusiasmo y persistencia, que desde hace años me venía insistiendo para que realizara la tesis

Quiero dejar constancia de mi agradecimiento a mis directores de tesis, por el apoyo, esfuerzo e ilusión que han puesto para su realización.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	10
EPIDEMIOLOGÍA.....	15
EPILEPTOGÉNESIS.....	19
Concepto de potencial de membrana y de potencial acción.....	21
Crisis focales sin convulsiones generalizadas.....	25
Crisis Generalizadas primarias.....	29
DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS.....	31
Clasificación de 1981.....	32
Clasificación de las epilepsias y síndromes epilépticos de la ILAE (1989). ⁽³⁰⁾	35
Clasificación de las epilepsias y síndromes epilépticos de la ILAE (2001).....	36
Clasificación y revisión de las epilepsias y síndromes epilépticos de la ILAE (2005-2009)	37
Electroencefalografía EN EL DIAGNOSTICO DE LA EPILEPSIA.....	38
Fundamentos de la electroencefalografía.....	41
LA MAGNETOENCEFOLOGRAFÍA (MEG) EN EL DIAGNOSTICO DE LA EPILEPSIA.....	47
Fundamentos de la MEG.....	51
Detección del campo magnético cerebral.....	59
Localización fuentes de la actividad cerebral.....	61
Registro de la actividad Magnética.....	64
Características de la Magnetoencefalografía.....	69
ESTADO DE LA CUESTIÓN.....	72
JUSTIFICACIÓN.....	77
HIPÓTESIS.....	79
OBJETIVOS.....	81
Objetivo principal.....	82
Objetivos secundarios.....	82
MATERIALES Y MÉTODOS.....	83
Diseño.....	84

Población	84
Variables a estudio.....	85
Procedimiento.....	87
Análisis de la señal Magnética en cada una de las formas clínicas estudiadas	96
Resonancia magnética (RM).....	102
Método estadístico	103
RESULTADOS.....	104
DISCUSIÓN	125
CONCLUSIONES.....	136
BIBLIOGRAFÍA	138

INTRODUCCIÓN

La epilepsia constituye un problema sanitario de gran magnitud tanto a nivel individual como social. Es una de las patologías más frecuentes y que mayor trascendencia tienen para el hombre, ya que se considera la segunda causa más frecuente de consulta ambulatoria en Neurología, después de las cefaleas

La epilepsia es un síndrome cuyo origen es muy diverso, afectando a la sustancia gris cerebral. Las áreas donde se localizan con mayor frecuencia las diversas alteraciones que van a originar las crisis convulsivas son el lóbulo frontal y el lóbulo temporal sobre todo a nivel de estructuras basales de dicho lóbulo, especialmente en el hipocampo. La alteración que origina la epilepsia, no es solamente clínica, sino que también origina una afectación de las funciones cognitivas. Esto desencadena en el paciente epiléptico una gran morbilidad, que le dificulta su desarrollo psíquico, educativo, laboral, familiar y social.

El diagnóstico de la epilepsia es básicamente clínico, aunque hoy en día es imprescindible el diagnóstico neurofisiológico, basado fundamentalmente en el video-EEG y en las llamadas técnicas de imagen, entre las que destaca la RM. Cuando se plantea la intervención quirúrgica en estos pacientes, es fundamental, aparte de los métodos diagnósticos básicos, el estudio neurofisiológico mediante la Electrocorticografía, que consiste en la colocación de unas mantas de electrodos sobre la superficie de la corteza cerebral, a nivel subdural.

La utilización de la MEG en el diagnóstico de la epilepsia como medio de localización de fuentes, a pesar de ser un método preciso, hoy en día está siendo muy cuestionado, fundamentalmente por ser un método muy complejo y económicamente caro. (1)

La epilepsia es una enfermedad que siempre ha estado presente y ha tenido a lo largo de los tiempos un estigma de maldición, de posesión diabólica o de castigo de los dioses, por lo que estos pacientes en todas las épocas y culturas han sido siempre rechazados. La epilepsia ha sido el prototipo de enfermedad en la cual se conjugaban la Magia, la Religión y la Medicina, como el origen de dicha afección, en todas las culturas desde las más

primitivas hasta bien entrado el siglo XVIII. Es a partir de finales del siglo XVIII cuando se destierra la denominación de “Enfermedad Sagrada”, al atribuir a la epilepsia un origen a nivel cerebral. El término de “Enfermedad Sagrada” que así la llamo Hipócrates con la intención de quitar a la epilepsia el componente mágico-maligno de la enfermedad y atribuirle una causa natural como cualquier otra enfermedad. La enfermedad era considerada por todas las culturas primitivas como un castigo divino, o bien, por una posesión demoníaca. Este origen demoniaco y sobrenatural se termina oficialmente con Tissot (1770), en el Tratado de la Epilepsia, donde afirma que para producir las crisis epilépticas se requiere una predisposición del cerebro para convulsionar mas fácilmente y una irritación que ponga en funcionamiento dicha disposición. No obstante a pesar del cambio que supuso el saber que el origen de esta enfermedad no tenía nada que ver con la etiología mágico-diabólica, las nuevas creencias y prejuicios de la época no libraron al paciente epiléptico de su condición vergonzante.

No es hasta el siglo XIX, que gracias al avance científico, promovido por investigadores como Claudio Bernard, que dio origen a la electrofisiología con el estudio de los fenómenos biológicos, a Broca con la localización cerebral de las áreas funcionales. Y otros como Charcot y Gowers, con el desarrollo de la metodología de la sintomatología clínica, que contribuyeron al origen de la nueva epileptología. A este desarrollo contribuyó de forma significativa la creación de instituciones como la de Queen Square en Londres, la Salpêtrière en Paris y la Charité en Berlín, junto con el establecimiento de la Neurología y la Psiquiatría como especialidades médicas.

En el siglo XX, se consigue una clasificación nosológica mediante el método analítico de Kraepelin y Foester que en 1926 establecieron una clasificación etiológica de las epilepsias.

Un avance muy importante en el diagnóstico de la epilepsia fue realizado por Hans Berger en el año 1929, al conseguir el primer registro EEG, al investigar los potenciales corticales y registrar el ritmo alfa en su hijo. Posteriormente se estableció por parte de Gibbs y

Lennox en 1937, una clasificación de los trazados eléctricos y las formas de epilepsias, lo que ha llevado a la clasificación actual de las epilepsias.

Pero la verdadera revolución en esta enfermedad se consiguió con la instauración del tratamiento farmacológico, que comenzó con el empleo del Bromuro potásico. Posteriormente Hauptmann introdujo en 1864 el Fenobarbital, que tenía menos efectos secundarios que el bromuro. En el año 1937, Merritt, Putnam y Schwab descubrieron el difenilhidantoinato sodico. Y en 1954 el descubrimiento de la Carbamacepina y en 1973 el Acido Valproico. Posteriormente se han ido descubriendo nuevas moléculas que han mejorado sustancialmente el control de las crisis epilépticas. En estos últimos años se ha unido al tratamiento farmacológico el quirúrgico que en determinados casos es el único tratamiento eficaz, al tratarse de pacientes refractarios y portadores de lesiones estructurales. Con estos tratamientos se ha conseguido de una forma significativa el control clínico de la mayoría de las crisis epilépticas y de esta manera una mayor integración del paciente en la sociedad. (2)

En estos últimos años también se ha producido un gran cambio en la mayor parte de la sociedad ante el enfermo epiléptico, en parte por la difusión del conocimiento científico, por la actuación de asociaciones científicas y sociales, que han contribuido a la dignificación del paciente epiléptico. En España existen la Liga Nacional contra la Epilepsia y la Asociación Española de Ayuda al Epiléptico .La primera Liga Internacional contra la Epilepsia se creó en Budapest el 30 de agosto de 1909.

Todo esto nos lleva a pensar que en la actualidad la epilepsia ha alcanzado mayor relevancia tanto en el diagnóstico como en su tratamiento farmacológico e incluso quirúrgico. Pero a pesar de los grandes adelantos en estos campos, algunos pacientes epilépticos no han logrado controlar sus crisis y no han conseguido liberarse del todo del estigma vergonzante.

Nuestro propósito es abordar el problema del diagnóstico comparando dos técnicas similares en cuanto al registro, pero diferentes respecto a su origen cerebral. Las fuentes de la MEG son de origen intracelular y las del EEG extracelular.

EPIDEMIOLOGÍA

Según el estudio epidemiológico de Rochester, Minesota,⁽³⁾ por Allen Hauser 1996, la epilepsia tiene una incidencia anual ajustada por edad y sexo de 49/50 casos por 100.000 habitantes con un pico durante el primer año de vida y otro en la senectud. La prevalencia es del 3,6-6,2 /1000 habitantes, similar a la encontrada en estudios realizados en países del área occidental.

La epilepsia tiene una distribución bimodal, con un primer pico en la primera década de la vida, con un predominio en el primer año y un segundo pico en la tercera década. Actualmente la frecuencia va descendiendo en la primera infancia y predominando en la población anciana debido al aumento de la etiología degenerativa y vascular.

La incidencia acumulada, es decir el riesgo que tiene una persona de sufrir una crisis a lo largo de su vida es del 3 al 5%. En estudios recientes la prevalencia es de 6,8 casos por 1000 habitantes. En España se calcula que la tasa de incidencia es de 50 nuevos casos por 100.000 habitantes/año y la prevalencia de 5/10 pacientes por 1000 habitantes, por lo que en España hay unos 20.000 casos nuevos al año según el grupo de expertos de la Sociedad Española de Epilepsia⁽⁴⁾ (2009).

En España, si calculamos que la incidencia de la epilepsia es de 80 casos por 100.000 habitantes, aparecerían unos 32.000 casos nuevos cada año. Con una incidencia acumulada de 3 al 5%, es decir el riesgo de sufrir una crisis a lo largo de su vida. ⁽⁵⁾

Estos datos son compatibles con las tasas de incidencia media de varios países ⁽⁶⁾, con la prevalencia 6/1000 habitantes y la incidencia 30/100.000 habitantes-año. En Europa, en

la población adulta ⁽⁷⁾, y en los países en vías de desarrollo la incidencia es de 80 a 100/100000 habitantes/año.

Con respecto a la epilepsia refractaria, de los 240.000 epilépticos que se calcula que hay en España, aproximadamente el 30% sufren epilepsia farmacoresistente. ⁽⁸⁾, es decir unos 80.000 pacientes. En el 70% restante e incluso en algunas series este porcentaje sube al 86% son controlados mediante tratamiento farmacológico ⁽⁹⁾

La epilepsia refractaria farmacoresistente, afecta de forma similar a hombres y mujeres, y plantea grandes problemas para estos pacientes. Se ha visto que más de la mitad de estos pacientes no llegan a terminar la enseñanza secundaria, ya que se asocia en la gran mayoría de los casos a una dificultad en el aprendizaje y a trastornos por déficit de atención con hiperactividad ⁽¹⁰⁾.

Otros estudios, como el realizado por Iberkwe⁽¹¹⁾ y cols 2007, en el que afirman que los niños con epilepsia tienen un cociente intelectual menor.

En un estudio realizado en España en el año 2007 por Falipy⁽¹²⁾ se observó que más de la mitad de los pacientes con epilepsia no terminaron la educación primaria y tenían un nivel de empleo más bajo que la población no epiléptica.

En el estudio observacional, prospectivo, transversal, estratificado analítico a nivel nacional GABA 2000⁽¹³⁾ en el que se analizaron 4452 pacientes con epilepsia durante el año 1993 en España, se observó que:

- El 21% era < 10 años, 48% < de 20 años, el 75% < de 40 años, y el 25% restante tenía mas de 40 años.

- El 53,4 % eran varones y el 46,6% mujeres.
- 2/3 de los pacientes epilépticos pertenecían al medio urbano y un 1/3 al medio rural.
- El 84 % de los pacientes tenía un nivel socio económico medio/ bajo. Y un 6% un nivel alto.

La gran mayoría de las epilepsias se manifiestan en la infancia. En el 75% de los casos las crisis las presentan antes de los 15 años.

En nuestro país un estudio llevado a cabo por Ochoa C y Palencia R⁽¹⁴⁾ en una muestra de 5100 alumnos de Educación General Básica (EGB) con edades comprendidas entre los 6 y los 14 años. Obtuvieron una prevalencia de la epilepsia de 5,72 casos por 1000 niños y la prevalencia de la epilepsia activa fue 3,82 casos por 1000 niños. Con respecto al sexo encontraron un predominio masculino 5,7/1000 y en las niñas 3,9/1000. ⁽¹⁴⁾.

La etiología de la epilepsia es multifactorial en la mayoría de los casos. En el 65% es desconocida (idiopática) y en el resto por cualquier causa que origine una agresión cerebral, siendo más fácil cuando existe una predisposición hereditaria. En España, un estudio reciente publicado en el año 2001 por Serran-Castro⁽¹⁵⁾ muestra que la causa más frecuente de la epilepsia es el origen vascular (31,4%).

El pronóstico de la epilepsia es favorable aproximadamente en un 70% de los pacientes, ya que el control de las crisis se consigue de forma total dentro de los cinco primeros años tras el diagnóstico.⁽¹⁶⁾ En el trabajo de Kwan y Brodie⁽¹⁷⁾ publicado en el año 2000 en *New England Journal of Medicine*, sobre 470 pacientes con epilepsia de reciente diagnóstico, que no habían recibido tratamiento con ningún fármaco antiepiléptico, observaron que:

- el 64% quedaron libres de crisis, de los cuales el 47% lo consiguió con el primer fármaco empleado, un 13% en monoterapia con un segundo fármaco, un 18% con dos fármacos.
- En el 36 % restante no se consiguió el control de las crisis, haciéndose pacientes farmacoresistentes.

Los factores desfavorables que influyeron en la aparición de farmacoresistencia, en este estudio fueron:

- El número de crisis: un elevado porcentaje de crisis previas al tratamiento aumentó la resistencia. Este parámetro es uno de los peores indicadores predictivos de pronóstico.
- La etiología: los pacientes con lesiones estructurales, tuvieron 1,5 veces más probabilidad de ser refractarios que los pacientes con epilepsia idiopática.
- La edad de comienzo de las crisis: cuanto menor fue la edad de comienzo de las crisis, peor pronóstico tuvieron.
- La presencia de hallazgos específicos en el E.E.G.: como la afectación focal o las descargas paroxísticas.

El concepto de epilepsia refractaria no está totalmente definido y aceptado. Hay varias definiciones de refractariedad en epilepsia. Una de las definiciones es la que da el grupo de epilepsia de la Sociedad Española de Neurología (SEN), que la define como: “la presencia de crisis epilépticas no provocadas diagnosticadas con certeza, que interfieren con la vida diaria y producen insatisfacción personal, tras dos fármacos antiepilépticos en monoterapia de primera línea, a dosis máxima toleradas con un cumplimiento durante un periodo de dos años”.

Otra definición es aquella que considera como tal forma de epilepsia a la epilepsia correctamente diagnosticada, en las que las crisis persisten interfiriendo la vida del paciente, a pesar del tratamiento con dos fármacos antiepilépticos de elección y una combinación en dos dosis máximas tolerables durante dos años. ⁽¹⁸⁾

Según los trabajos de Jones MW y Andermann F⁽¹⁹⁾ realizados en el 2000, sobre la cirugía de la epilepsia, estos autores definen como refractaria, aquellas formas de epilepsia que presentan crisis persistentes, que interfieren significativamente en la calidad de vida y la percepción del estado de salud del propio paciente.

EPILEPTOGÉNESIS

La crisis epiléptica es un trastorno paroxístico originado por una descarga anormal y excesiva de un conjunto de neuronas de la corteza cerebral OMS ⁽²⁰⁾ La expresión clínica de una crisis epiléptica consiste en un cuadro clínico súbito y transitorio que puede causar alteración del nivel de conciencia, manifestaciones motoras, sensitivas, autonómicas o psíquicas, percibidas por el propio paciente o por observadores externos.

La repetición o recurrencia de las crisis epilépticas espontáneas que no se deban a una afectación aguda del sistema nervioso central o sistémica constituye un síndrome epiléptico o enfermedad epiléptica.

Los pacientes con crisis epilépticas pueden ser englobados en tres grandes grupos:

1º.- Con crisis sintomáticas agudas que tienen un origen conocido. Generalmente este tipo de crisis pueden ser controladas.

2º.- Con crisis cuyo origen se debe a lesiones estructurales del sistema nervioso central. En este grupo las crisis tienden a recidivar.

3º.- Con crisis en que el origen es idiopático o criptogenético. Este tipo de crisis está en relación con un síndrome epiléptico concreto. ⁽²¹⁾

La epileptogénesis es el proceso neuronal, por el cual un conjunto de neuronas se vuelven hiperexcitables por fallo en el equilibrio entre los impulsos excitatorios e inhibitorios, predominando el impulso nervioso de tipo excitatorio. Lo que desencadena de forma espontánea un proceso de sincronización y propagación de la descarga que va a dar origen la crisis epiléptica.

Las causas que originan los cambios en las neuronas, se deben al desequilibrio que existe entre los neurotransmisores gabaérgicos (inhibidores) y glutamérgicos (excitadores), así como también a las alteraciones que se producen en los canales iónicos de la membrana que son de carácter genético, y originan alteraciones sobre el potencial de acción. ⁽²²⁾ -⁽²³⁾

Estos neurotransmisores se localizan dentro de unas vesículas del botón presináptico. mediante un proceso activo, provocado por la entrada de calcio en el botón presináptico al recibir un impulso, va a dar origen a su liberación (exocitosis) al espacio presináptico, donde pasaran a unirse a los receptores específicos, situados en la membrana postsináptica. ⁽²²⁾

La presencia de estos neurotransmisores va originar unos cambios en la apertura y cierre en los canales iónicos que provocan una alteración en la membrana neuronal postsináptica. ⁽²⁴⁾

El neurotransmisor GABA (ácido gamma aminobutírico), es el inhibidor más importante del sistema nervioso central (SNC), su acción se basa en la activación del receptor GABA_A, que abre los canales de cloro (Cl⁻) hiperpolarizando la neurona postsináptica, originando los potenciales postsinápticos inhibitorios (PPSI), inhibiendo la propagación del impulso.

Receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) es el receptor postsináptico que más influencia tiene en el mecanismo de la propagación de la crisis. El neurotransmisor glutamato que actúa sobre este receptor, es el neurotransmisor excitador que más predomina en el SNC.

La estimulación de este receptor por el glutamato produce un cambio intracelular, permitiendo la entrada de Ca⁺⁺, desencadenando una rápida despolarización que da origen a una serie de salvas repetidas y mantenidas, originando los potenciales excitadores postsinápticos (PPSE). Estos potenciales van a desbloquear el canal de Mg⁺⁺, lo cual va a permitir la entrada de Na⁺ y Ca⁺⁺ en el interior de la neurona y la salida de K⁺, provocando un aumento progresivo del umbral de excitabilidad. Cuando éste alcanza el umbral de excitación adecuado da origen al potencial de acción. (22) (25)

CONCEPTO DE POTENCIAL DE MEMBRANA Y DE POTENCIAL ACCIÓN

En las neuronas se origina dos tipos de potenciales ante un estímulo:

1º.- Potencial de membrana y potencial de acción:

La membrana de la neurona en reposo está polarizada con una diferencia de potencial de -65mV. Este potencial se mantiene por la concentración de iones negativos en el interior de la neurona (Cl⁻ y K⁺) y un número igual de cationes fuera de ella de (Na⁺ y Ca⁺⁺). Al recibir un estímulo se origina un cambio en la permeabilidad de la membrana que produce la entrada de Na⁺ en el interior de la neurona, provocando una disminución de la negatividad de la neurona, haciéndose positiva respecto al exterior, dando origen a una

despolarización. Cuando la concentración de Na^+ es de + 45 mV, se origina el Potencial de Acción. ^{(25), (26)} (Figura 1)

El potencial de acción (PA) es el impulso que se trasmite siguiendo la ley del todo o nada. Estos potenciales crean una corriente de despolarización de entrada y otra de hiperpolarización de salida a medida que se mueven a lo largo del axón. Estos potenciales son de corta duración aproximadamente de 1 mseg. y de gran amplitud, aproximadamente de 100 mV. En este proceso se origina una despolarización mediada por el Na^+ y Ca^{++} , que da origen a un campo eléctrico / magnético de alta frecuencia 1 kHz. Posteriormente se produce una salida de K^+ y Cl^- hacia el exterior de la membrana dando origen a una repolarización, seguida de una hiperpolarización, durante la cual la neurona esta en un periodo refractario (-70mV).

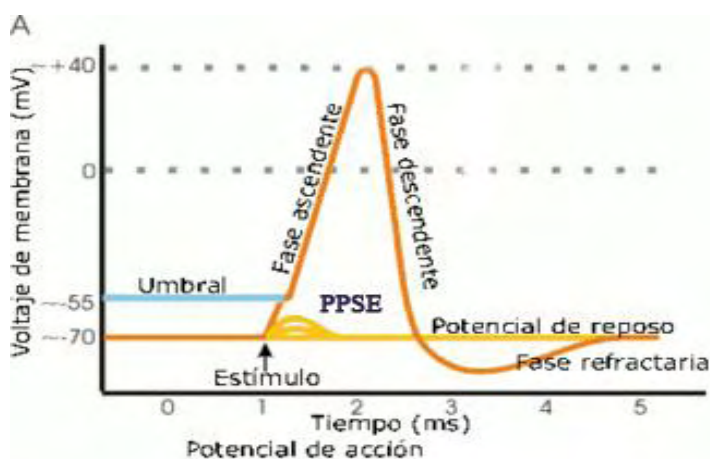


FIGURA 1 ESQUEMA DE LA OBTENCIÓN DE LOS POTENCIALES EXCITATORIOS POSTSINÁPTICOS QUE DAN ORIGEN A UN POTENCIAL DE ACCIÓN.

El potencial de acción se propaga a través del axón hacia otras neuronas dando lugar al impulso nervioso, ya sea de tipo excitatorio o inhibitorio. Ambos impulsos, son necesarios para mantener un equilibrio neuronal, ya que estos últimos evitan las descargas excesivas.

Cuando se produce una activación sináptica en una determinada población neuronal, se origina un flujo de corrientes extracelulares, que se pueden descomponer en componentes longitudinales paralelos al eje mayor de la neurona y componentes transversales que tienen una dirección perpendicular a dicho eje.

Este flujo de corrientes van a generar un potencial eléctrico /magnético, que representa el promedio espacial y temporal de los potenciales generados por dichas neuronas dando origen a un campo, que Lorente de Nó denominó campo abierto y campo cerrado.

En un campo abierto, los componentes longitudinales se suman por la disposición en empalizada de las neuronas de la corteza., originando un potencial eléctrico / magnético. La intensidad de este campo abierto disminuye de forma directamente proporcional a la distancia del origen.

En el campo cerrado, todos los componentes tienden a cancelarse, por la disposición en forma radial de las dendritas al soma neuronal, de forma que su resultado a corta distancia sería cero. Por lo que en las estructuras talámicas y de tronco cerebral se originan campos cerrados de pequeña amplitud, que no pueden registrarse en la superficie cortical.

La corta duración de los potenciales y la restringida región espacial donde se producen los potenciales de acción, hacen que sea prácticamente imposible la suma de estos potenciales, por lo que no contribuyen de forma significativa a la creación de las señales magnéticas que vamos a detectar.

2º.- Los potenciales postsinápticos (EPSP-IPSP)

Los potenciales postsinápticos son potenciales de cinética lenta, entre 10 y 100 mseg, con una amplitud menor que la del potencial de acción. Estos potenciales originan un campo magnético de baja frecuencia entre 10 y 100 Hz.

Los potenciales postsinápticos, al ser de más larga duración y su cinética mucho más lenta, hacen posible su suma y son los que van a dar origen a las corrientes que crean los campos electromagnéticos.

Durante la activación celular, como resultado de un cambio de la permeabilidad de la membrana a los iones, un gran número de iones positivos y negativos (sodio, potasio, cloro y calcio especialmente) atraviesan la membrana celular, desplazándose del fluido intracelular al extracelular y viceversa. Este movimiento de iones es equivalente a un flujo de corriente transmembrana.

Como resultado de este flujo se produce una **corriente intracelular** dentro de la neurona y una corriente extracelular de retorno (**corriente de volumen**) en el medio que la rodea para completar el circuito (Figura 2)

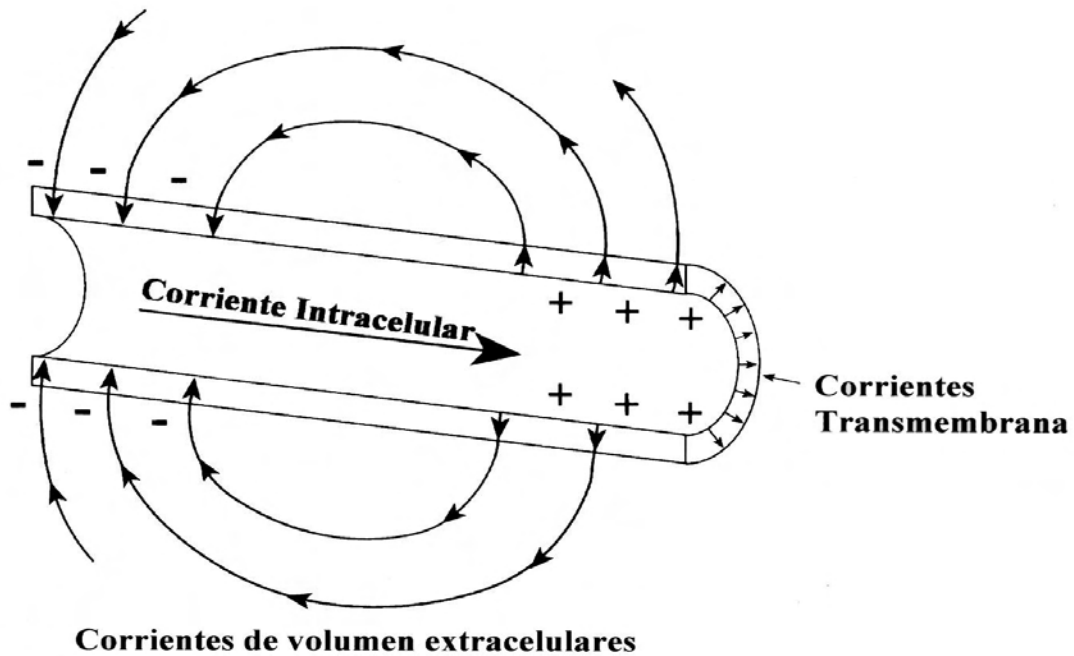


FIGURA 2: FLUJO DE IONES QUE ORIGINAN LAS CORRIENTES CELULARES

La epileptogénesis de las crisis epilépticas es distinta según sean crisis focales o crisis focales con convulsiones generalizadas.

CRISIS FOCALES SIN CONVULSIONES GENERALIZADAS

La epileptogénesis de las crisis focales sin convulsiones generalizadas es la más estudiada y la mejor conocida. Se caracterizan por una activación de un grupo de neuronas de una zona concreta de la corteza cerebral (foco), que va dar origen a unas manifestaciones clínicas muy heterogéneas. Se dividen en focales con la conciencia preservada y focales con alteración de la conciencia en mayor o menor grado. Ambas formas de crisis focales pueden evolucionar secundariamente a una crisis focal con convulsiones generalizadas tónico-clónica.

La zona del llamado foco epiléptico se desencadena en la corteza o en hipocampo, se produce por la hiperexcitabilidad de las neuronas originada por:

- disminución de neuronas inhibitoras, o bien aumento de las excitadoras.
- aumento de la sensibilidad de los receptores excitadores NMDA o bien reducción de los receptores inhibitoras GABAa.

El aumento de la frecuencia de la descarga de las neuronas del foco, junto con las alteraciones de la glía, van a dar origen a unas alteraciones electrolíticas, disminución del Ca^{++} y aumento del K^+ extracelular, aumentando aún más la hiperexcitabilidad, haciendo que la aferencia de estímulos normales provoque un cambio en la despolarización neuronal (**PDS**: Paroxysmal Depolarization Shifts). Figura 3

El PDS se caracteriza por una onda negativa paroxística de gran amplitud (20-40) mV, que se inicia con una despolarización de la membrana de la neurona y desencadena una rápida y breve cascada de potenciales de acción de alta frecuencia, acompañados por una despolarización lenta mantenida, durante 50-100mseg por la acción del Ca^{++} , seguidos de una hiperpolarización hasta alcanzar el potencial de reposo. Armijo ⁽²²⁾

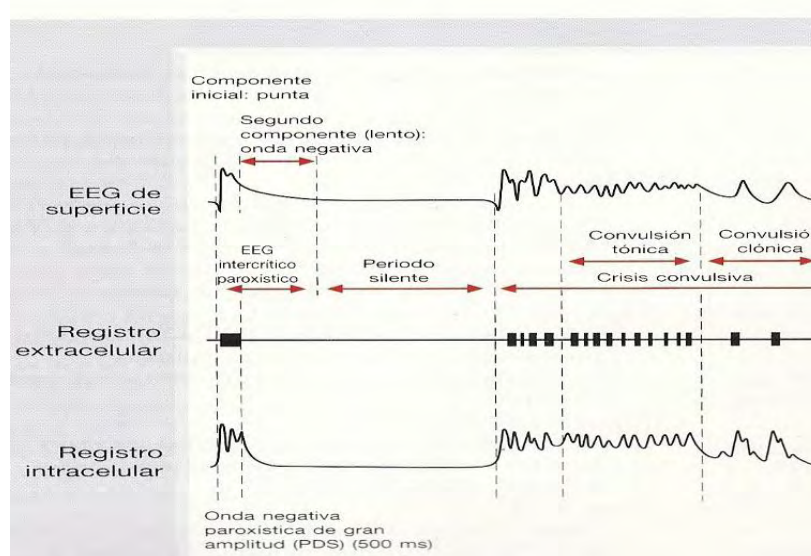


FIGURA 3: ESQUEMA DE LA ACTIVIDAD PAROXÍSTICA REGISTRADA INTRACELULARMENTE Y EN EL EEG DE SUPERFICIE.

El inicio de la descarga se debe a la activación de los canales iónicos asociados a los receptores glutámicos, que permiten la entrada rápida de Na^+ que despolariza la membrana. La despolarización mantenida y la estimulación de potenciales de alta frecuencia, por la estimulación de los receptores glutámicos NMDA, provocan la entrada de Ca^{++} en el terminal presináptico. El Ca^{++} favorece la unión de las vesículas que contienen el neurotransmisor a unas proteínas específicas de la membrana presináptica, haciendo que el neurotransmisor se libere hacia la hendidura sináptica por el mecanismo conocido como exocitosis.

Los PDS de una neurona o de un grupo de neuronas no producen alteraciones E.E.G. Para poder producir una punta interictal se necesita el reclutamiento de un gran número de neuronas que tengan un PDS sincronizado.

Para que se origine una crisis focal, se necesita este reclutamiento neuronal junto con el fracaso de los mecanismos inhibidores que impidan la hiperpolarización que ocurre tras los PDS, lo que va a determinar el aumento de la despolarización mantenida.

Es decir, las crisis focales se inician en la corteza o en hipocampo por un aumento de los mecanismos excitadores y por el fracaso de los mecanismos inhibidores, por lo que no se va a originar la hiperpolarización post PDS. ⁽²²⁾

La descarga se suele iniciar en la capa IV de la corteza cerebral por estímulos procedentes del tálamo, que a su vez reclutan neuronas de las capas II y III, dando lugar a los PDS. Estos PDS se propagan horizontalmente.

La inhibición gabaérgica se origina por acción de las neuronas inhibitoras gabaérgicas que hacen sinapsis sobre las dendritas y el soma de las neuronas piramidales y por la pérdida de las células en candelabro, que se encuentran próximas al segmento inicial del axón de las neuronas piramidales ⁽²⁷⁾. Estas neuronas tienen una acción muy importante en el

mecanismo de inhibición neuronal, por lo que su pérdida supondría una alteración en el control inhibitorio.

La actividad ictal requiere la propagación de la descarga al tálamo, mediante los axones de las neuronas de la capa VI y de forma anterógrada por los axones tálamo-corticales y retrógradamente los axones córtico-talámicos, que vuelven a producir una excitación sobre el área focal. Para que se origine una crisis motora es necesario que se propague a estructuras profundas y al tronco encefálico.

Las crisis originadas en el hipocampo, a nivel de la capa VI del cortex endorrinal se originan por el mismo mecanismo que el descrito anteriormente. Es decir, por el aumento de la excitabilidad y la disminución de la inhibición gabaérgica. Esta disminución de la actividad inhibitoria es debida a una disminución de los receptores GABA_A, a su vez causada por la disminución de células piramidales, producida por necrosis, como es el caso de la esclerosis mesial originada por la anoxia causada por las convulsiones febriles. La actividad excitatoria se propaga por las células granulosas del giro dentado, alcanzando dicha actividad excitatoria las áreas CA3, CA2 y CA1 del hipocampo, a través de la proliferación de las fibras musgosas.

Las células granulosas dentadas del hipocampo, que tienen una acción inhibitoria, se transforman en neuronas epileptógenas similares a las que se encuentran en el área CA3 originando una proliferación de sinapsis excitadoras, al recibir la actividad excitatoria.

Estas crisis focales cuando se propagan por estructuras subcorticales, como el tálamo y directamente, o través del tálamo a la corteza de ambos hemisferios, dan origen a las crisis focales con convulsiones generalizadas tónico-clónicas. (28)

CRISIS GENERALIZADAS PRIMARIAS

El mecanismo por el que se originan este tipo de crisis es distinto al de las crisis focales con alteración o no del nivel de conciencia, seguidas de convulsiones tónico-clónicas. En las crisis generalizadas primarias el mecanismo de epileptogénesis comienza con una descarga neuronal de forma simultánea sobre ambos hemisferios.

La forma clínica más frecuente de este tipo de crisis generalizadas primarias, es el llamado Pequeño Mal, que cursa con ausencias y con descargas paroxísticas de complejo punta-onda a 3 Hz. en el E.E.G.

En esta forma de epilepsia se produce una interacción anormal tálamo-cortical que oscila, entre un aumento de la excitación dando lugar a una salva de punta y un aumento en la inhibición con hiperpolarización originando la onda lenta. En este mecanismo predomina la hiperexcitabilidad cortical, generalmente debida a un trastorno genético y en menor medida a una anomalía morfológica, como la disgenesia.

La epileptogénesis de este tipo de epilepsia generalizada primaria está mediada por los canales T de Ca^{++} , o de bajo umbral, que se hallan en gran densidad en las neuronas talámicas y en las de los núcleos reticulares.

El potencial de reposo mantiene inactivo estos canales T, los cuales son activados por umbrales muy bajos durante la hiperpolarización mantenida por acción de las corrientes de Ca^{++} activadas por K^+ o por potenciales inhibidores postsinápticos (PPIS). Los potenciales hiperpolarizados de las células recíprocamente conectadas dan lugar a una excitación.

La corriente de Ca^{++} de bajo umbral resultante genera una punta, la cual es la base de los ritmos talámicos lentos que se observan en la epilepsia generalizada a 3 Hz por segundo. Para la generalización de la descarga se necesita la sincronización interhemisférica originada por las interconexiones intracorticales a través del cuerpo caloso. ⁽²⁸⁾

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS

Concepto de crisis epiléptica: Es la manifestación clínica de una descarga hipersincrónica, anormal, excesiva de una población de neuronas corticales.

Las crisis epilépticas pueden ocurrir como un fenómeno agudo y transitorio, por alteración reversible de la función de la corteza cerebral o como manifestaciones recurrentes de una alteración persistente de la función cortical.

La repetición de crisis espontáneas, que no se deben a una agresión aguda neurológica o sistémica, constituye un síndrome epiléptico o enfermedad epiléptica.

La primera definición de Epilepsia se debe a Jackson en 1873: “La epilepsia es el nombre de una excesiva, rápida, local, súbita y ocasional descarga de la sustancia gris”

Gastaut 1973, definió la epilepsia como: episodios de naturaleza cerebral, que obedecen a la descarga excesiva de una población neuronal hiperexcitable.

La O.M.S. (20) define la Crisis epiléptica como una crisis cerebral consecuencia de una descarga neuronal excesiva, y a la Epilepsia en sí como una “afectación crónica de diferentes etiologías, caracterizada por la repetición de crisis debidas a una descarga excesiva de neuronas asociadas eventualmente a síntomas clínicos o paraclínicos”. La crisis cerebral, la define “como un accidente de origen cerebral que aparece en una persona con un estado de buena salud aparente, o bien, que agrava bruscamente un estado patológico crónico.

Estos accidentes cerebrales se manifiestan con fenómenos mórbidos, bruscos y transitorios, que dan lugar a síntomas motores, sensitivos-sensoriales o psíquicos como consecuencia de una disfunción pasajera de una parte o de la totalidad del cerebro.(O.M.S. 1973) ⁽²⁰⁾.

La clasificación de las crisis epilépticas puede basarse en diferentes criterios: de localización, anatómica, etiología, respuesta al tratamiento y por sintomatología clínica.

La clasificación más utilizada es la adoptada por la International League Against Epilepsy (ILAE) en 1981⁽²⁹⁾, que se basa en dos criterios: las manifestaciones clínicas y el Electroencefalograma (EEG) En esta clasificación se distinguen dos grandes grupos, las crisis generalizadas y las crisis parciales

CLASIFICACIÓN DE 1981

En esta clasificación las crisis epilépticas se dividen en :

1º) Crisis parciales:

Cuando los signos clínicos y el EEG sugieren un inicio en un grupo neuronal limitado a partir de uno o de ambos hemisferios.

a)Crisis parciales simples:

Son de corta duración, menos de un minuto, sin alteración del nivel de conciencia, de comienzo y final brusco. Este tipo de crisis pueden cursar con síntomas diversos, tales como sensaciones o percepciones anormales de tipo visual, sensitivo, psíquico u olfatorio o en una actividad motora con movimientos clónicos o posturas tónicas.

El EEG crítico se caracteriza por presentar en un área limitada una descarga rítmica de puntas, que va aumentando progresivamente de amplitud y disminuyendo de frecuencia, seguida de una lentificación del ritmo de fondo.

La actividad intercrítica está constituida por unos brotes de puntas o punta-onda, o actividad lenta irregular en una zona localizada llamada “ **foco**”.

El ritmo de fondo generalmente es normal.

b) Crisis parciales complejas:

Tienen alteración del nivel de conciencia con pérdida de la capacidad de respuesta durante la crisis, cursan con un comienzo y final progresivo.

Son de mayor duración que las crisis parciales simples y suelen tener una causa orgánica. Se caracterizan por mirada ausente y realización de actos mas o menos complejos (automatismos manuales, movimientos de deglución...) con amnesia del periodo que dura la crisis y del inmediato periodo postcrítico.

Estas crisis parciales pueden secundariamente generalizarse, debido a que la descarga inicial de un grupo neuronal se propaga al resto de estructuras cerebrales. El 50% de los pacientes con crisis parciales complejas presentan crisis con generalización secundaria con una frecuencia variable.

Las crisis parciales, se originan aproximadamente en un 60% en el lóbulo temporal y en un 40% en el lóbulo frontal.

2º) Crisis generalizadas tónico-clónicas:

Las crisis generalizadas serían aquéllas que se originan en amplias zonas del córtex cerebral, con afectación de ambos hemisferios y cursan con pérdida de conciencia. El inicio de la descarga se supone en ambos hemisferios cerebrales.

Este tipo de crisis se dividen en:

a) Crisis No convulsivas:

Son las denominadas crisis de Ausencia o Petit mal, que se dividen en:

- Típicas: tienen un trastorno del nivel de conciencia, durante este tiempo el paciente esta completamente ausente del medio, sin pérdida del tono postural. Suelen tener clonismos parpebrales. Son de comienzo y terminación brusca, con una duración de unos 10 segundos, sin confusión postcrítica. En el EEG. se observan descargas sincronas y generalizadas de complejo punta-onda a 3Hz de frecuencia, de gran amplitud y con un predominio sobre áreas frontales, con un ritmo de fondo normal.
- Atípicas: Con dudosa alteración del nivel de conciencia, de comienzo y final atípico, son de mayor duración y cursan con pérdida del tono postural. En el EEG. los complejos son de punta-onda lenta a 2-2,5 Hz de frecuencia.

b) Crisis Convulsivas:

- Mioclónicas: cursan con sacudidas bruscas en elevación y extensión de las extremidades generalmente de las superiores. A veces con sacudida cefálica. Son de corta duración de menos de 1 minuto, pueden ser aisladas o repetidas. Pueden cursar con caída.
- Tónicas: en ellas hay un aumento del tono muscular generalizado.
- Clónicas: cursan con sacudidas musculares, aparecen después de la fase tónica de la crisis.

- Tónico-clónicas son las crisis llamadas de Gran Mal. Suelen durar entre uno o dos minutos, con pérdida de conciencia, convulsiones, mordedura de lengua, relajación de esfínteres, sialorrea, con estupor postcrítico de duración variable. En el E.E.G. se observa una actividad reclutante en la fase tónica, seguida de ondas lentas irregulares en la fase clónica seguida de una disminución de la amplitud del ritmo de fondo
- Atónicas cursan con una pérdida brusca del tono muscular generalmente con caída. La pérdida de conciencia es muy breve o incipiente.

Esta clasificación ha tenido múltiples críticas por diversos autores, ya que se basa fundamentalmente en criterios clínicos y por lo tanto está limitada tanto para propósitos clínicos como de investigación.

CLASIFICACIÓN DE LAS EPILEPSIAS Y SÍNDROMES EPILÉPTICOS DE LA ILAE (1989).⁽³⁰⁾

Lueders⁽³⁰⁾ y colaboradores propusieron en 1989 una nueva clasificación basada solamente en semiología clínica y en la localización siendo esta clasificación muy útil desde el punto de vista neuroquirúrgico.

1) Epilepsias y síndromes generalizados:

- Idiopáticos.
- Criptogenéticas.
- Sintomáticas.

2) Epilepsias y síndromes focales o relacionados con la localización:

- Idiopáticos.

- Criptogenéticas.
- Sintomáticas.

3) Epilepsias y síndromes indeterminados.

4) Síndromes especiales.

CLASIFICACIÓN DE LAS EPILEPSIAS Y SÍNDROMES EPILÉPTICOS DE LA ILAE (2001)

Ante la controversia creada por esta nueva clasificación, en 1989, la ILAE encargó a un grupo de expertos una nueva clasificación que fuera aceptada tanto para fines clínicos como para la investigación. Esta clasificación se basa en la descripción estandarizada de un paciente basada en 5 niveles o ejes.

Esquema diagnóstico para pacientes con crisis epilépticas y epilepsia **(ILAE,2001)** ⁽³¹⁾
Engel y cols.

- Eje 1: Fenomenología ictal, recogida según el glosario descriptivo de terminología ictal.
- Eje 2: Tipo de crisis, según la lista de crisis epiléptica. Se puede precisar la localización anatómica y estímulos precipitantes en crisis epilépticas.
- Eje 3: Síndrome, según la lista de síndromes epilépticos. Entendiendo que el diagnóstico sindrómico puede no ser siempre posible.

- Eje 4: Etiología, según la clasificación de enfermedades frecuentemente asociadas a crisis o síndromes epilépticos cuando sea posible, defectos genéticos o sustratos patológicos para las epilepsias focales sintomáticas.
- Eje 5: Afectación funcional causado por la enfermedad epiléptica.

CLASIFICACIÓN Y REVISIÓN DE LAS EPILEPSIAS Y SÍNDROMES EPILÉPTICOS DE LA ILAE (2005-2009)

En una revisión realizada entre los años 2005-2009 un comité de expertos a propuesta de la ILAE, y publicada en febrero del 2010, se estableció una clasificación se supone un cambio sustancial en la clasificación y en el origen de las epilepsias. En cuanto el origen ya no se emplea en esta nueva clasificación el origen idiopático, criptogenético y sintomático. Las causas de las distintas formas clínicas de epilepsia, en esta nueva clasificación son atribuidas a un origen:

- genético, dando a este origen una importancia relevante.
- estructural metabólico.
- desconocido.

Esta nueva clasificación se realiza en función de un origen focal, es decir que las distintas formas clínicas en las que se manifiesta la epilepsia tienen su origen en un hemisferio. En este caso las formas de epilepsia parcial simple y compleja de la clasificación anterior, pasan a denominarse crisis focales con alteración o no del nivel de conciencia. Y en referencia a las crisis generalizadas, en esta clasificación se establece que tienen un origen focal en un hemisferio, en el que se produce una activación de circuitos neuronales que se propagan al otro hemisferio⁽³²⁾ ⁽¹⁴⁴⁾ dando origen a **las convulsiones generalizadas tónico-clónicas**.

ELECTROENCEFALOGRAFÍA EN EL DIAGNOSTICO DE LA EPILEPSIA

La Electroencefalografía al igual que la Magnetoencefalografía (MEG) es una técnica que registra la actividad bioeléctrica cerebral. La Electroencefalografía que como hemos visto anteriormente se basa en el registro de la actividad eléctrica originada por las corrientes secundarias.

Durante muchos años ha constituido la única técnica capaz de reflejar de forma directa y no invasiva el funcionamiento del cerebro. Y hoy en día sigue siendo un método diagnóstico básico y fundamental para el diagnóstico de la epilepsia.

Esta capacidad diagnóstica se incrementa de forma importante con la incorporación de la monitorización del paciente con el video-EEG, que nos permite correlacionar el registro electroencefalográfico ictal o interictal, con las manifestaciones clínicas del paciente.⁽³³⁾⁽³⁴⁾
(35)

En estos últimos años con el desarrollo de las técnicas de imagen y funcionales, y concretamente con el uso de la magnetoencefalografía, introducida por Cohen⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾ en 1972, como técnica de localización de fuentes, se ha abierto un gran futuro en el campo de la neurofisiología, al poder integrar estas técnicas en el diagnóstico de la epilepsia y en la evaluación prequirúrgica del paciente.

El primer registro de la actividad cerebral se debe al fisiólogo inglés Richard Caton (1875), que demostró cómo la corteza cerebral del conejo mostraba un nivel tónico de actividad eléctrica oscilante y que, además, se podía provocar actividad adicional en respuesta a estimulación sensorial periférica.

El psiquiatra alemán Hans Berger fue el primero en demostrar la existencia de potenciales eléctricos en el cerebro humano en 1929. Realizó el primer EEG y describió la existencia de ritmos alfa de 8-13 Hz en el registro que realizó a su hijo y acuñó el nombre de Electroencefalograma (EEG). Figura 4.

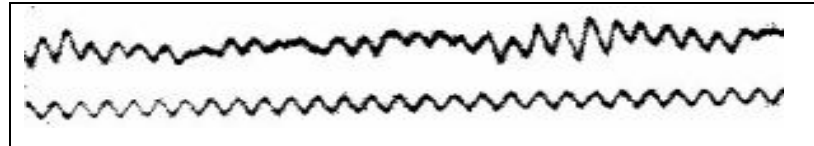


FIGURA 4: MUESTRA EL PRIMER REGISTRO DE LA ACTIVIDAD ALFA OBTENIDO POR BERGER.

En 1933, se registró la primera crisis focal con alteración del nivel de conciencia, a partir de este momento comenzó a reconocerse de forma progresiva el papel que desempeña el EEG, como método de exploración de las funciones cerebrales, tanto en los estados normales como patológicos. Posteriormente ha habido diversos investigadores que han contribuido al desarrollo de esta técnica, hasta convertirla hoy en día en una prueba diagnóstica fundamental para el diagnóstico de la epilepsia.

Gibbs y cols, en 1937 clasificó los trazados E.E.G. correlacionándolos con la sintomatología clínica de la epilepsia. Los correspondientes a *gran mal*, los que tenían un ritmo superior a los 25 Hz. Los de *petit mal* los que presentaban un ritmo rápido y lento alternante

Penfield, y Jaspers realizaron en 1941 un mapeo cortical, de las funciones cerebrales estimulando eléctricamente sobre la corteza, en pacientes trepanados.

Jaspers y Gastaut en 1964 establecen una clasificación internacional de crisis epilépticas basándose en registros EEG.

Jaspers introdujo en 1958, el sistema de colocación de electrodos, que fue admitido internacionalmente y es el sistema llamado "Sistema 10-20".

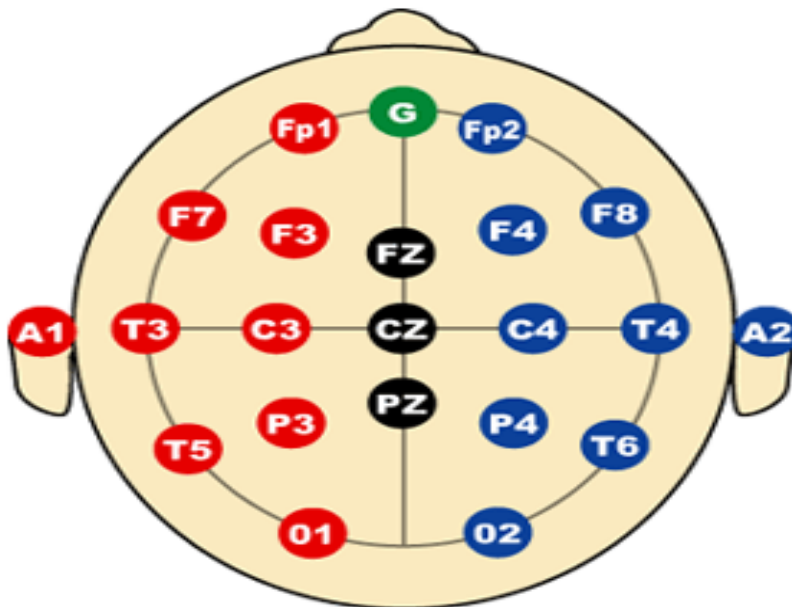


FIGURA 5. REPRESENTACIÓN DE LA DISPOSICIÓN DE LOS ELECTRODOS SOBRE EL CUERO CABELLUDO SEGÚN EL SISTEMA INTERNACIONAL 10-20.

El EEG registra diferencias de potencial entre dos puntos del scalp (activo y referencia)

Los montajes se hacen combinando pares de electrodos, según la disposición del sistema 10-20. Los montajes mas utilizados son los de referencia y los longitudinales

Posteriormente se le ha ido colocando electrodos adicionales para facilitar la localización de la actividad epileptógena.

En los años 70 se introdujo en el estudio neurofisiológico de la epilepsia la colocación de electrodos ovales y electrodos subdurales para poder precisar el origen de la actividad

epiléptica, con el fin de la planificación quirúrgica del paciente epiléptico farmacoresistente (40)

Estableciéndose así, una nueva técnica de diagnóstico: la Electrocorticografía (ECoG). que se utiliza en la fase 2 del estudio prequirúrgico del paciente Esta técnica consiste en la colocación de unas mantas de electrodos subdurales sobre la zona que creemos que se origina la actividad epileptógena. Los electrodos son de acero inoxidable o de platino para que sean compatibles con la RM y con la MEG. (34)

FUNDAMENTOS DE LA ELECTROENCEFALOGRAFÍA

La señal del EEG, esta compuesta principalmente por la suma de los potenciales postsinápticos de las dendritas de las neuronas piramidales. En su mayor parte un EEG mide las corrientes que fluyen durante la excitación sináptica de las dendritas de gran número de neuronas piramidales en la corteza cerebral

Las neuronas piramidales tienen una orientación paralela y sus dendritas tienen una orientación perpendicular a la superficie cortical, por lo que el potencial sináptico creado está poco atenuado al estar orientado perpendicularmente a la superficie. Estos potenciales postsinápticos son más lentos que los potenciales de acción y se pueden sumar

Los potenciales de acción originados en el axón (de mayor voltaje, pero de breve duración) constituyen una parte poco importante para constituir la señal, EEG., como ocurre con la señal MEG.

La actividad bioeléctrica cerebral de las neuronas se origina cuando estas neuronas son activadas de forma sincronizada y crean una corriente que tiene una dirección desde las

dendritas a los terminales axónicos. Si las células de ese conjunto tienen una orientación aproximadamente paralela (como ocurre con las que forman las capas corticales), todo el conjunto se comporta como cualquier dipolo. Estas corrientes primarias o de origen dan lugar a las corrientes secundarias, que son extracelulares, esto es, se propagan fuera de las células nerviosas a lo largo del volumen cerebral.

Las corrientes secundarias son irregulares porque siguen las líneas de mínima resistencia eléctrica, como hacen por ejemplo los relámpagos, conforme se alejan de su origen. La irregularidad de dichas corrientes secundarias se debe a que las distintas capas de tejido que traspasan (materia blanca, materia gris, meninges, líquido cerebroespinal, etc), tienen diferentes valores de conductividad y además no están dispuestas en patrones geométricos regulares. Conforme las corrientes secundarias, se encuentran con la barrera ósea del cráneo y es aquí donde se distorsionan aun más, ya que el cráneo no es uniformemente resistente sino menos resistente en las aperturas y más donde el hueso es grueso. Estas corrientes eléctricas atenuadas, que finalmente alcanzan la superficie de la cabeza, dan origen al EEG. El voltaje de las corrientes secundaria que registran los electrodos sobre el cuero cabelludo, refleja de forma muy poco precisa las corrientes primarias o de origen de las que provienen. Es decir que la relación entre la distribución en la superficie craneal y el origen de la fuente primaria, es poco precisa, debido a las distorsiones de las corrientes de volumen, por lo que no se pueden obtener imágenes funcionales bien definidas.

Para poder registrar la actividad bioeléctrica cerebral, en el EEG es preciso que miles de neuronas se activen sincrónicamente para que generen una señal del EEG. La amplitud de la señal EEG depende del grado de sincronización de las neuronas subyacentes, cuanto mayor sea el número de neuronas sincronizadas, la amplitud de la señal en el EEG será mayor.

En 1951, Dawson introdujo el concepto de suma de señales como método de extracción de variaciones de la señal. Así, la magnitud de las señales evocadas incrementaba en función directa al número de épocas sumadas.

Para que esta actividad cerebral sea detectable en la superficie craneal se precisa activación sincrónica de una zona cortical extensa de unos 6 cm².

Los equipos de electroencefalografía, llevan un sistema de amplificadores, que se encargan de sumar las épocas de la señal. El nivel de amplificación de la señal varía en función del tipo de ritmo EEG que deseemos registrar, a menor amplitud del ritmo EEG, mayor ha de ser el rango de voltaje de la salida del amplificador. Igualmente, los filtros permiten analizar la señal seleccionando el rango de frecuencias de los ritmos EEG que nos interesan.

Estos ritmos cerebrales fisiológicos y descargas correspondientes a la actividad paroxística, se distinguen y clasifican en función de sus características (localización, frecuencia, amplitud, morfología, periodicidad y correlatos funcionales).

Los mecanismos de generación de estos ritmos son de origen cortical, pero están en relación con las estructuras subcorticales, especialmente el tálamo y la interacción cortico-cortical (41). Estas relaciones originan una sincronización de los ritmos cerebrales por la acción de un marcapasos central “ tálamo” y por los mecanismos de excitación o inhibición de las neuronas entre sí a través de conexiones sinápticas que se establecen en los circuitos neuronales.

Los tipos de ondas que se registran en EEG en condiciones normales: vigilia están constituidos por:

Ritmos alfa (α) tiene una frecuencia de 8-13 Hz . Este ritmo predomina cuando el sujeto está relajado y con el cierre de los párpados. Se localiza sobre áreas parieto-occipitales, tienen una amplitud de entre 20 y 50 μ V y se bloquea con la apertura de los párpados.

Ritmo beta (β) de frecuencia superior a los 13 Hz, son de baja amplitud, y tienen menos de 10 μ V. Están localizados sobre áreas fronto-rolándicas, y son más persistentes cuando hay niveles moderados de activación (estímulos, tareas...).

En casos extremos de activación, tales como emociones o tareas cognitivas complicadas, la frecuencia EEG puede pasar a gamma (γ). Este ritmo no es detectado visualmente, ya que es superior a los 40Hz de frecuencia.

Las ondas theta (θ) tienen una frecuencia de 4 a 7 Hz. Aparecen en las fases 2 y 3 del sueño, tareas de atención y memoria de trabajo (42) y en niños de 1 a 6 años, aunque va disminuyendo su proporción con la edad.

Los ritmos delta (δ) tienen una frecuencia menor de 4 Hz. Predominan en el niño durante los dos primeros años de vida y en el adulto en las fases 3 y 4 del sueño.

El ritmo alfa no es el único en la banda de los 8-13 Hz. En un 10% de los registros EEG se observa el ritmo mu (μ), de 7-11 Hz, máxima amplitud en localizaciones centrales (rolándicas) y que característicamente no varía con la apertura o cierre de párpados.

Los grafoelementos intercríticos o interictales que se observan en las crisis epilépticas son:

- Punta. tienen una duración de menos de 70 mseg. Pueden aparecer de forma focal o generalizada y con una amplitud generalmente superior a la amplitud del ritmo de fondo del paciente.

- Ondas agudas: tiene una duración entre los 70-200 mseg
- Punta-onda a 3Hz. de frecuencia, de mayor amplitud, pudiendo alcanzar los 200 μ V. Tienen una localización preferente sobre áreas frontales, donde alcanza mayor amplitud. Se observa en las ausencias del pequeño mal.
- La Polipunta-onda suele presentarse como una actividad rápida de varias puntas seguidas de una onda lenta, generalmente son bilaterales. Son frecuentes en las mioclonías y en el síndrome de Lennox Gastaut.
- Punta onda lenta: menor de 2,5 Hz, son características del síndrome de Lennox Gastaut
- Brotos de Ondas lentas (theta) en áreas localizadas en un área concreta de un hemisferio. La localización más frecuente es en una determinada área del lóbulo temporal, o frontal. Esta actividad localizada en una zona concreta del EEG, es lo que se denomina "foco". Y es la representación de la actividad que va a dar origen a las crisis parciales. En un porcentaje importante de pacientes, esta actividad se va a propagar al hemisferio contralateral y a estructuras subcorticales dando origen a las crisis parciales secundariamente generalizadas.

Para determinar cual es el origen de la actividad cerebral recogida en la superficie externa del cuero cabelludo, se emplea el término llamado problema inverso. Para la resolución de este algoritmo se emplean diversos programas, entre los más utilizados están el BESA y el LORETA, nosotros utilizamos el sistema BESA. ⁽⁴³⁾.

Estos programas nos permiten mediante un programa de ordenador visualizar los mapas en forma tridimensional de la actividad bioeléctrica cerebral sobre modelos de la esfera

craneal o bien sobre la imagen de R.M. y ver como se propaga la actividad epiléptica.⁽⁴⁴⁾
(45)(46),

Los espectros de potencia de dicha actividad nos permiten conocer en cada momento como varia dicha actividad en las distintas bandas de frecuencia (α , β , θ , δ) y la posible actividad paroxística como una punta o punta onda.

Para poder proceder al análisis de la señal de la actividad bioeléctrica cerebral mediante estos programas lo realizan mediante múltiples dipolos.⁽⁴⁷⁾

Concepto de dipolo: El término dipolo, se emplea para explicar los fenómenos generadores de las corrientes eléctricas y de los campos magnéticos. Un dipolo no es un punto ni una estructura física sino simplemente es un formalismo matemático para describir un punto en el espacio donde existe una diferencia de potencial (cargas + y -), y por tanto un flujo de la corriente eléctrica y consecuentemente un campo magnético Figura 6. Es decir es la representación de un punto de una corriente eléctrica generada por los potenciales polisinápticos de las neuronas activadas de forma simultánea de campo abierto.

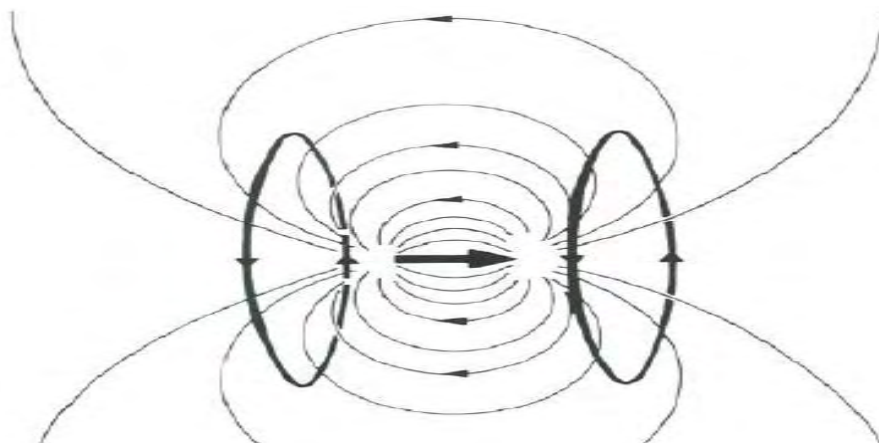


FIGURA 6: ESQUEMA DE PROPAGACIÓN DE LAS CORRIENTES ELÉCTRICAS Y MAGNÉTICAS EN UN DETERMINADO PUNTO, DONDE HAY UNA DIFERENCIA DE POTENCIAL.

LA MAGNETOENCEFOLOGRAFÍA (MEG) EN EL DIAGNOSTICO DE LA EPILEPSIA

La Magnetoencefalografía es una técnica de exploración neurofisiológica no invasiva de la actividad funcional de la corteza cerebral.⁽⁴⁸⁾Consistente en la captación de los campos magnéticos generados por la actividad eléctrica cerebral originada por los cambios del potencial de membrana que se originan en las dendritas apicales de las células piramidales. Por lo tanto, estos campos magnéticos se originan como resultado de la suma temporal y espacial de la actividad postsináptica generada por dichas neuronas. Dichos campos magnéticos no sufren ninguna alteración debida a la resistencia eléctrica de los tejidos.

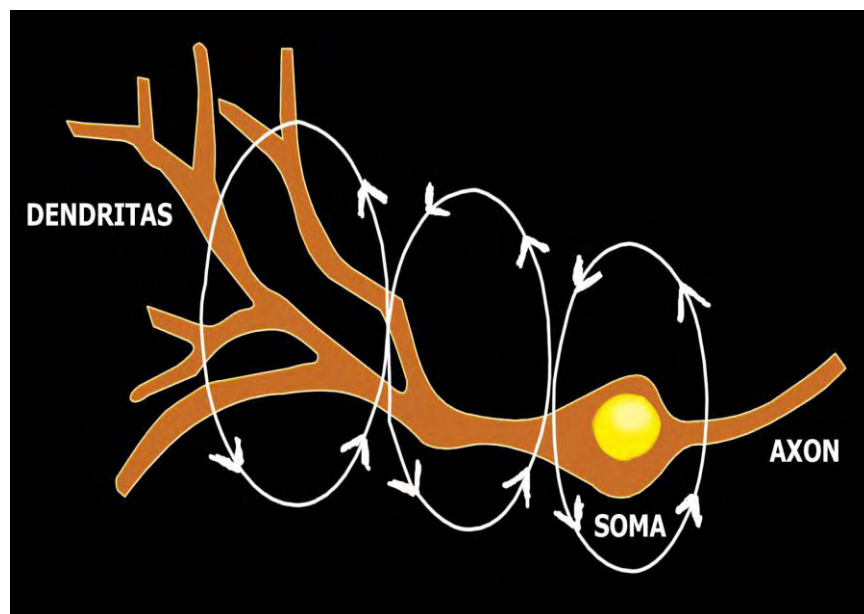


FIGURA 7 EL CAMPO MAGNÉTICO ASOCIADO, CREADO POR LA ACTIVIDAD NEURONAL AL PASO DEL IMPULSO NERVIOSO

La señal magnética obtenida se representa en forma de curvas de voltaje por unidad de tiempo, que a su vez ésta señal se representa en un modelo o bien sobre la imagen de RM. Figura 8.

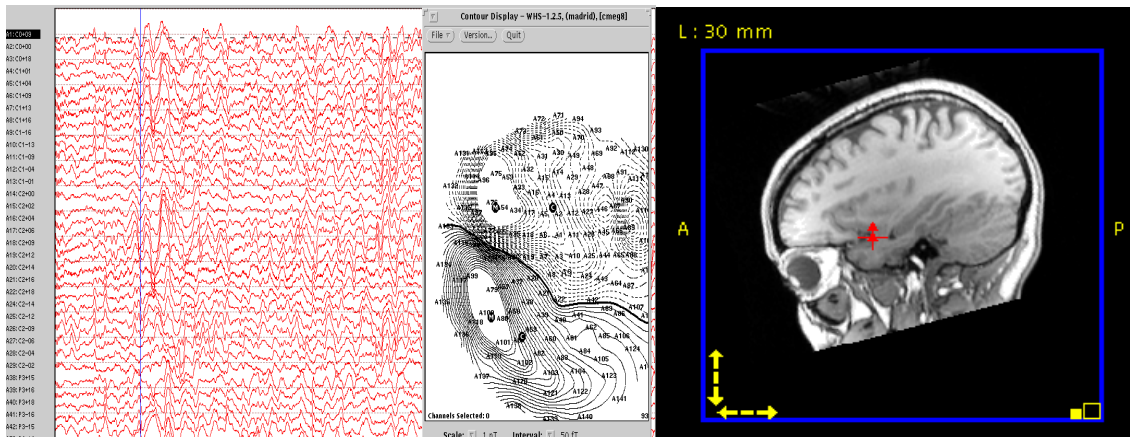


FIGURA 8 REPRESENTACIÓN DE LA SEÑAL MAGNÉTICA

La MEG es capaz de determinar los cambios que ocurren en la actividad cerebral, en la convexidad del cerebro, en los surcos y en estructuras profundas con muy buena resolución espacial en fracciones de milisegundos y su variación en el tiempo.

La MEG se utiliza en el campo de la investigación tanto en neurociencia básica como en clínica. Las ventajas que tiene la MEG con respecto al EEG, son :

- en la MEG no es necesario la utilización de electrodos y no se requiere referencia.
- la localización de la actividad cerebral se realiza de forma directa y sin distorsión al atravesar los tejidos con una resolución temporal de 0.1 ms y espacial de <1mm. El error de la MEG es inferior a los 3,5 mm, sin embargo el EEG, al aplicar el modelo esférico tiene errores en la localización de entre 10 y 30mm

-la MEG tiene mayor capacidad tanto de análisis, como de organización de la información recibida. Esto permite valorar en milisegundos la actividad cerebral y organizar mapas funcionales cerebrales con delimitación de la estructura cerebral en espacio de pequeños centímetros, e incluso, milímetros cúbicos. Esta capacidad de análisis, permite generar mapas funcionales de la actividad cerebral capaces de ser organizados y representados temporal y espacialmente. Reflejando la actividad cerebral, en torno a un milisegundo. Lo que permite por un lado, analizar e investigar la actividad cerebral subyacente de las diferentes funciones cerebrales, desde los procesos más simples hasta los más complejos del cerebro humano , como la localización de áreas funcionales como el área motora, área del lenguaje...Por otro, puede realizar el análisis secuencial temporal en el proceso de generación de dicha actividad cerebral.

No obstante a pesar de las ventajas, tiene un inconveniente, la amplitud de la señal, decrece con el cuadrado de la distancia, por lo que no puede detectar fuentes profundas, como ocurriría a nivel del tálamo.

La EEG, tiene una resolución temporal cercana a la MEG, sin embargo tiene una resolución espacial muy limitada.

Los primeros en detectar las señales biomagnéticas fueron Baule y Mofee⁽⁴⁹⁾ en el año1967, que midieron por primera vez la señal magnética generada por el corazón humano.

El comienzo de la MEG se debe a Cohen ^{(50) (51) (52)(53)} y cols que en el año1968 estudiaron con un aparato de un único sensor el ritmo alfa en el Instituto de Tecnología de Massachusets dando origen a la Magnetoencefalografía. Posteriormente este mismo autor en 1972 registró la actividad cerebral por medio de la MEG durante la hiperventilación, en un paciente con crisis parciales complejas.

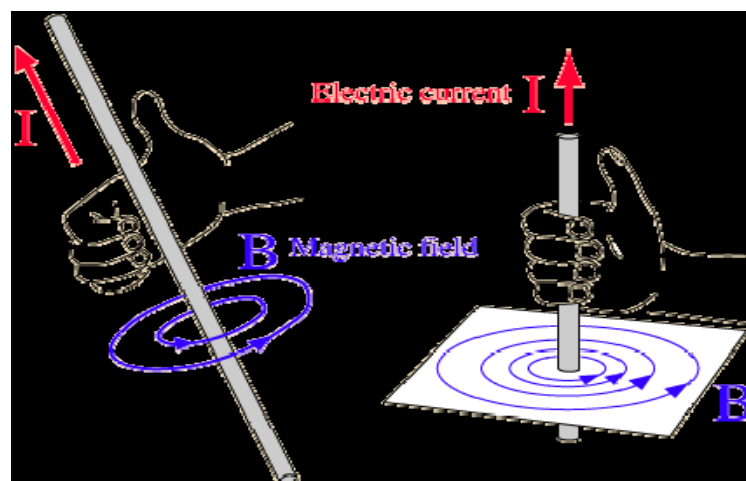
En esos momentos su aplicación en clínica estaba muy limitada por el escaso desarrollo tecnológico debido a que los campos magnéticos generados por la actividad eléctrica cerebral son muy pequeños.

Actualmente hay equipos de MEG desde 148 sensores hasta 306, asociados a un EEG. de 32 a 64 canales que permiten el registro simultáneo y cubren totalmente la cabeza del paciente. Es a partir de este momento cuando se aplica esta técnica con gran éxito en el campo de la epilepsia. Este avance tecnológico coincidió con el desarrollo de las técnicas de imagen como es la Resonancia Magnética (R.M.), que permite integrar la representación del origen de la fuente magnética (la actividad intercrítica de la MEG) en la R.M del paciente.

FUNDAMENTOS DE LA MEG

La existencia de los campos magnéticos asociados a la corriente eléctrica se conoce desde Faraday en 1831, que establece que el voltaje inducido en un circuito cerrado es directamente proporcional a la rapidez con que cambia en el tiempo el flujo magnético que atraviesa una superficie cualquiera. El campo magnético se origina por la presencia de corrientes eléctricas (cargas en movimiento).

Fue Hans Christian Oersted, (1820), el primer científico que observó que la desviación de la aguja de una brújula colocada cerca de un conductor por el que pasaba una corriente eléctrica. La corriente eléctrica es un flujo de partículas cargadas que se mueven en la misma dirección a una velocidad constante por el interior de un hilo conductor. Este investigador, descubrió que estas corrientes eléctricas generaban campos magnéticos en el espacio que las rodea, cuya dirección se podía describir por “la regla de la mano derecha”, que consiste en situar la mano de tal manera que cuando el dedo pulgar apunta la dirección de la corriente eléctrica, los dedos se enrollan señalando la dirección de la corriente magnética asociada (Figura 9). Esta teoría es válida tanto para corrientes eléctricas como para las que fluyen por las corrientes bioeléctricas (neuronas y fibras musculares).



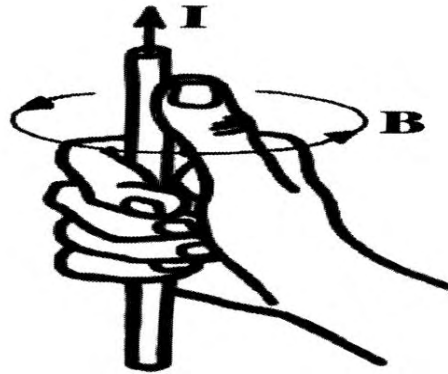


FIGURA 9: REGLA DE LA MANO DERECHA PARA DESCRIBIR LA DIRECCIÓN DE CAMPO MAGNÉTICO.

Este físico fue el primero en observar que los campos magnéticos se rigen por la ley de Biot-Savart:

$$\vec{B}(t) = \frac{\mu_0 I(t)}{4\pi} \int \frac{d\vec{l} \times \hat{r}}{r^2}$$

Donde “ μ_0 ” representa una constante de permeabilidad magnética del vacío, “ I ” representa la intensidad de corriente que circula a través del hilo, “ dl ” es el elemento de corriente y r la distancia desde la corriente eléctrica hasta el punto donde se mide el campo magnético.

De la ecuación anterior se deduce que la magnitud del campo magnético cumple las siguientes características:

1. .-Es directamente proporcional a la corriente que lo produce pero inversamente proporcional al cuadrado de la distancia que lo separa de dicha corriente. Para una fuente focal, la fuerza del campo magnético disminuye proporcionalmente al cuadrado de la distancia al origen. Por ese motivo, las fuentes situadas en la superficie se detectan más fácilmente por un detector extracraneal que las situadas profundamente en el interior del cerebro.

2. .-Las líneas de fuerza son circunferencias con el centro en la corriente y perpendiculares a la misma y la dirección del campo magnético (como ya vimos según la regla de la mano derecha.

La propagación de las líneas de fuerza depende de la permeabilidad magnética del medio que lo envuelve, por lo que la fuerza y la distribución de las señales magnéticas se verán afectadas por las sustancias interpuestas entre la fuente y el detector.

En el caso del cerebro humano, este fenómeno no causa distorsión ni atenuación significativa de las señales magnéticas porque la permeabilidad magnética del cerebro, líquido cefalorraquídeo, meninges, hueso y cuero cabelludo son aproximadamente iguales a la del vacío.

La actividad magnética cerebral se encuentra dentro del orden de magnitud de 10^{-12} T que equivale a las corrientes iónicas que se originan durante los procesos de activación cortical, moviéndose a lo largo de haces neuronales siguiendo los procesos sinápticos. ⁽⁵⁴⁾

Estas corrientes iónicas, se comportan como una fuente dipolar, asumiéndose, por consiguiente, el modelo de dipolo equivalente de corriente para las corrientes neuronales. Se denomina **DIPOLO EQUIVALENTE DE CORRIENTE (Q)** a un elemento lineal de corriente de carácter vectorial capaz de explicar la morfología del campo magnético detectado.

El módulo de dicho vector representa la magnitud de la corriente. De acuerdo con la ecuación de Biot-Savart, el dipolo equivalente de corriente (**Q**) originado por una dendrita sería aproximadamente de 3×10^{-14} A.m, por lo que el campo magnético originado por este dipolo equivalente (**Q**) a una distancia de 4 cm sería de 2×10^{-18} T. Por lo para obtener un campo magnético que se pueda detectar necesitamos como mínimo la activación de 10.000 neuronas.

La actividad magnética cerebral es muy pequeña, del orden de 10^{-12} Teslas (T), que equivale a la billonésima parte del campo magnético terrestre. Incluso es menor que el campo magnético del corazón que es unas dos o tres veces superior al campo magnético cerebral.

No es hasta los años ochenta, cuando con el avance tecnológico que supuso la creación del superconductor cuántico interferencia (**SQUID**) (Superconducting Quantum Interferente Device) que permitió ampliar la señal.

Este sistema consiste en un anillo superconductor interrumpido por dos juntas de Josephson. Dicho dispositivo consiste en un anillo de material superconductor (niobio) con un finísimo “gap” (10^{-8} de grosor) de material aislante (unión débil). Figura 10

Con dicho dispositivo se consiguió un gran avance en el campo de la tecnología biomagnética por parte de Zimmerman ⁽⁵⁵⁾ J. P. y su equipo (1970), que trabajando con helio líquido a temperaturas de -269 °C, adquiría un nivel de sensibilidad sin precedentes en las corrientes magnéticas pequeñas. La clave en la aplicación de las tecnologías basadas en SQUID (por Superconducting Quantum Interference Device) o sistema superconductor de interferencia cuántica, dicho sistema se basa en el efecto Josephson. Se denomina efecto Josephson, a los efectos eléctricos observados cuando dos superconductores unidos a baja temperatura por una fina capa de material aislante, llamada unión delgada, que en una capa de óxido es de 10^{-8} m de grosor, que permite que una pequeña corriente fluya entre ambos conductores como consecuencia del “efecto túnel”.

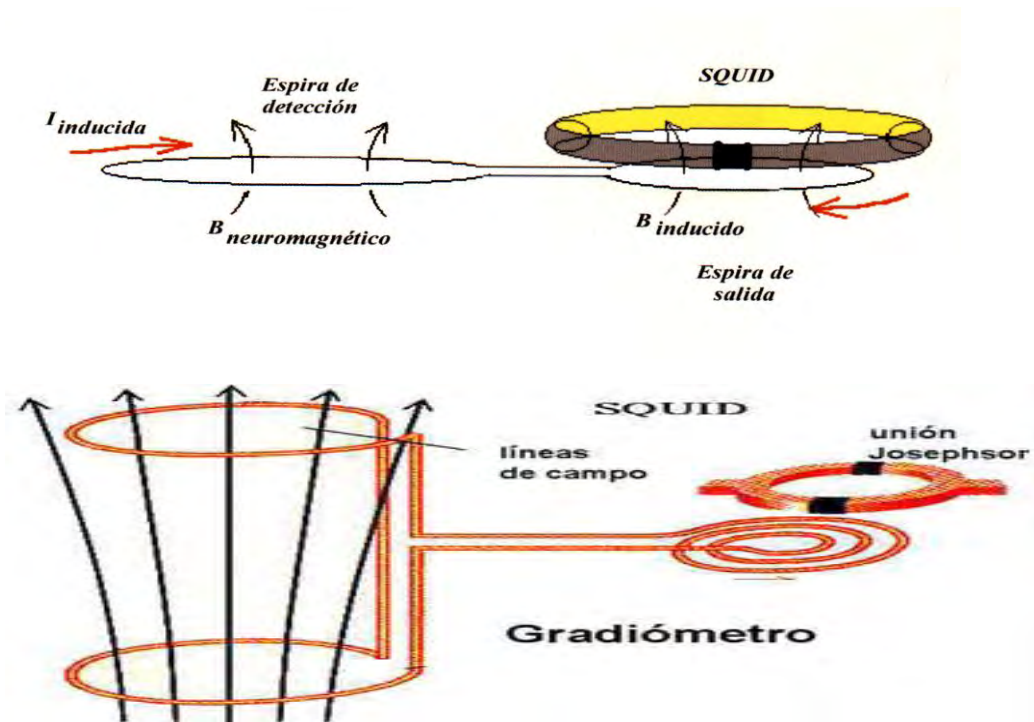


FIGURA 10: SISTEMA DE CAPTACIÓN DEL CAMPO MAGNÉTICO INDUCIDO POR LAS DENDRITAS DE LAS NEURONAS PIRAMIDALES Y CAPTADO POR EL SQUID.

En la física clásica una partícula con una energía global es menor que cierta energía potencial no podrá atravesar la barrera del potencial. Sin embargo en física cuántica, permite que una partícula se sitúe mas allá de una región cuya energía potencial es mayor que su energía cinética a este fenómeno se le denomina "efecto túnel". Pastor^{(56),(57)} Por este efecto los electrones de la corriente eléctrica pasan a través de potenciales energéticos. y por este sistema nos permite obtener imágenes de la actividad cerebral.

El acoplamiento entre la corriente inducida por el campo magnético creado por las dendritas de las neuronas piramidales en la espira de detección y el SQUID se realiza por medio de una espira de inducción. A su vez el campo magnético inducido en esta espira induce una corriente en el SQUID de modo que cuando la corriente total supera un valor crítico (corriente característica), se pierde la superconductividad a través de la unión débil, lo que da lugar a una diferencia de potencial que será posteriormente amplificada

Estos materiales requieren para mantener su estado superconductor estar a temperaturas muy bajas, por lo que precisan estar dentro de cámaras criogénicas que contengan Helio líquido a -269^{a} o bien contar con las más modernas cámaras vacías refrigeradas fuera del depósito de Helio en que los detectores no necesitan estar inmersos en éste. Este dispositivo se acopla a un transformador de flujo magnético, que es el encargado de llevar la señal magnética hasta el SQUID. Este transformador consta de dos bobinas, una de detección situada cerca del paciente y una bobina de compensación enrollada en distinta dirección que la anterior y conectada en serie. Por este sistema se detecta el ruido ambiental por las dos bobinas y se cancela sin afectarse la señal magnética que queremos registrar. A este sistema se le denomina Gradiómetro o Magnetómetro de primer orden y se puede aumentar la sensibilidad añadiendo sucesivas bobinas y así obtendremos gradiómetros de segundo o tercer orden. (58) (59)-(60)

Las señales magnéticas se registran gracias a estos Magnetómetros. Con el desarrollo de magnetómetros que permiten el registro simultáneo de señales magnéticas en grandes superficies de la cabeza, podemos aplicar la MEG a la clínica neurofisiológica y en concreto al diagnóstico de la epilepsia. Los anillos detectores pueden estar colocados relativamente cerca del cerebro y relativamente distantes de las fuentes de ruido medioambientales. Con la disposición de los magnetómetros, se pueden diseñar configuraciones que acentúen las señales de fuentes cercanas y atenúen las de fuentes distantes de "ruido".

Se han construido diversas geometrías de anillos o espiras que directamente miden la diferencia de flujo entre espiras para acentuar la señal de fuentes próximas (61) . La configuración más simple de sensor es el magnetómetro o gradiómetro de orden cero con una única espira o anillo de inducción conectado al SQUID. Este es muy sensible incluso al ruido ambiente originado por campos externos.

Los gradiómetros o magnetómetros pueden ser de tres tipos, según sea su disposición espacial en axiales, planos y angulares. Por ellos se puede captar la intensidad de la señal

producida por la actividad magnética cerebral dependiendo de la localización del gradiente del dipolo.

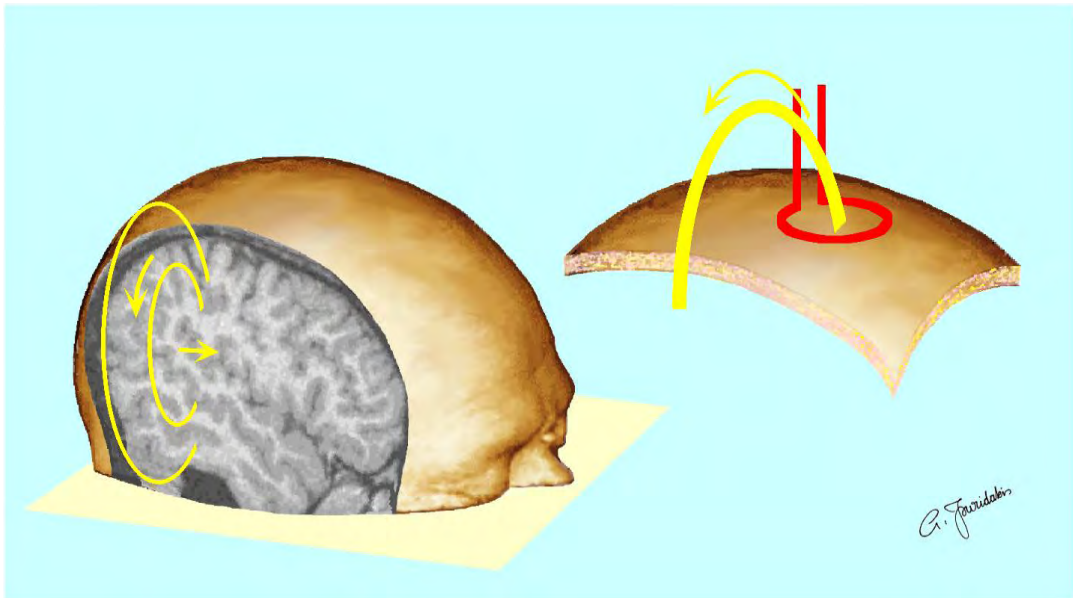


FIGURA 8: Esquema de un Gradiómetro y de la captación del campo magnético.

Los gradiómetros planos detectan la máxima intensidad de la señal cuando se encuentran en el lugar de máximo gradiente del campo del dipolo, es decir, miden la derivada tangencial del campo magnético, por eso la máxima señal se detecta sobre el dipolo. Por lo cual estos gradiómetros detectan áreas muy limitadas.

Los gradiómetros axilares detectan la señal magnética a ambos lados del dipolo, por su disposición espacial similar a la distribución del propio campo con dos extremos opuestos a cada lado del dipolo.

Existen sistemas con magnetómetros angulares capaces de detectar campos magnéticos de orientación distinta, por lo que tienen mayor capacidad de localización de fuentes profundas.

El sensor es el componente más importante de todo el sistema. Este sensor se compone de una carcasa de plástico duro que contiene las espiras detectoras, los SQUID y el sistema electrónico asociado, todo ello refrigerado por un sistema de Helio líquido.

Las características que deben cumplir los sensores son:

- máxima sensibilidad a las señales diana,
- mínima sensibilidad al ruido, tanto de fuentes externas como del paciente,
- máxima eficiencia refrigeradora,
- máxima eficiencia de adquisición de datos (mínimo tiempo de paciente)
- mínimo costo de equipamiento y operación.

Por otra parte, para obtener unas medidas con la menor perturbación posible por los campos externos y aumentar la proporción señal/ruido, se utilizan además de diferentes configuraciones de gradiómetros, el aislamiento de las habitaciones con materiales de alta permeabilidad magnética y una baja coercitividad que se denominan “permalloys” (aleaciones de Fe y Ni con pequeñas cantidades de Cu, Mb, Cr, W). ^{(56)(57) (60)}

El sistema completo de un equipo de MEG incluye, además del sensor y la habitación blindada del exterior a base de aluminio y capas de material μ , el sistema de control computerizado con programas operativos y de análisis, un equipo de monitorización audiovisual del paciente, un sillón o una mesa equipados para acomodar al paciente y dispositivos de estimulación, de digitalización de la forma de la cabeza y de medición de la posición, todo ello “magnéticamente limpio”.

DETECCIÓN DEL CAMPO MAGNÉTICO CEREBRAL

La corriente iónica al moverse de manera radial dentro de un medio conductor esférico no produce ningún campo magnético fuera de ese medio. Y al moverse la corriente de forma tangencial dentro de dicho medio, con una permeabilidad magnética aproximadamente igual a la del vacío produce un campo magnético externo a dicho medio que no está distorsionado por la presencia del medio.

Como consecuencia de lo descrito podemos deducir que, en el caso de campos magnéticos producidos por fuentes intracerebrales, (las corrientes intracelulares), la localización de dicha fuente va a depender la mayor o menor formación de dicho campo magnético. Las fuentes orientadas paralelamente a la superficie craneal en la pared de un surco, están orientadas de forma óptima para producir un campo magnético extracraneal a diferencia de las de orientación perpendicular, en la cresta de la circunvolución o en el fondo de un surco, que contribuirán mínimamente en la formación de campos magnéticos extracraneales. Lo cual va a determinar que según sea la orientación del dipolo va a favorecer la localización de la actividad intercrítica en las determinadas formas de epilepsia, así cuando la orientación es horizontal favorece la localización en la epilepsia neocortical y si la orientación es vertical la localización es mejor en la epilepsia focal con alteración del nivel de conciencia por afectación de estructuras basales del lóbulo temporal.

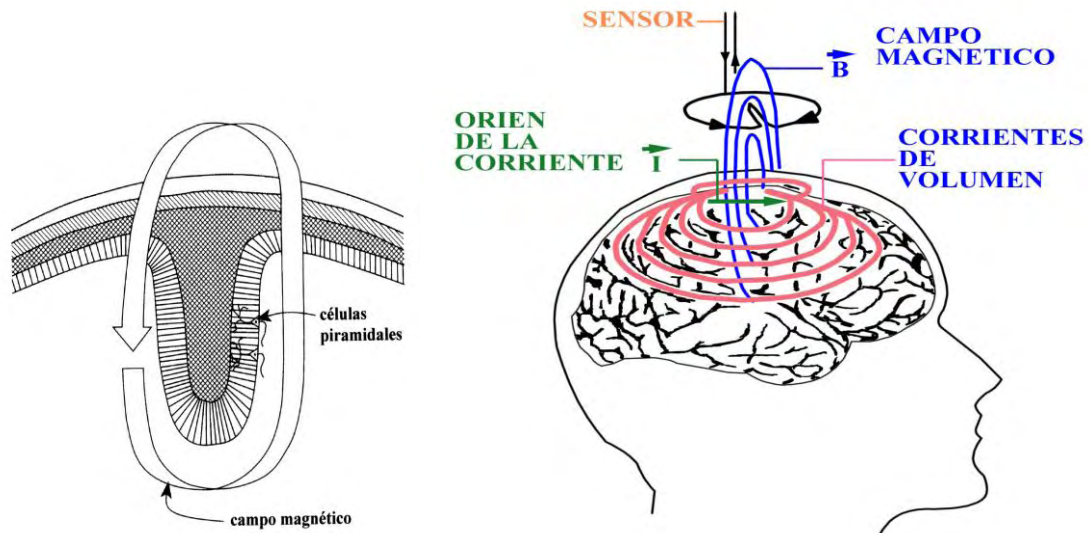


FIGURA 9: ESQUEMA DE LA CAPTACIÓN DEL CAMPO MAGNÉTICO INDUCIDO POR UNA CORRIENTE ELÉCTRICA ORIGINADO POR LAS NEURONAS PIRAMIDALES

La orientación de las señales electromagnéticas depende de la situación y orientación de las neuronas. El cerebro humano está compuesto por un gran número de neuronas activas eléctricamente y por células de sostén (células gliales,) formando conjuntos funcionales.

La MEG detecta de forma casi selectivamente el componente tangencial, y el EEG detecta ambos componentes, radiales y tangenciales. Por lo cual, la MEG detecta mejor la actividad generada en los surcos cerebrales que la convexidad. Cuando estas células se activan, generan una corriente eléctrica direccional (un vector eléctrico) perpendicular a la superficie cortical. Así, cuando un gran número de células piramidales se activan de forma sincronizada, sus vectores eléctricos individuales se suman produciendo un vector eléctrico neto mayor.

Las corrientes corticales durante la actividad cerebral muestran patrones de activación que siguen el modelo de dipolo de corriente, como sucede dentro de los haces piramidales.

En una neurona aislada el flujo de corriente es muy pequeño, el campo magnético resultante también es muy pequeño, por lo que se necesita sumar la actividad de un gran número de neuronas para generar una señal magnética detectable. La organización espacial de las células es crítica para este proceso de suma. Tal suma en el tiempo y en el espacio requiere que no sólo las neuronas individualmente estén orientadas en una dirección casi paralela sino que también se activen sincronizadamente. Las corrientes que dan origen a los campos magnéticos son las corrientes intracelulares postsinápticas.

Siguiendo el modelo de dipolo equivalente de corriente, podemos ver las corrientes que crean estos potenciales como dipolos de la misma magnitud y dirección, orientados en sentido contrario y desfasados en un período de tiempo. Por tanto, para poder originar una señal medible extracranalmente, se necesitaría un enorme número de axones activándose de forma sincrónica. Así pues, los campos magnéticos registrados por la M.E.G. resultan fundamentalmente de la suma temporal y espacial de la actividad postsináptica generada sobre las dendritas apicales de las células piramidales. El dipolo equivalente de corriente originado por una dendrita típica es aproximadamente de 3×10^{-14} Am y por tanto el campo originado por éste a una distancia de 4 cm será de 2×10^{-18} T ⁽⁶¹⁾ Así, para obtener un campo magnético detectable necesitamos al menos la activación sincronizada de 10.000 neuronas.

LOCALIZACIÓN FUENTES DE LA ACTIVIDAD CEREBRAL

La actividad cerebral produce dos tipos de señales eléctricas y magnéticas:

- las corrientes de volumen o secundarias
- y las primarias que son el flujo magnético

Las corrientes de volumen o secundarias se registran con el tradicional EEG mientras que las primarias con la MEG.

Las corrientes primarias o de origen, generadas con la activación celular, son intracelulares y se dirigen desde las dendritas a los terminales axónicos, comportándose como un dipolo de corriente eléctrica. Estas corrientes primarias se propagan fuera de las células a través del volumen cerebral dando lugar a las corrientes secundarias o de volumen. Éstas siguen las líneas de menos resistencia eléctrica debido a que los diferentes tejidos tienen distintos valores de conductividad, por lo que según difunden, se distorsionan y atenúan. Por ello su registro mediante el EEG refleja de forma imperfecta las corrientes primarias o de origen de las que provienen.

Por otro lado, el flujo magnético se propaga y distribuye de forma homogénea y regular, ya que la permeabilidad magnética de los tejidos es prácticamente la misma y es similar a la del vacío. Por tanto éstos son un reflejo fiel de las corrientes primarias postsinápticas de las dendríticas de las que se originan.

El flujo axonal de iones no se refleja en el flujo magnético de superficie por dos razones:

1ª) la propagación de la corriente en el axón (potenciales de acción) implica la aparición de corrientes transmembrana que debido a su simetría axial, producen campos que se cancelan entre sí.

2ª) la duración de los potenciales de acción es tan corta, que la probabilidad de que lo hagan de forma sincrónica un número suficiente como para generar un campo magnético de suficiente intensidad que sea registrado en superficie es muy poca, ⁽⁶³⁾. Sin embargo, dan lugar a señales electromagnéticas originadas que viajan hasta el exterior de la cabeza, donde pueden ser registradas.

La aplicación de las tecnologías basadas en SQUID (por Superconducting Quantum Interference Device) o sistema superconductor de interferencia cuántica, para obtener imágenes de la actividad cerebral de localizar la fuente de una actividad a partir de su

señal magnética, es un problema teórico. Otra cuestión importante es identificar si existe más de un origen y finalmente los patrones de activación normales y anormales del cerebro .

Calcular el origen de la configuración de la fuente o fuentes que han generado un campo magnético registrado en el cuero cabelludo, es denominado como el “problema inverso”. Hemos de tener en consideración que para cualquier campo magnético medido existe una variedad de posibles fuentes que podrían haber producido dicho campo. Si la localización, el tamaño, la dirección del flujo de corriente y la composición de las sustancias entre la corriente y el detector son conocidas, el campo magnético en cualquier punto del espacio es un simple cálculo directo. Es decir el cálculo del campo magnético generado en la superficie del cuero cabelludo resultante de una determinada fuente de corriente conocida es denominado como el “problema directo”.

Por lo tanto, si uno asume una localización, tamaño y dirección de una corriente como una “suposición” de la configuración de la fuente, este método puede ser usado para calcular la fuerza del campo magnético producido en cada uno de los lugares medidos. ⁽⁴³⁾

La forma más popular de modelar la información MEG hasta la fecha es la utilización usa el modelo dipolo equivalente de corriente (ECD), que supone que los campos registrados sobre la superficie de la cabeza se pueden representar como una fuente de dipolo único. Este modelo constituye la forma más sencilla para interpretar el problema directo

Este modelo (ECD), se trata de una interpretación teórica basada en algoritmos matemáticos complejos, no debiéndose interpretar como si en el cerebro existiera un generador único. Este (ECD), expresa estadísticamente donde se encuentra el centro de las capas de dipolos activos en ese momento.

La localización de los dipolos en el registro MEG se debe tener en cuenta cuando tienen características focales. La base para la detección de un campo electromagnético como hemos visto antes, es la ley de inducción electromagnética de Faraday. De ella podemos deducir que si un campo magnético variable con el tiempo atraviesa una superficie delimitada por un anillo conductor, en el interior del anillo se induce una corriente.

Localizar la fuente de una actividad a partir de su señal magnética es un problema teórico, la cuestión siguiente es identificar si existe más de un origen y finalmente los patrones de activación normal y anormal del cerebro.

REGISTRO DE LA ACTIVIDAD MAGNÉTICA

La actividad magnética se caracteriza, por que no existe una interfase electrodo-piel y por que los campos magnéticos no se alteran al atravesar distintas densidades de tejidos, lo cual ha hecho posible estudiar frecuencias muy bajas (o corrientes directas), o muy altas, que son difíciles de detectar eléctricamente, como la frecuencia de la actividad gamma cortical.

El registro MEG está constituido por unas ondas que se asemejan bastante al trazado del EEG. La óptima resolución espacial de la MEG permite identificar ritmos que en el EEG quedan bloqueados con estimulación sensorial específica, tales como la actividad alfa, mu.. En condiciones normales la MEG tiene la capacidad de detectar una actividad cerebral de la frecuencia gamma, que el EEG no la detecta ⁽⁶²⁾. No obstante, la interpretación del registro MEG es similar al EEG

En algunos casos de epilepsia donde no se observa una actividad típicamente epiléptica, la MEG es capaz de identificar una actividad anómala constituida por ondas lentas de baja

frecuencia denominada ALFMA (Abnormal Low Frequency Magnety Activity), que aparecen antes de la actividad interictal (63) (64)

Las señales biomagnéticas se convierten en voltaje, se analizan por medios electrónicos computarizados y se transforman en formato digital.

Por cada canal (detector) se registra una serie de ondas representando los datos magnéticos con respecto al tiempo, una línea horizontal como el tiempo basal y una línea perpendicular a ésta marcando el punto de tiempo mapeado para la localización. La magnitud de la señal es registrada y localizada en cada instante de tiempo y los datos se representan en un mapa de contornos de isocampos. Estos mapas nos permiten localizar las distintas áreas funcionales que originan las respuestas evocadas sensoriales, con una gran resolución espacial y temporal. (65)

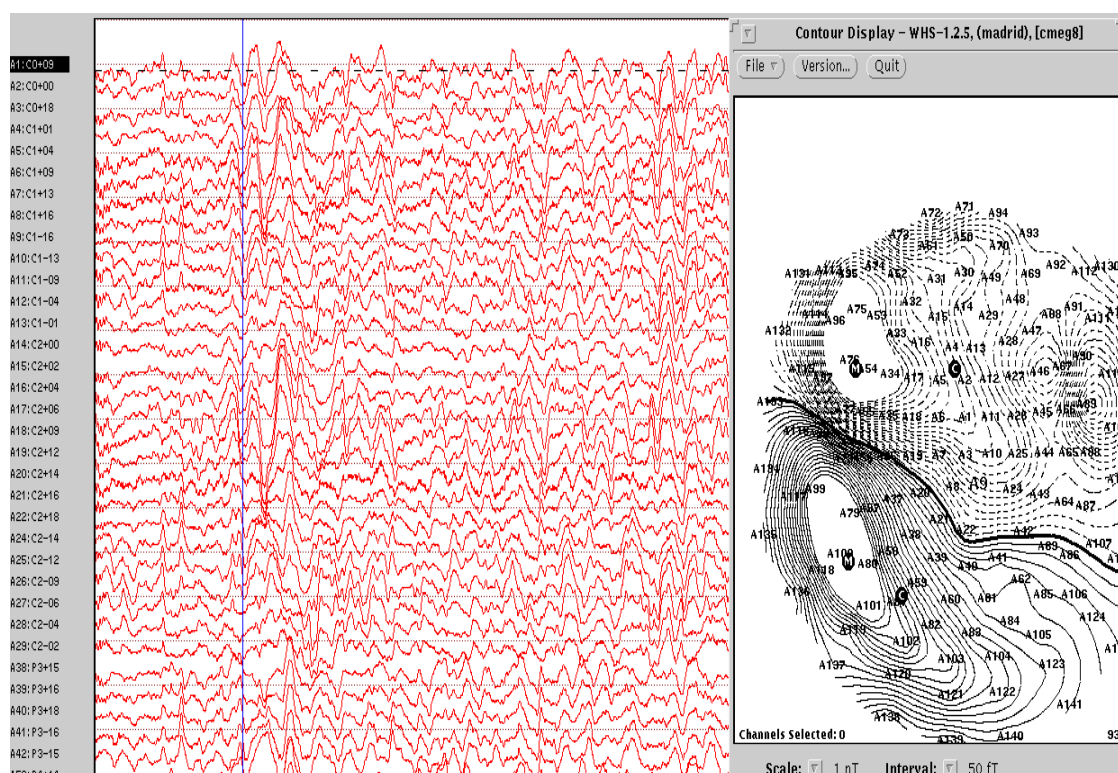


FIGURA 10 REGISTRO MEG Y LA LOCALIZACIÓN DE LA FUENTE DE LA DESCARGA DE LA ACTIVIDAD CEREBRAL INTERCRÍTICA, QUE ES REPRESENTADA POR UN DIPOLO.

Este mapa indica la localización de la fuente, con un máximo y un mínimo. (Figura 10) La localización, un área mapeada, se puede representar en un marco de referencia tridimensional con forma de cabeza. Mediante la determinación electrónica sobre las coordenadas cartesianas asociadas a tres puntos de referencia (canales auditivos externos y nasion), (Figura 11) trasladamos las localizaciones de los dipolos a las coordenadas de una imagen de RM y los datos MEG se superponen sobre un examen de RM para formar una imagen combinada, la **MSI** (por Magnetic Source Imaging) o Imagen de Fuente Magnética. (66)(67) (68) (69)(70)(Figura 12)

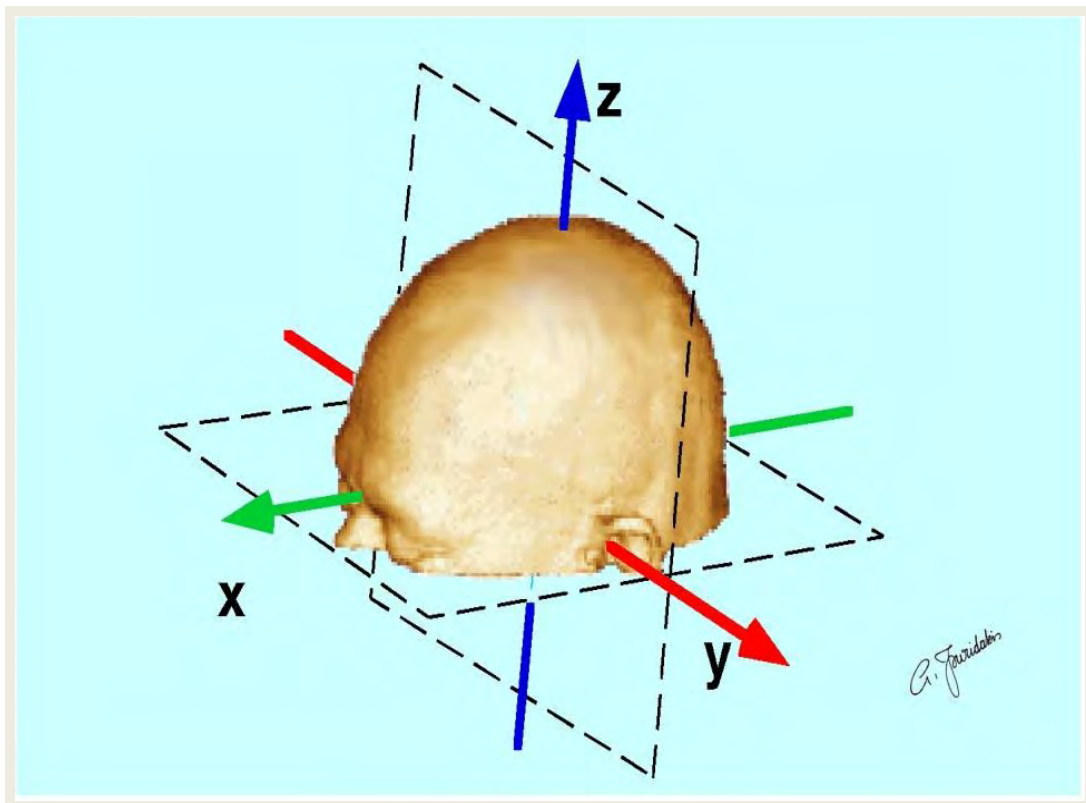


FIGURA 11: SISTEMA DE COORDENADAS CARTESIANAS PAR CORRELACIONARLOS CON LOS PUNTOS DE REFERENCIA, PARA POSTERIORMENTE LOCALIZAR LOS DIPOLOS EN LA R.M. DEL PACIENTE.

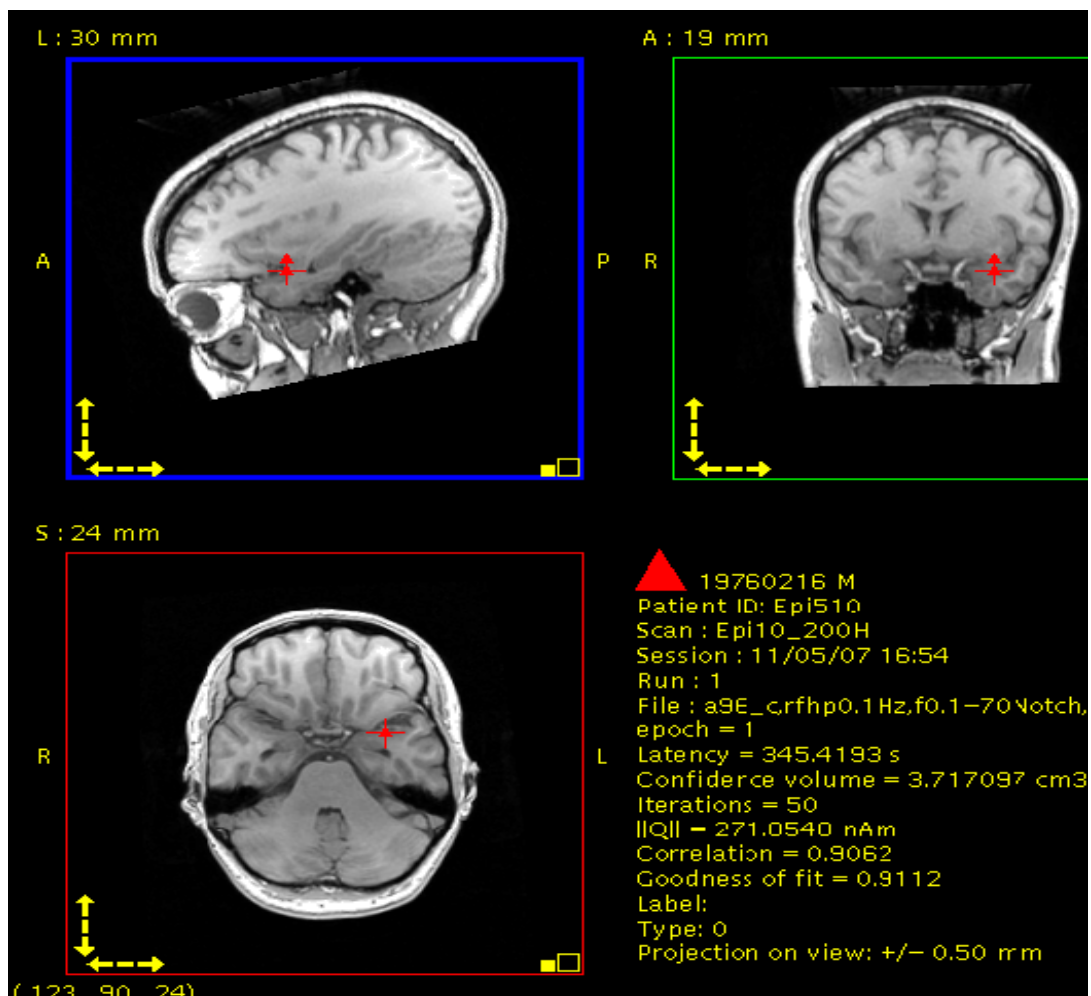


FIGURA 12: LOCALIZACIÓN DEL DIPOLO EN LA R.M (M S I)

El término **MSI** (imagen de la fuente del campo magnético) se refiere, a la combinación de dos tecnologías: Magnetoencefalografía (MEG) y una de imagen anatómica, generalmente Resonancia Magnética (RM), aunque también puede utilizarse Tomografía Computerizada (TC). (69)(70)

La actividad eléctrica cerebral es detectada por el uso de un magnetómetro y analizada matemáticamente para estimar la localización del origen de la actividad cerebral. La esencia de la MSI es medir los campos magnéticos producidos por la actividad funcional

cerebral, localizar los orígenes de estos campos en el espacio y superponer estas localizaciones sobre imágenes cerebrales anatómicas. Las localizaciones intracraneales de los orígenes de estos campos son inicialmente especificadas como coordenadas X, Y, Z dentro de un sistema de coordenadas tridimensional basado en marcas de referencia de la cabeza, como hemos visto en la figura (11). Las mismas marcas de referencia se registran en las imágenes de RM. y dichas coordenadas MEG se trasladan a la imagen de la RM, Sobre esta imagen se sobre impresionan diversos símbolos para marcar la localización del centro de la actividad magnética que ha producido el campo medido. (Figura 12)

Para poder encontrar un dipolo en cada punto de la corteza cerebral se utiliza el algoritmo matemático llamado MUSIC (Múltiple Signal Classification Analysis) es un método de rastreo de dipolos que analiza la posibilidad de máxima probabilidad de encontrar un dipolo óptimo con una correlación superior al 70%. [\(58-59\)](#).

Otros métodos de localización de fuentes es el modelo de fuentes distribuidas. Entre estos modelos los más utilizados son el método denominado Estimación Normal Mínima (MNE), el (minimum norm estimate). ⁽⁷¹⁾ y otro método es el LORETA (Low Resolution Electromagnetic Tomography ⁽⁷²⁾ ⁽⁷³⁾

CARACTERÍSTICAS DE LA MAGNETOENCEFALOGRAFÍA

La Magnetoencefalografía es una técnica que permite el estudio de la actividad funcional del cerebro mediante el registro de los campos magnéticos originados por la actividad postsináptica neuronal y por la activación sincronizada de un gran número de neuronas, que posee las siguientes características:

- Es una prueba no invasiva.
- Posee una gran capacidad de análisis temporal de la actividad cerebral, con una resolución temporal en torno a un milisegundo, lo cual permite analizar la actividad cerebral subyacente de las diferentes funciones cerebrales así como el análisis secuencial del procesamiento de dicha actividad cerebral.
- Su resolución espacial de milímetros (mm) unida al gran número de puntos de registro cerebral, permiten valorar la actividad cerebral tanto en un área determinada como de todo el cerebro de forma simultánea. El error en la localización de fuentes es inferior a 3 mm. ⁽⁷⁴⁾⁻⁽⁷⁵⁾
- La MEG registra la actividad intracelular de las neuronas del cerebro y lo hace sin atenuación, distorsión o modificación de sus señales. Esto va a permitir una mejor detección y mayor precisión de la localización del origen de la actividad cerebral.

La MEG nos permite además tener la capacidad de localización de áreas funcionales del cerebro, para así poder plantear de una forma más segura la cirugía, al poder determinar áreas funcionales del cerebro, como es el caso de las áreas motoras ⁽⁷⁶⁾, del lenguaje ⁽⁷⁷⁾. De esa manera se podrían evitar posibles secuelas neurológicas. Así como en el mismo paciente discriminar las áreas funcionales de las lesiones estructurales. ⁽⁷⁸⁾

Si comparamos la MSI con otras técnicas de imagen funcional, es importante utilizar unos criterios concretos. Para que una técnica de imagen funcional sea óptima, estos criterios

deberían incluir, además de una sensibilidad, fiabilidad, especificidad y una gran resolución temporal y espacial.

La resolución espacial hace referencia a la capacidad para distinguir entre fuentes de actividad cerebral separadas en diferentes localizaciones. Es necesaria una buena resolución espacial para identificar diferentes regiones del cerebro realizando diferentes tareas cuando se encuentran separadas por distancias del orden de milímetros.

La MSI ha demostrado tener una resolución espacial de 2-3 mm para fuentes focales. La resolución temporal es la capacidad para distinguir entre diferentes sucesos ocurridos en diferentes períodos de tiempo. Los procesos cerebrales pueden implicar una serie de sucesos diferentes ocurriendo en un período de tiempo muy corto, del orden de milisegundos. La MSI tiene una resolución temporal inherente muy alta (mseg), por lo que es capaz de registrar la actividad cerebral en tiempo real. A diferencia de ésta, las técnicas de imagen funcional como la Tomografía de Emisión de Protones (PET) o la Resonancia Magnética Funcional (RMf), basadas en los cambios hemodinámicos o la actividad metabólica subyacentes. Estos procesos ocurren en espacios de tiempo del orden de 1 sg.

Como hemos visto anteriormente, para calcular el campo magnético resultante de una determinada fuente de corriente conocida es referido como el problema directo. Calcular la configuración de la fuente o fuentes que han generado un campo magnético observado es referido como el problema inverso; además hemos de tener en consideración que para cualquier campo magnético medido existe una variedad de posibles fuentes que podrían haber producido dicho campo. ⁽⁷⁹⁾

Si la localización, el tamaño, la dirección del flujo de corriente y la composición de las sustancias entre la corriente y el detector son conocidas, el campo magnético en cualquier punto del espacio es un simple cálculo directo. Por lo tanto, si uno asume una localización, tamaño y dirección de una corriente como una “suposición” de la configuración de la fuente, el método de Sarvas ⁽⁴⁵⁾ puede ser usado para calcular la fuerza del campo

magnético producido en cada uno de los lugares medidos. Comparando el campo magnético calculado con el medido, es posible determinar si la fuente estimada, denominada “fuente modelo”, consigue dicha medición. Se puede entonces variar la localización, el tamaño y las direcciones de las hipotéticas fuentes hasta encontrar la mejor señal localizada con mayor precisión. Como mencionamos anteriormente el modelo de fuente que se emplea actualmente para analizar la información MEG, es el modelo llamado dipolo equivalente de corriente (ECD), cuando la señal tiene características focales, ya que considera que la señal registrada en la superficie es la representación del centro de las capas de dipolos activas en ese momento. Este modelo se basa en una interpretación teórica, basada en algoritmos matemáticos, sin ningún rigor neurofisiológico.

ESTADO DE LA CUESTIÓN

La Magnetoencefalografía es una técnica neurofisiológica importante para la localización del origen de la actividad epileptógena ⁽¹⁾. Sin embargo su utilización esta sometida hoy en día a una gran controversia, en parte por el coste elevado que supone la instalación, el mantenimiento de esta técnica y el rendimiento que se obtiene de ella.

Desde que comenzó la utilización de la MEG en los años 70, por Cohen⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾ y cols hasta nuestros días, su implantación como método diagnóstico en el campo de la epilepsia no ha sido todo lo satisfactorio que se esperaba. Esta escasa implantación ha sido debida a tres factores, el primero de ellos, el económico, el segundo el tecnológico, por que se requiere un equipo de especialistas importante en el campo no solamente médico sino de la informática y el tercer factor quizás el más importante, es la limitación de resultados obtenidos.

La utilidad de la aplicación de la MEG al diagnóstico del origen de la actividad paroxística en la epilepsia no ha sido demostrada de forma determinante, en gran parte porque los trabajos publicados hasta el momento, no reúnen las características metodológicas adecuadas.

Son múltiples los trabajos publicados sobre la utilidad de la MEG para localizar los dipolos responsables de la actividad intercrítica que va dar origen a la crisis epiléptica. En la mayoría de estos trabajos, el número de pacientes estudiados es reducido Y muchos de ellos se realizaron estudiando un campo muy concreto y limitado y en ocasiones la muestra estaba sesgada.

Baumgartner⁽⁸⁰⁾ en el 2004, realizo un trabajo comparando la capacidad de detección de la actividad epileptiforme mediante la MEG y el EEG, en el que se observó que no hay una superioridad clara de la MEG sobre el EEG, por lo que recomienda el uso conjunto para

determinar el origen de dicha actividad. La misma afirmación hizo Kirsch⁽⁸¹⁾ en el año 2007. Pataraira ⁽⁸²⁾ en el año 2008 en un trabajo realizado sobre las descargas interictales en la epilepsia rolándica.

No obstante la gran mayoría de los estudios realizados en la epilepsia con la MEG se han realizado de forma conjunta con el EEG, cuyos resultados son muy dispares, como los refiere en la revisión bibliográfica realizada por Pastor ⁽⁸³⁾ en el año 2003. Ésta revisión bibliográfica que realizó Pastor,⁽⁸³⁾ la hizo basándose en los criterios de la Medicina Basada en la Evidencia (MBE) para pruebas diagnósticas. En esta revisión, primero hizo un estudio con respecto a MEG y epilepsia en pacientes fármacorresistentes, como prueba específica para localización de las fuentes de la actividad intercrítica, es decir que no de falsos negativos, y en segundo lugar, realizó una revisión comparando la MEG y el EEG.

Posteriormente a la revisión realizada por Pastor, Lau⁽⁸⁴⁾ en el año 2008, realizó una revisión similar, tomando como base las publicaciones del Medline, la librería Cochrane y la Embase desde los años 1987 al 2006 sobre la utilidad de la MEG en el diagnóstico para la localización de las fuentes que dan origen a las crisis epilépticas. Este autor junto a su equipo no encontró una evidencia lo suficientemente clara para justificar su empleo en la planificación quirúrgica del paciente epiléptico, sobre todo basándose en el número insuficiente de trabajos que lo justificara.

En esta revisión la sensibilidad de la MEG en la localización de dichas fuentes en las epilepsias del lóbulo temporal mesial está entre el 42,3% y el 53% , según autores. En la epilepsia del lóbulo temporal entre 33,3 % y 80%. Sin embargo en las epilepsias extratemporales de los casos es donde la MEG tiene mayor capacidad de detección de la actividad paroxística, situándose entre el 90 y el 100%,

Con respecto a la especificidad de la MEG, ésta es mayor en los casos en los que hay una lesión orgánica, llegando a la localización o detección de fuentes entre un 73,% y el 81,5% .

En los pacientes sin lesión la capacidad de localización está comprendida entre un 50% y un 60%.

No obstante hay autores que tienen otra visión distinta sobre la capacidad de localización de la MEG. Autores como Baumgartner⁽⁸⁵⁾ en el año 2000, entre otros, validaron los datos obtenidos con la MEG utilizada como método para la localización de las fuentes del área epileptógena y sus vías de propagación, con los hallazgos obtenidos con la electrocorticografía ⁽⁸⁶⁾ y con los registros con electrodos intracraneales.

A pesar de las afirmaciones realizadas por Baumgartner entre otros autores, Leijte, ⁽⁸⁷⁾afirmó en un trabajo realizado en el año 2003, que no hay una buena concordancia en los hallazgos obtenidos con la MEG y con el EEG de alta resolución al compararlos con los obtenidos mediante Electroencefalografía (EEG) . Kirsch ⁽⁸¹⁾ observó una concordancia del 85% en los datos obtenidos sobre la detección de la actividad paroxística mediante la MEG y el EEG En 15% restante los resultados eran distintos según este autor por dos causas, fundamentalmente una de ellas es la diferencia en la capacidad de detección de la señal, debido al tipo de casco empleado y la otra diferencia, es la dificultad técnica en su interpretación.

En el año 1999 Wheless ⁽⁸⁸⁾y cols, realizaron un estudio en 58 pacientes comparando la eficacia de la MEG con respecto al EEG en la localización del foco epiléptico, en dicho estudio demostró la mayor sensibilidad de la MEG con respecto al EEG. En este estudio la detección del foco epiléptico por parte de la MEG fue del 44% en las epilepsias extratemporales y del 57% en las epilepsias temporales y el EEG no superó en 45% en la detección de la actividad interictal en estas formas de epilepsia. Posteriormente en el año 2009 Papadelis⁽⁸⁹⁾ y cols, afirmaron que la localización de la actividad paroxística de origen cortical mediante la MEG, es muy precisa llegando a tener tan solo un 1mm. como error

Si embargo Aguirre ⁽⁹⁰⁾ afirma, basándose en un estudio que realizó en el año 2009, comparando la capacidad de localización de la actividad interictal entre la MEG y la Electroticografía (EcoG), que la MEG no puede sustituir al EEG, al no detectar la MEG dicha actividad en todos los casos. En su trabajo dicha actividad intercrítica fue localizada en el 75% de los pacientes con epilepsia cuyo origen estaba localizado en áreas corticales y en el 25% en áreas temporales mesiales.

En el año 2005 Stephen⁽⁹¹⁾ y cols en un estudio que realizaron sobre la capacidad de detección de la actividad paroxística mediante la MEG, observaron que el mayor número de localizaciones precisas era en las epilepsias extratemporales y en un porcentaje relativamente elevado, aunque significativamente menor en estructuras parahipocampales e hipocampales. En estos pacientes, el EEG no puede detectar dicha actividad.

Posteriormente Knake⁽⁹²⁾ y cols (2006), realizaron un estudio retrospectivo en 70 pacientes, comparando la eficacia de la MEG con respecto al EEG en la localización de fuentes. En dicho trabajo se resalta la alta sensibilidad de la MEG, localizando el origen de la actividad interictal en el 100% de los pacientes con epilepsia de origen neocortical lateral, como en el caso de ser como etiología la displasia. En estos mismos pacientes, el origen de dicha actividad fue localizado por el EEG en el 70%. de los casos.

Más recientemente Funke⁽⁹³⁾ M y cols (2009), en un estudio sobre la sensibilidad sobre la capacidad de detección de fuentes en pacientes epilépticos de la MEG sobre el EEG, encontraron el área donde se originaba la actividad paroxística entre un 52% y 78%, de los pacientes epilépticos. Sin embargo en estos mismos pacientes, con el video-EEG no se detectaba dicha actividad.

Según los estudios realizados por autores como Shibasaki ⁽⁹⁴⁾ en el 2007 y Schwarts ⁽⁹⁵⁾ en el 2009, se pone de manifiesto que la MEG es una prueba diagnóstica muy importante y

que contribuye a la valoración y al estudio prequirúrgico del paciente al ser un método no cruento y carente de riesgos.

El poder de localización de las fuentes mediante la MEG aumenta al proyectar la señal sobre la imagen de RM (MRI) ⁽⁹⁶⁾ ⁽⁹⁷⁾ Si además se utiliza la Tomografía de emisión de positrones (PET), o bien el SPECT, aumenta la sensibilidad y especificidad de la MEG ⁽⁹⁷⁾

A pesar de todas estas informaciones favorables la situación actual de la MEG como método diagnóstico en la epilepsia no está del todo aclarada ni admitida, al no ser reconocida por todos los autores, como una prueba diagnóstica al no alcanzar una sensibilidad y especificidad adecuada. A la vista de estas afirmaciones, están autores como Baumgartner⁽⁹⁸⁾, Ochi ⁽⁹⁹⁾ y Schwarts, ⁽⁹⁵⁾ que recomiendan que el estudio en la planificación prequirúrgica del paciente epiléptico se haga de forma conjunta y simultánea con el EEG. independientemente de que se empleen otros métodos diagnósticos.

JUSTIFICACIÓN

La justificación de la presente tesis doctoral, viene determinada en primer lugar porque la epilepsia constituye un problema sanitario de gran magnitud tanto a nivel individual como familiar y social. El paciente epiléptico esta sometido a una gran morbilidad, que le dificulta su desarrollo psíquico, educativo, laboral, familiar y social. Es una de las patologías más frecuentes y que mayor trascendencia tienen para el hombre.

Se considera que la epilepsia tiene una incidencia anual ajustada por edad y sexo de 49-50 casos por 100.000 habitantes con un pico de mayor frecuencia durante el primer año de vida y otro en la senectud. La prevalencia es del 3,6-6,2 /1000 habitantes en estudios realizados en países del área occidental.

En segundo lugar las características de los trabajos publicados sobre la capacidad de localización de la actividad paroxística interictal por medio de la Magnetoencefalografía han sido escasos y no han sido bien documentados, por lo que muchos autores cuestionan la utilidad de la Magnetoencefalografía en el diagnóstico de la epilepsia. Por este motivo hemos querido en nuestra muestra contar con un número lo suficientemente alto de pacientes, que permita un análisis de resultados, y de este modo contribuir a un diagnóstico lo más preciso posible.

En tercer lugar pretendemos analizar y en su caso destacar la utilización de forma conjunta de la Electroencefalografía y de la Magnetoencefalografía, y así poder valorar la interposición, coincidencia y discrepancia en la localización de fuentes del origen de la actividad intercrítica, en vistas a mejorar el protocolo prequirúrgico del paciente epiléptico.

Y también nuestro propósito es abordar el problema del diagnóstico a través de la comparación de dos técnicas similares en cuanto a su registro y diferencias en cuanto su

origen cerebral. Las fuentes de la MEG son de origen intracelular y las del EEG extracelular.

Teniendo en cuenta, que en la actualidad el método definitivo para el registro de la actividad paroxística, empleado para la planificación quirúrgica del paciente, es el de la colocación de las mantas de electrodos sobre la corteza cerebral, este método es un método cruento y no carente de riesgos, por lo cual pretendemos mediante este estudio mejorar la eficacia de la MEG en la detección de la actividad interictal y así contribuir a que la MEG sea un método de diagnóstico útil y eficaz en la planificación prequirúrgica del paciente epiléptico.

HIPÓTESIS

La Magnetoencefalografía tiene mayor capacidad que la Electroencefalografía, para detectar la actividad interictal cortical en la localización hemisférica y a nivel de estructuras profundas del lóbulo temporal

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Demostrar la mayor capacidad de detección de la actividad interictal de la Magnetoencefalografía sobre la Electroencefalografía en los pacientes epilépticos refractarios, en cualquiera de las formas clínicas que tienen los pacientes de la muestra.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Valorar la capacidad de detección de la actividad intercrítica cerebral de la Magnetoencefalografía a nivel de estructuras basales de lóbulo temporal e hipocampo, en pacientes que presenten una lesión en dichas estructuras diagnosticada mediante resonancia magnética.
- Establecer la relación entre las lesiones anatómicas diagnosticadas mediante resonancia con las formas clínicas de epilepsia y la localización de la actividad intercrítica mediante la Magnetoencefalografía.

MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO

Estudio observacional descriptivo transversal

POBLACIÓN

110 pacientes con epilepsia refractaria. La edad de los pacientes de la muestra estaba comprendida entre los 8 y los 60 años de edad. Todos los pacientes proceden de la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM), remitidos por los diversos servicios de neurología de los hospitales públicos, fundamentalmente de la unidad de epilepsia del hospital clínico San Carlos de Madrid

Muestreo: consecutivo no probabilístico

Tamaño muestral: 110 pacientes epilépticos refractarios distribuidos según la presentación clínica de la epilepsia en:

- **32 con crisis focales sin alteración del nivel conciencia**
- **41 crisis focales con alteración del nivel conciencia**
- **37 crisis focales con convulsiones generalizadas tónico-clónicas.**

Criterios de inclusión

- Pacientes con epilepsia refractaria, con más de dos años en tratamiento con dos o más fármacos antiepilépticos de primera línea.
- Los pacientes con crisis generalizadas, tenían la característica de ser crisis focales con convulsiones generalizadas tónico-clónicas.
- A todos los pacientes se les realizó estudio con neuroimagen (Resonancia magnética).

- Todos los pacientes tenían localizados los dipolos mediante el registro MEG.
- A los pacientes se les realizó conjuntamente con el estudio MEG un registro EEG, mediante el sistema internacional 10-20.

Criterios de exclusión

- Pacientes con buen control clínico y farmacológico.
- No tenían realizada resonancia magnética en el momento del estudio.
- La no localización de los dipolos mediante el estudio MEG
- Pacientes menores de 8 años, para evitar la necesidad de anestesiarse al paciente para poder realizar el estudio.
- Si presentaban alguno de los siguientes síndromes epilépticos:

ausencias típicas a 3 Hz por seg., mioclonías, síndrome de West, síndrome de Lennox, epilepsia mioclónica juvenil u otras formas de epilepsia

VARIABLES A ESTUDIO

Variables independientes

- Prueba diagnóstica (Dicotómica: MEG/EEG)
- Localización cerebral (Politómica)
- Forma clínica (Politómica: 3 categorías)

Variables dependientes

- Origen de descargas (Politómica)

- Tipo de lesión anatómica (Politómica)

Variables de control

- Sexo
- Edad inicio de las crisis (Cuantitativa: años cumplidos; Politómica: en 4 categorías)

PROCEDIMIENTO

Todos los pacientes de la muestra firmaron el consentimiento informado para poder realizar el estudio y en el caso de los menores de edad lo firmaron sus padres.

A todos ellos, se les realizó una historia clínica y una analítica completa en la que iba incluida una determinación de niveles plasmáticos de los fármacos que estaban tomando como tratamiento, en aquellos fármacos que se puede hacer dicha determinación. Ningún paciente estaba en el momento del estudio tomando fármacos que pudieran interferir el resultado de la exploración.

Todos los pacientes han estado en tratamiento con dos o más fármacos antiepilépticos durante más de dos años y no han conseguido una eficacia terapéutica satisfactoria. Es decir que cumplen los criterios de epilepsia refractaria.

Si bien hay varias definiciones de refractariedad en epilepsia, el grupo de epilepsia de la Sociedad Española de Neurología (SEN) define la epilepsia refractaria como la presencia de crisis epilépticas no provocadas diagnosticadas con certeza, que interfieren con la vida diaria y producen insatisfacción personal, tras la toma de dos fármacos antiepilépticos en monoterapia de primera línea, a dosis máxima toleradas con un cumplimiento durante un periodo de dos años. Se calcula que el 30% de las epilepsias son refractarias.

Según los trabajos de Jones y Andermaann ⁽¹⁰⁰⁾ sobre la cirugía de la epilepsia, definen como refractaria, aquéllas que presentan crisis persistentes que interfieren significativamente en la calidad de vida y la percepción del estado de salud del propio paciente.

Para el registro MEG, contamos con un aparato de Magnetoencefalografía: en el interior de una cámara aislada donde se encuentra el equipo Magnes 2500WH (4D Neuroimaging, San Diego, CA), (Figura 13) que cuenta con 148 magnetómetros que cubren la superficie

Icraneal con registro simultáneo de EEG (32 canales), con el sistema 10-20 internacional, EKG y EOG dentro de una habitación aislada del campo magnético exterior.

Se realizaron los registros EEG/EMG de forma simultánea a todos los pacientes. El registro EEG digital se realiza siguiendo el Sistema 10/20 Internacional, los electrodos son de plata para no originar ruido dentro de la cámara donde se realiza el estudio MEG.

Los registros espontáneos de los trazados fueron inspeccionados visualmente, el trazado EEG es transformado y filtrado mediante un programa matemático (BESA), para poderlo analizarlo visualmente en los distintos montajes.

La posición de la cabeza del sujeto con respecto a los sensores del magnetómetro debe estar perfectamente colocada.



FIGURA 13: CÁMARA AISLADA EN LA QUE SE ENCUENTRA EL EQUIPO MEG.

MAGNETOENCEFALÓGRAFO

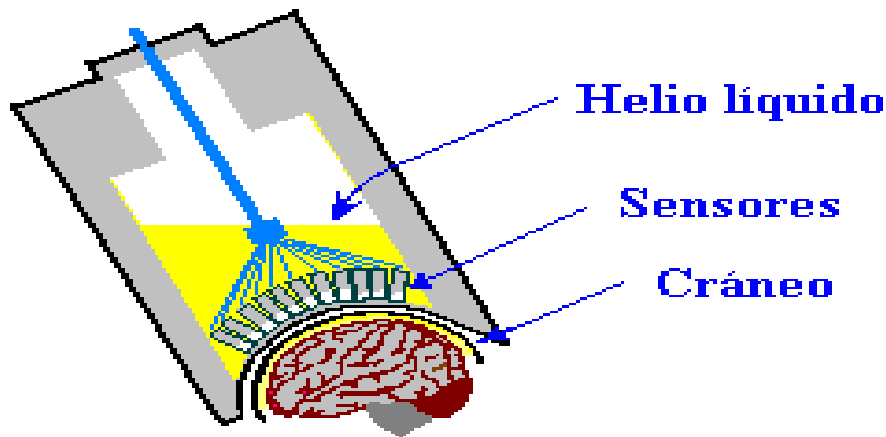


FIGURA 13 ESQUEMA DEL EQUIPO DE MAGNETOENCEFALOGRAFÍA.

La señal es registrada por sensor o magnetómetro será registrada mediante un sistema de coordenadas cartesianas que emplean en la determinación de los puntos en el espacio en relación con los electrodos de registro de la señal del sensor y el encuadre de la cabeza del sujeto. El origen (0) de este sistema de coordenadas del sensor queda definido por la localización del sensor o canal A1. El eje Z positivo se extiende desde el origen perpendicular hacia arriba, el eje X positivo, perpendicular a Z y frontal, el eje Y positivo, perpendicular a ambos lateral, Figura 14.

Sistema de Coordenadas del sensor Magnes 2500 WH (a) que se superpone al sistema de 148 canales de manera que los ejes X,Y y Z, tiene como origen el canal A1 (b). El Sistema de Coordenadas correspondiente al encuadre de la cabeza del sujeto queda esquematizado en la Figura11

Este sistema de coordenadas es único para cada paciente, y se calcula desde los puntos anteriores determinados por digitalización, que son convertidos en coordenadas para definir el encuadre de la cabeza del sujeto. De esta manera, se podrán luego superponer las imágenes anatómicas del cerebro de la R.M. de cada paciente.

Para definir el sistema de encuadre de la cabeza, se requieren tres puntos: el Nasión, el Preauricular izquierdo (LPA) y el Preauricular derecho (RPA).

El origen ($0'$) de este sistema de coordenadas individual está constituido por el punto medio entre los puntos LPA y RPA. El eje **X** positivo pasa por el nasión desde $0'$, el eje **Z** se extiende cranealmente perpendicular al eje X desde el origen y, el eje **Y**, se conforma desde el origen lateralmente, perpendicular a **X** y **Z**. Cinco electrodos se colocan sobre los Puntos fiduciales de la cabeza del sujeto para registrar la posición de la misma durante la exploración según unos ejes Cartesianos. Figura 14.

Electrodos de EEG, ECG o EOG también se colocan en este momento.

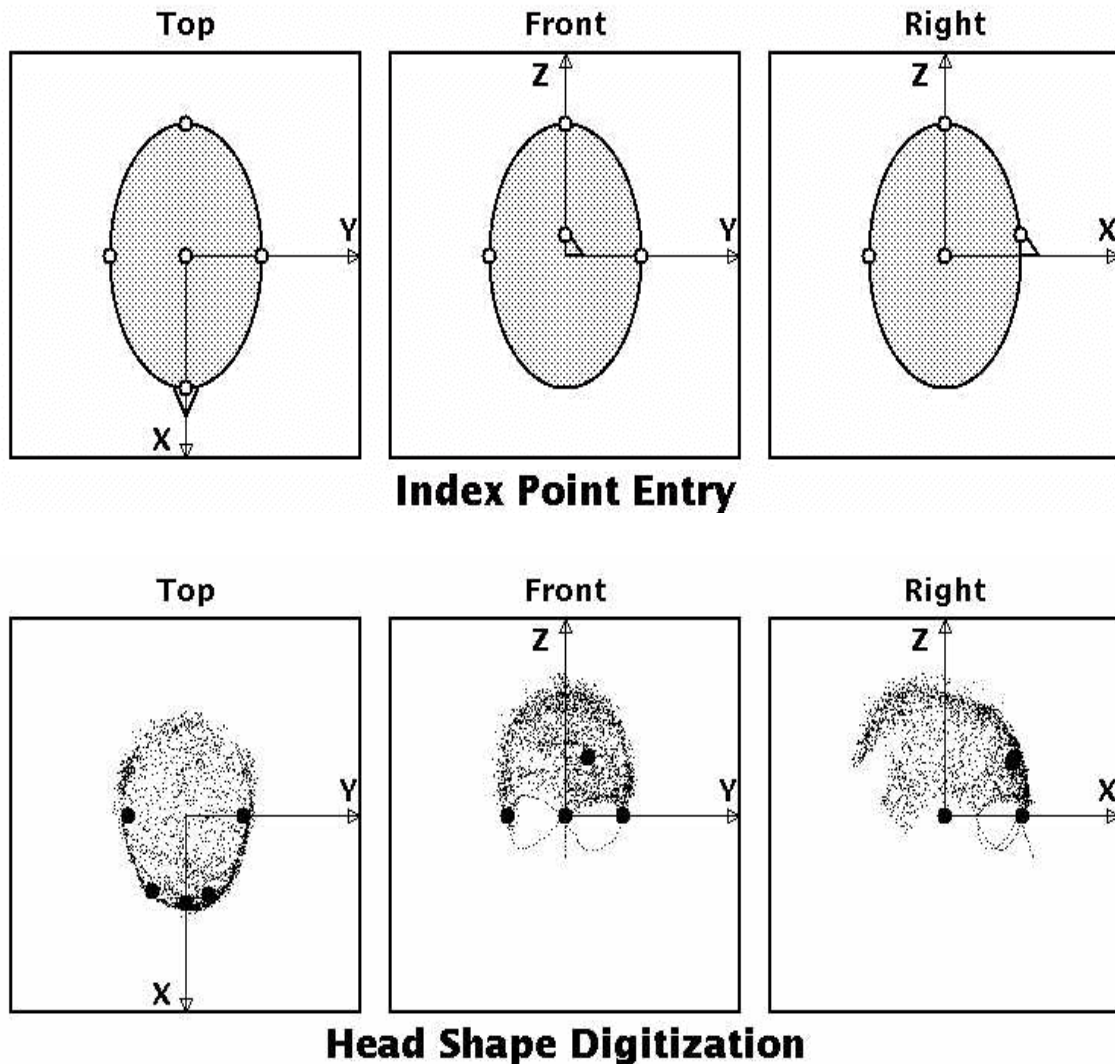


FIGURA 14: COLOCACIÓN DE LOS CINCO ELECTRODOS QUE DEFINEN LOS PUNTOS POR LOS QUE SE TRAZARÁN LOS EJES CARTESIANOS PARA DEFINIR EL ENCUADRE DE LA CABEZA DEL SUJETO EN EL ESPACIO.

Dentro de la habitación aislada magnéticamente, estos puntos se digitalizan en 3D, proceso que define el marco espacial en coordenadas cartesianas de la cabeza del sujeto que servirá de referencia. También se digitaliza de la misma manera la superficie craneal para dar volumen a estos puntos y poder determinar la localización de las fuentes. Esta información se usará para registrar las fuentes localizadas por la MEG en la imagen superpuesta de RM

Esquema de los puntos fiduciales que se incorporan secuencialmente (a), y de la ulterior digitalización de la superficie craneal del sujeto (b).

Mediante un programa HPI (Head Position Indicator) y un puntero que registra la señal electromagnética de cada electrodo, se obtiene una referencia permanente de la posición de la cabeza en el espacio. Figura 15



(Digitalización de la forma de la cabeza)

FIGURA 15 ESQUEMA DE DIGITALIZACIÓN DE LA SUPERFICIE CEREBRAL PARA EL REGISTRO PERMANENTE DE LA POSICIÓN DE LA CABEZA.

Antes de cada registro se realiza una medida de la situación espacial de la cabeza del paciente, que se comprueba al finalizar el registro. De esta manera queda controlado cualquier movimiento involuntario del paciente que pueda influir en la localización errónea de las fuentes corticales.

La señal generada por una población neuronal activa de manera sincrónica es recogida por los sensores distribuidos en el casco y separados aproximadamente 40 mm entre ellos y transformada en impulsos eléctricos por el SQUID. Estos impulsos son amplificados y

filtrados para su análisis. Los resultados se pueden representar sobre una imagen estructural del sujeto (RM) Figura 15.

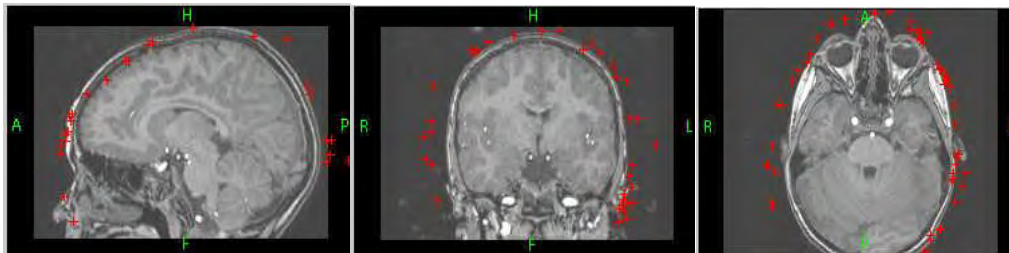


FIGURA 145: LA IMAGEN IZQUIERDA CORRESPONDE A LA LOCALIZACIÓN MEG DE LAS FUENTES NEURONALES SOBRE LA CABEZA DIGITALIZADA DEL SUJETO

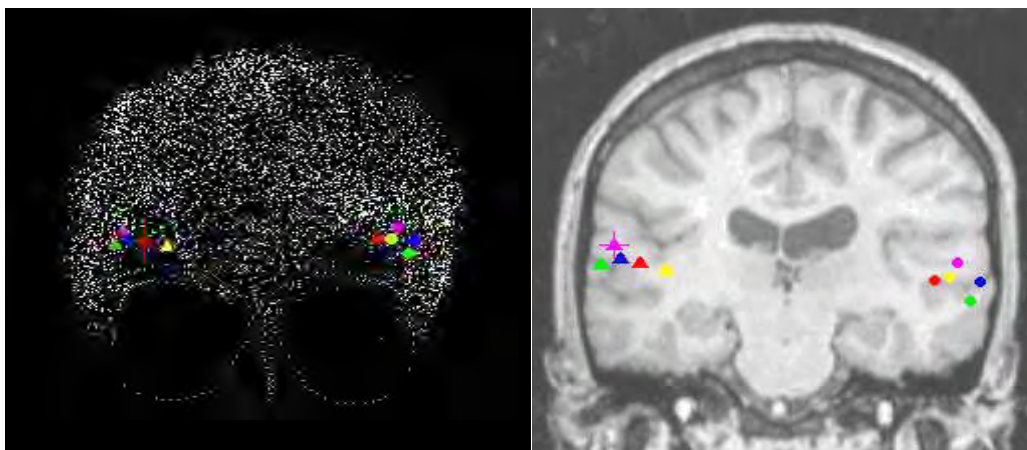


FIGURA 15: LOCALIZACIÓN ANATÓMICA FUENTES EN LA RM DEL SUJETO, TRAS LA SUPERIMPOSICIÓN DE LAS DOS TÉCNICAS, PARA LA CUAL SE TOMAN LOS PUNTOS FIDUCIALES ANTERIORMENTE DESCRITOS.

El registro M.E.G. / E.E.G., se realizó estando todos los pacientes despiertos, y con los ojos cerrados. El estudio consistió en la realización de tres registros E.E.G./ E.M.G. de diez minutos cada uno utilizando los siguientes parámetros: un filtro paso-banda de 0.1 a 70 Hz y una frecuencia de muestreo de 678 Hz.

Los eventos seleccionados fueron localizados utilizando un modelo simple de dipolo equivalente. Un sólo dipolo simple fue seleccionado para representar cada elemento agudo o grupo de ondas lentas, los criterios de selección del dipolo para ondas agudas incluyeron un coeficiente de correlación mayor o igual de 0,95, una RMS de 400fT o más, un momento

dipolar magnético menor de 400nAm, un “goodness of fit” mayor de 0.95 y con un volumen de confianza menor de 15 cm cúbicos. Con un coeficiente de correlación mayor o igual de 0,90 y un “goodness of fit” mayor de 0.90 para las ondas lentas. (101)

Para el análisis del trazado EEG de 34 canales incluyendo localización dipolar se usó el programa BESA 5.0.

Sobre el trazado simultáneo MEG/EEG se marcaba la actividad interictal que se observaba durante todo el estudio y posteriormente mediante el programa de cálculo de fuentes de la MEG se obtenía la localización de los dipolos que se obtienen. La localización de dichos dipolos viene dada en mm de acuerdo con las coordenadas cartesianas, como hemos explicado anteriormente. Figura 16

Esta información se traslada a la imagen de la R.M. del paciente y así obtenemos una representación gráfica de la actividad intercrítica representativa del origen de la descarga que origina la crisis epiléptica Figura 16

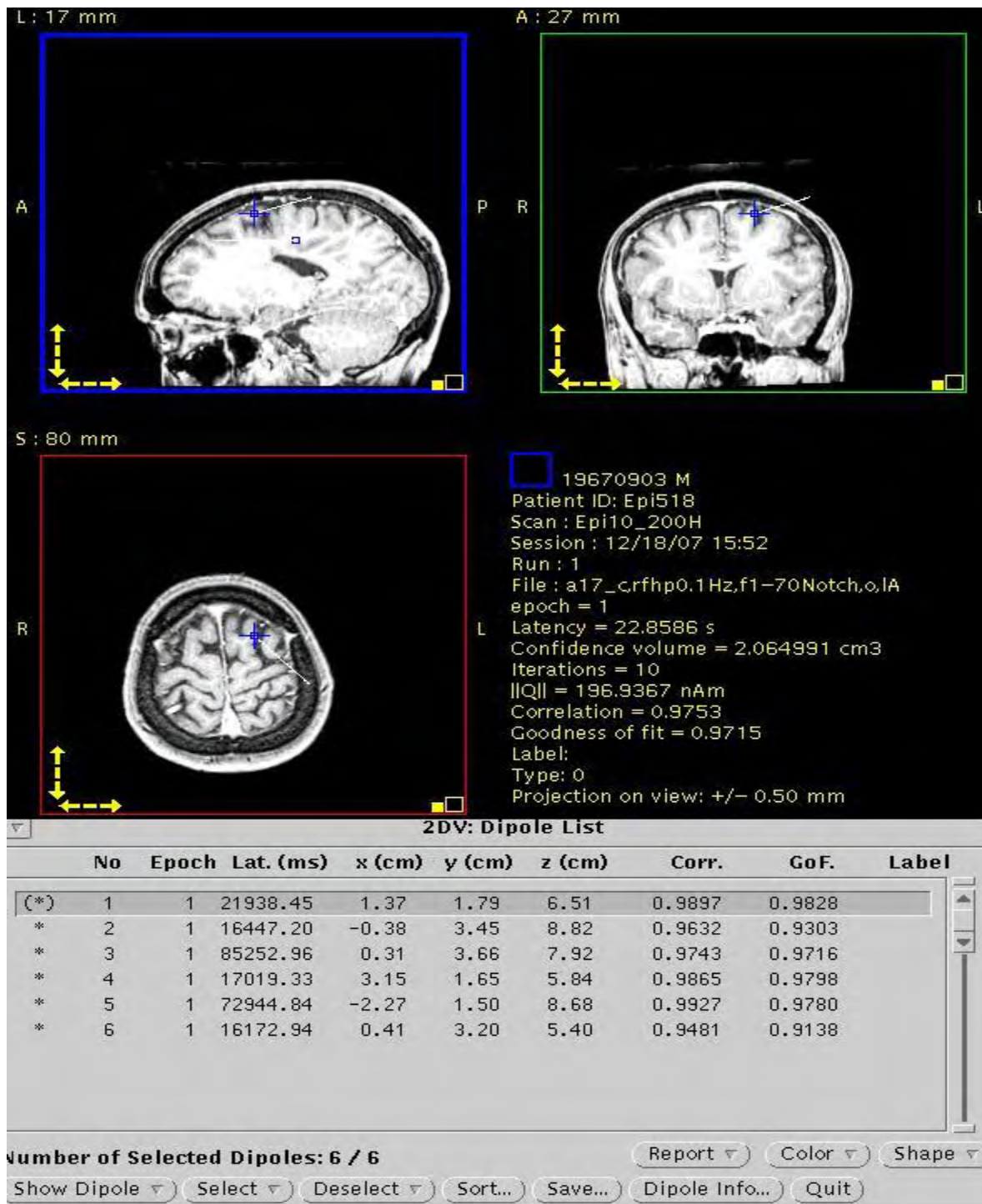


FIGURA 15: REPRESENTACIÓN DE LOS DIPOLOS CORRESPONDIENTES A LA ACTIVIDAD INTERCRÍTICA EN LA R.M. DEL PACIENTE Y SU LOCALIZACIÓN SEGÚN EL EJE DE COORDENADAS.

ANÁLISIS DE LA SEÑAL MAGNÉTICA EN CADA UNA DE LAS FORMAS CLÍNICAS ESTUDIADAS

a) Crisis focal con convulsiones generalizadas tónico-clónicas

Paciente con epilepsia focal con convulsivas generalizadas tónico-clónicas sin aura previa. Estas crisis están muy relacionadas con el sueño, ya que tienen una mayor tendencia a presentarse con mayor frecuencia un poco antes del despertar y son mas frecuentes en situaciones en las cuales, el paciente no ha dormido de forma regular o bien menos horas de lo habitual.

La actividad que se observa en el EEG, esta constituida por brotes bilaterales de ondas agudas irregulares de mayor amplitud que el ritmo de fondo sobre ambos hemisferios. Esta actividad es registrada de forma simultánea en el registro MEG. Figura 17

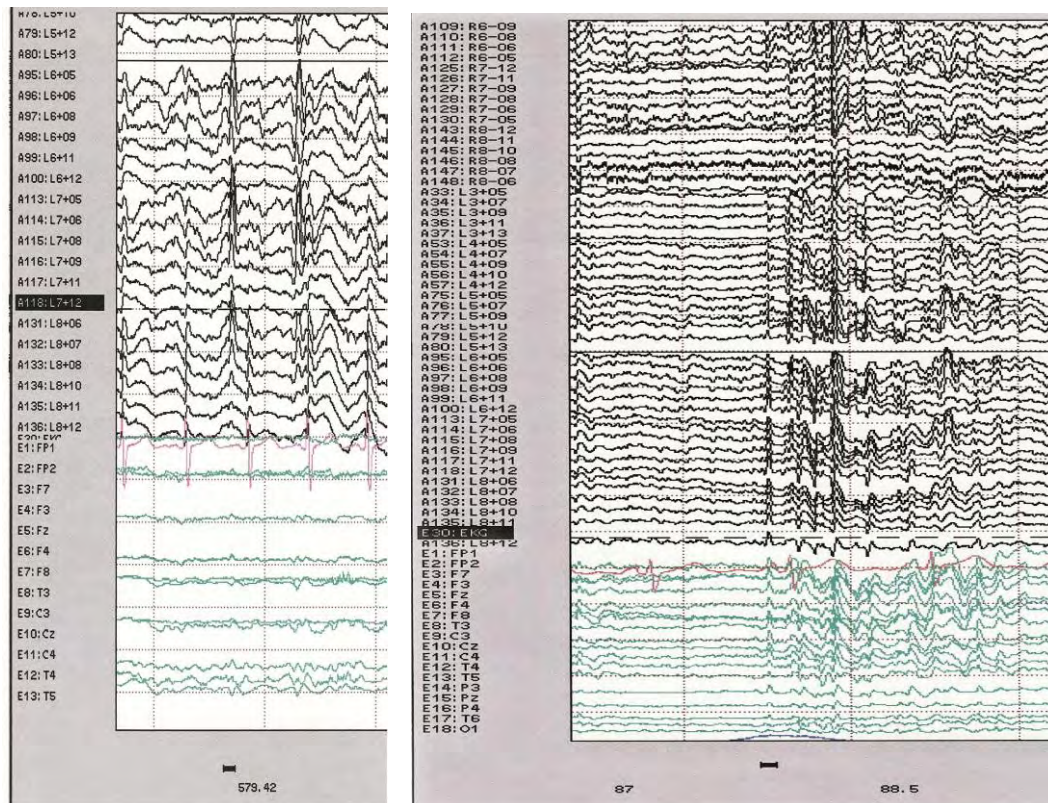


FIGURA 167: REGISTRO SIMULTANEO MEG / EEG EN UN PACIENTE CON CRISIS FOCLES CON CONVULSIONES GENERALIZADAS TÓNICO-CLÓNICAS.

En la siguiente figura (Figura 18), se observa la localización de los dipolos obtenidos mediante los cálculos realizados a partir de la descarga registrada en el trazado MEG. Estos dipolos se superponen en la imagen de R.M. del paciente, los cuales se observan que están localizados en la cara medial del lóbulo frontal izquierdo, que se corresponde a la zona donde se origina la actividad intercrítica, responsable de las crisis que presenta el paciente.

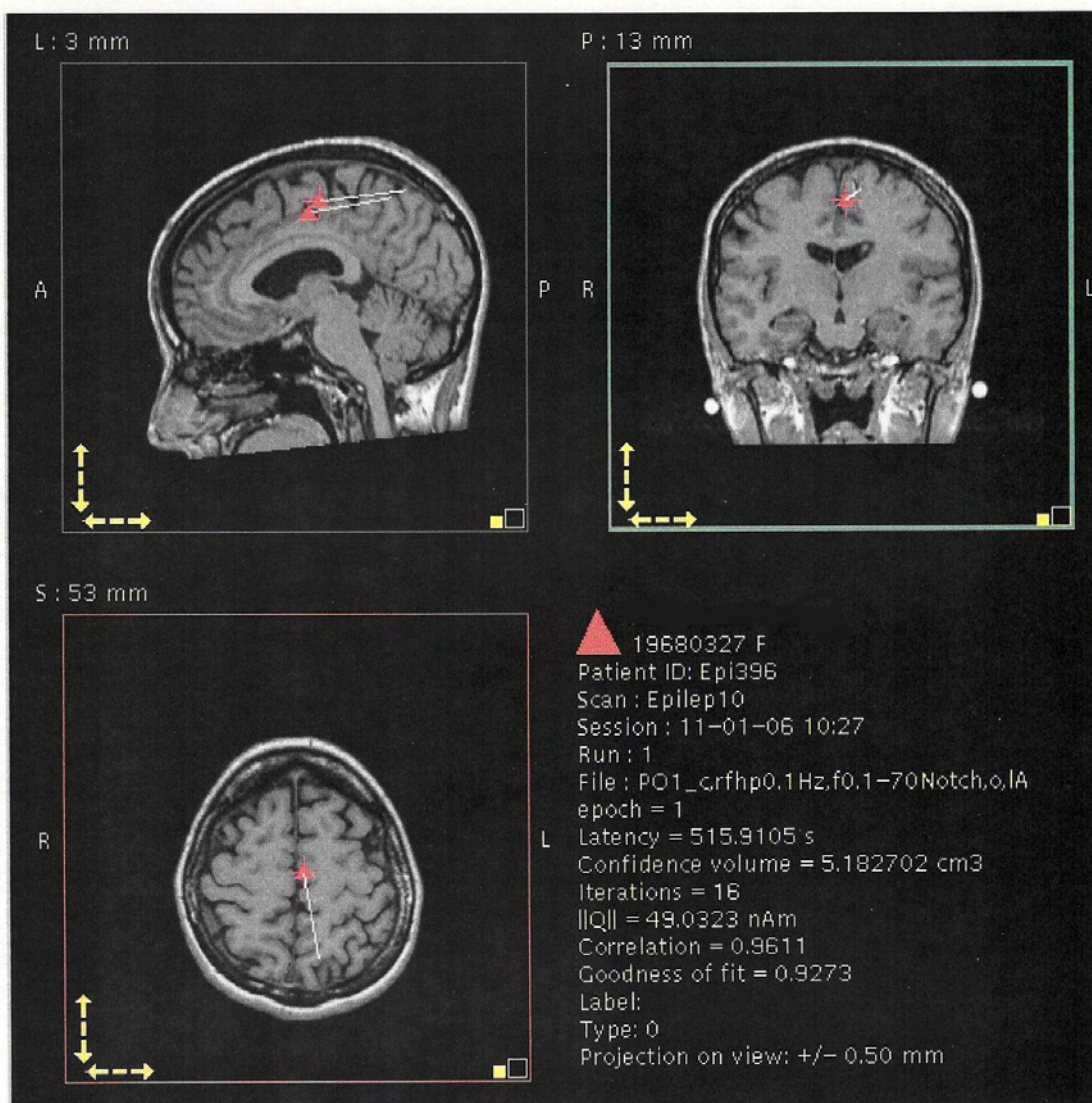


FIGURA 18: IMAGEN DE LA R.M. DEL PACIENTE, CON LA LOCALIZACIÓN DE LOS DIPOLOS EN LA CARA MEDIAL DEL LÓBULO FRONTAL IZQUIERDO.

b) Crisis focal con alteración del nivel de conciencia.

Paciente con crisis focal con alteración del nivel de conciencia con automatismos seguida en ocasiones de convulsiones generalizadas.

El origen de la actividad intercrítica como se observa en la figura 19, del registro EEG está localizada en la región temporal izquierda y el dipolo registrado por la MEG está situado en estructuras basales del lóbulo temporal, próximas al hipocampo izquierdo.

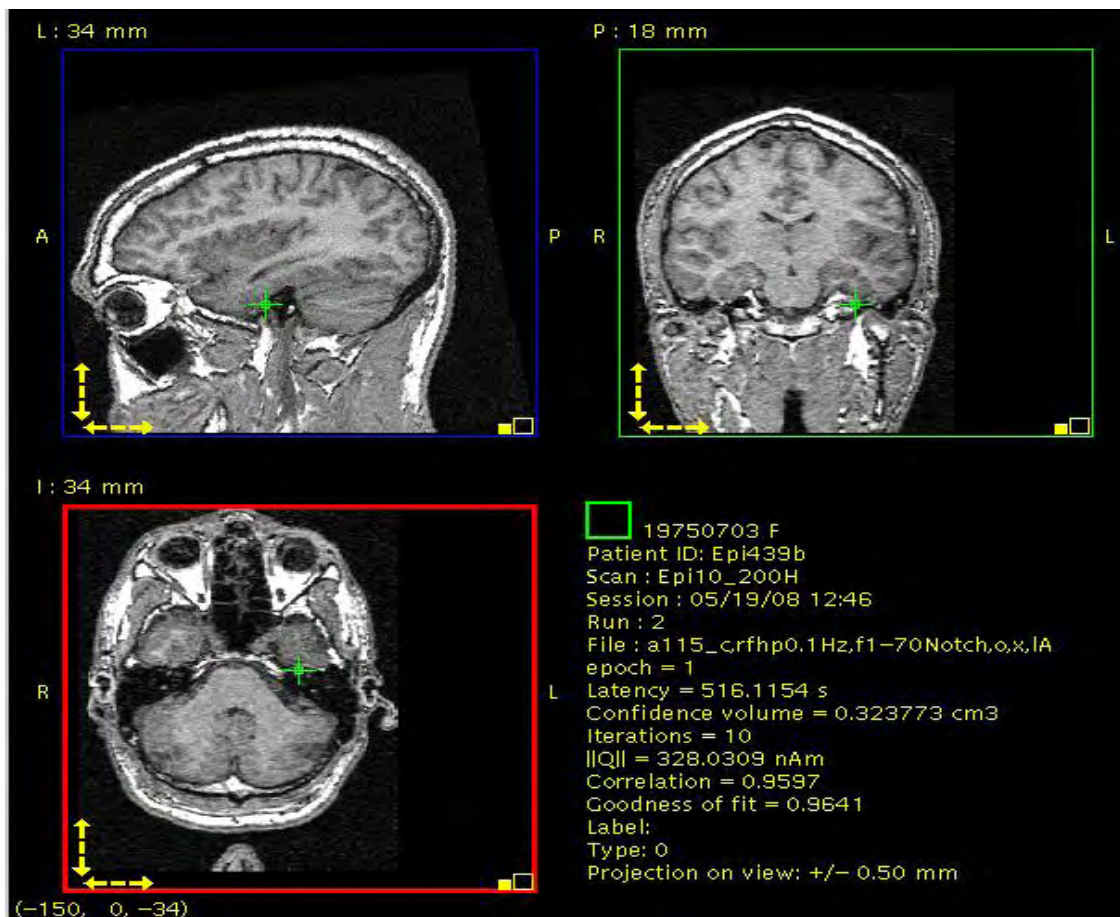


FIGURA 19: R.M. CON LA LOCALIZACIÓN DE LOS DIPOLOS EN ESTRUCTURAS BASALES DEL LÓBULO TEMPORAL IZQUIERDO, PRÓXIMAS A HIPOCAMPO.

En el registro MEG del paciente con crisis focales con alteración del nivel de conciencia, se observa una actividad de ondas lentas sobre la región temporal medial del hemisferio izquierdo y sobre esta actividad se localiza el dipolo correspondiente. Figura 20

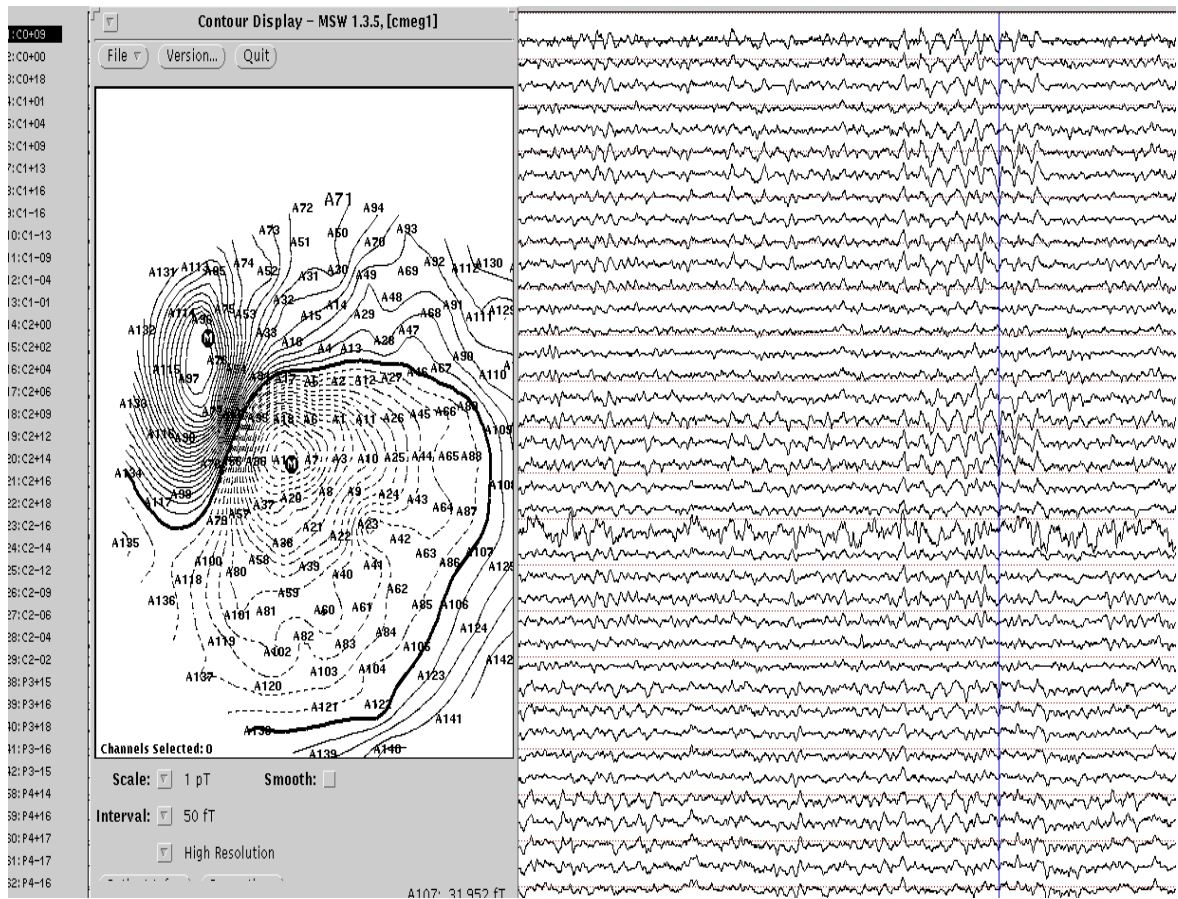


FIGURA 20: IMAGEN DEL REGISTRO MEG Y EL DIPOLO ORIGINADO POR LA ACTIVIDAD FOCAL.

c) crisis focales sin alteración del nivel de conciencia.

Paciente con crisis focal con sintomatología motora en miembro superior derecho y bloqueo del lenguaje.

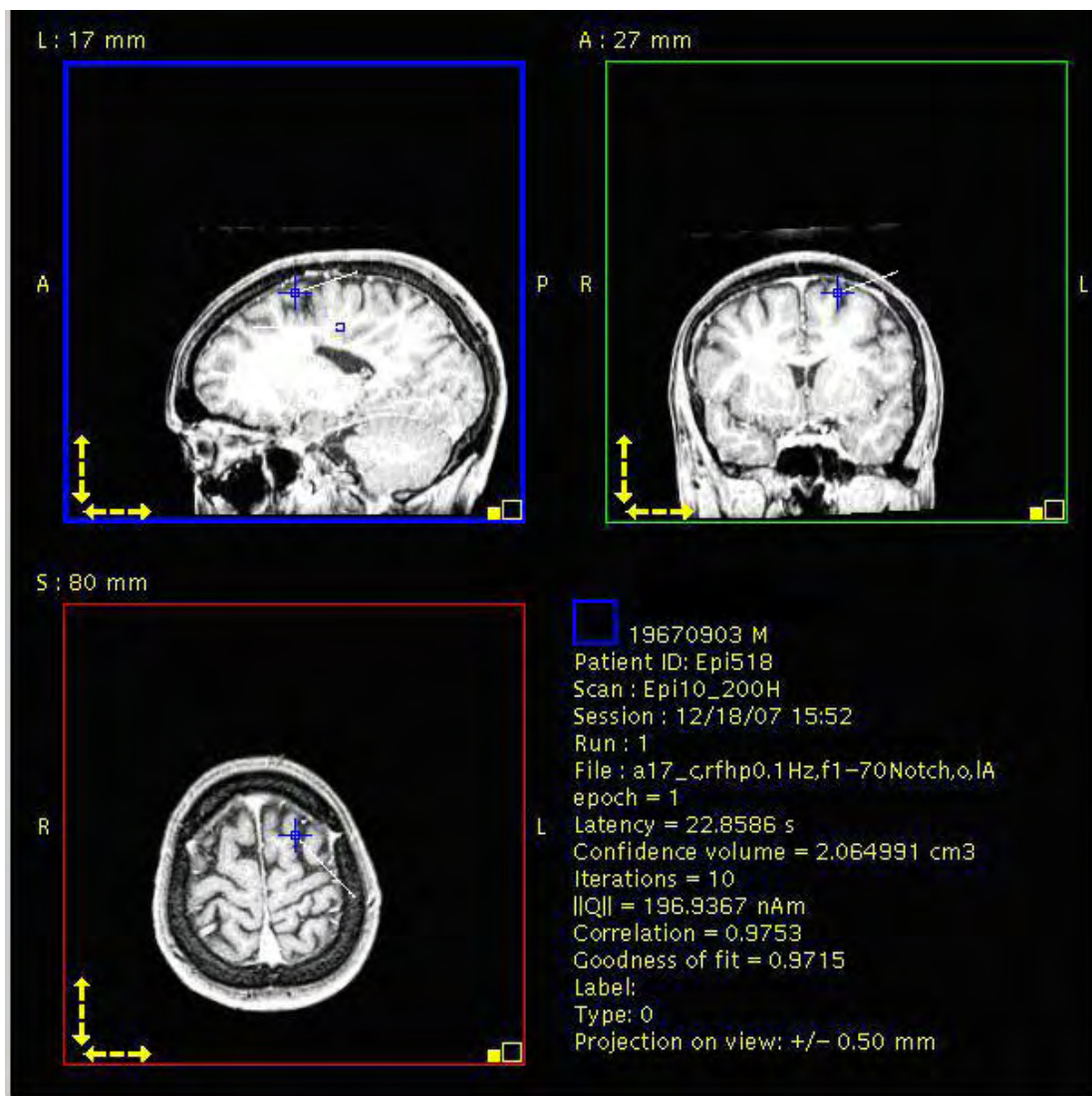


FIGURA 21: LOCALIZACIÓN DE LOS DIPOLOS EN LA REGIÓN FRONTAL DEL HEMISFERIO IZQUIERDO EN LA RM. EN EL PACIENTE CON CRISIS FOCALES SIN PÉRDIDA DE CONCIENCIA

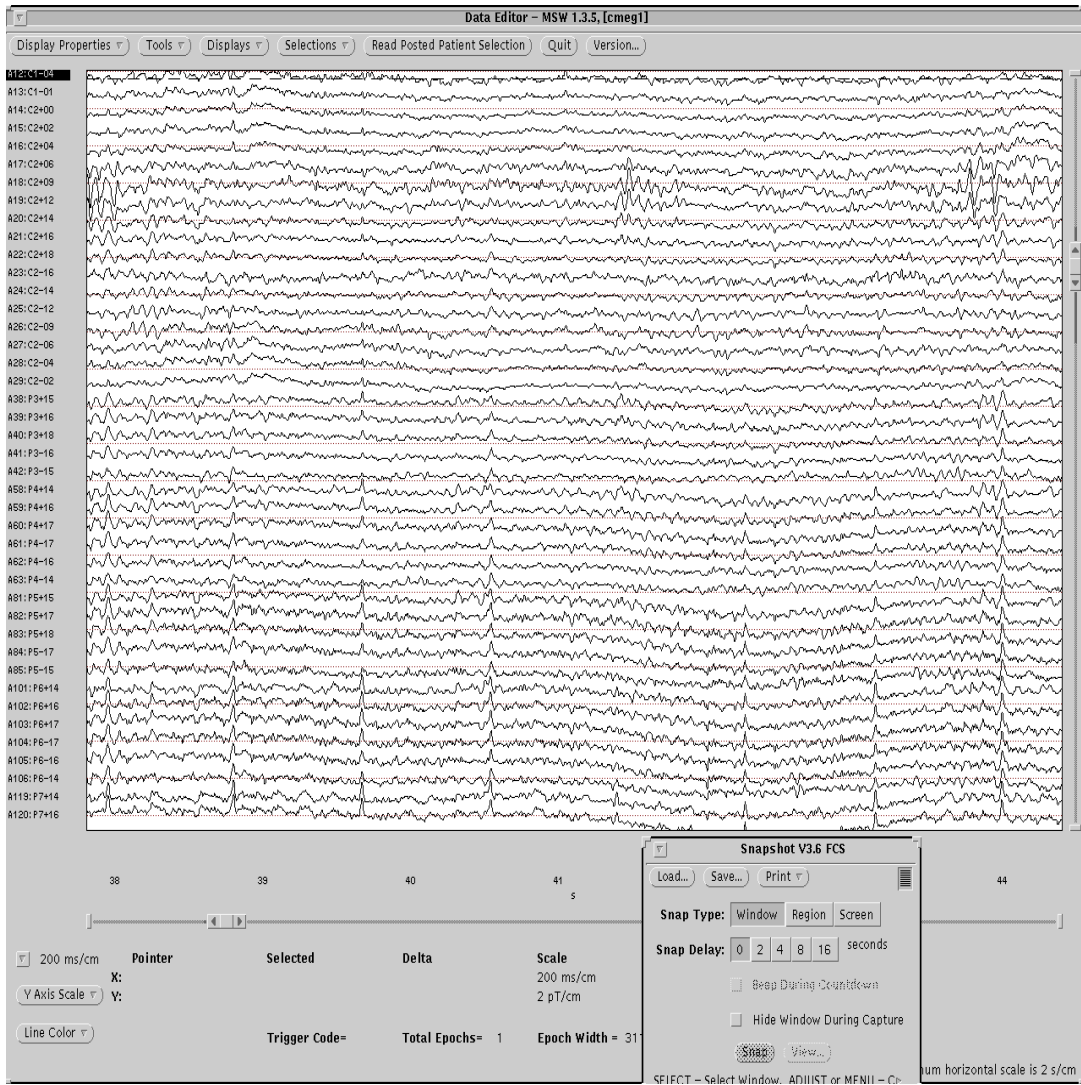


FIGURA 22: AFECTACIÓN FOCAL EN LA REGIÓN FRONTAL IZQUIERDA EN EL REGISTRO MEG EN EL PACIENTE CON CRISIS FOCALES SIN PÉRDIDA DE CONCIENCIA.

RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)

A todos los pacientes de la muestra se le realizó la R.M. que para este tipo estudio de la epilepsia se necesitan R.M. con un imán de alto campo, que trabajen con gradientes de máxima potencia, para poder obtener imágenes de forma casi instantánea

En el estudio de la epilepsia mediante la R.M. no existe protocolo determinado, si no que depende de cada caso. No obstante siempre hay que hacer un estudio de todo el cerebro en T1 y en T2 y después centrarse focalizando el área donde se sospecha que está la lesión, según los datos aportados por el E.E.G y la sintomatología clínica.

Todos los pacientes tenían una R.M. realizada con un aparato marca Philips modelo Achieva Nova de 1,3 T Indo Eindhoven. (Nederlans). Las imágenes se gravaban con el sistema DICOM, para poder superponer sobre la imagen de resonancia los dipolos obtenidos mediante el registro M.E.G. que representan la actividad intercrítica

Con la aportación de la RM a este tipo de estudios ha supuesto un cambio sustancial en el diagnóstico de la epilepsia, debido a que nos permite estudiar con una gran precisión la anatomía del cerebro, detectando con precisión lesiones mínimas lo que gracias a su localización va a depender en gran medida del resultado quirúrgico.

La capacidad de detectar una lesión por medio de la R.M. va a depender de dos factores:

- de la resolución temporal, que condiciona la capacidad de identificar pequeñas alteraciones estructurales.
- y el contraste, que condiciona la capacidad de detectar cambios de señal, con o sin alteración morfológica asociada.

MÉTODO ESTADÍSTICO

El análisis de los se ha realizado mediante el programa estadístico SPSS versión 15.0 para Windows.

Como índices de la tendencia central y de dispersión de las variables cuantitativas de las distribuciones muestrales se emplearon la media aritmética y su desviación estándar.

Para variables categóricas se emplearon las frecuencias absolutas y relativas porcentuales.

Como representaciones gráficas se utilizaron diagramas de barras de frecuencia.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos los vamos a clasificar en función de la tipo de crisis que presentan los pacientes de la muestra y los hallazgos obtenidos en el EEG y en la MEG, así como las posibles lesiones neurológicas observadas por RM.

TABLA 1 : ACTIVIDAD DEL EEG EN LOS PACIENTES DE LA MUESTRA

	Frecuencia	Porcentaje
Ausencia de actividad intercrítica en el EEG	<u>26</u>	<u>23,6 %</u>
Presencia de actividad intercrítica en el EEG	<u>84</u>	<u>76,4%</u>
Total	<u>110</u>	<u>100,0%</u>

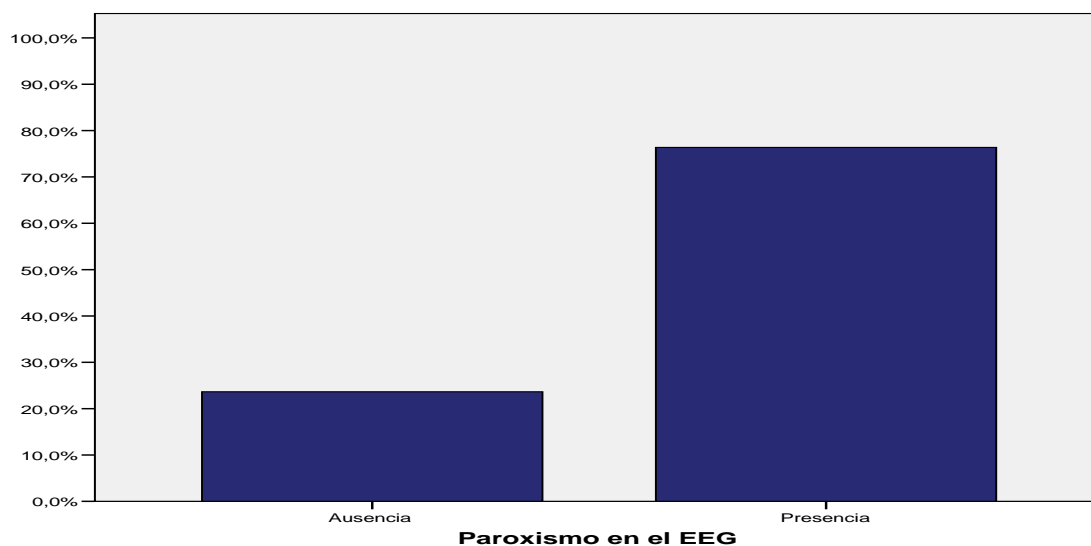


GRÁFICO 1. REPRESENTACIÓN DE PACIENTES CON EEG NORMAL Y CON ACTIVIDAD INTERCRÍTICA.

TABLA 2 ACTIVIDAD NORMAL E INTERICTAL EN EL EEG DE LOS PACIENTES, SEGÚN LA FORMA CLÍNICA DE EPILEPSIA QUE PADECEN

	Frecuencia	Porcentaje
Crisis focal sin alteración del nivel de conciencia	ausencia	5
		15,6
	presencia	27
	84,4	
	Total	32
		100,0
Crisis focal con alteración del nivel de conciencia	ausencia	15
		36,6
	presencia	26
	63,4	
	Total	41
		100,0
Crisis focal con convulsiones tónico-clónicas.	ausencia	6
		16,2
	presencia	31
	83,8	
	Total	37
		100,0

En la tabla anterior (2), se muestra el porcentaje de los pacientes en los que el EEG no localiza actividad intercrítica y en los que si localiza dicha actividad.

El porcentaje mas elevado de pacientes en el que el EEG, no se localiza actividad intercrítica es en los que tiene crisis focales con alteración del nivel de conciencia.

El EEG no muestra actividad paroxística:

En el 15,6%. de las crisis focales sin alteración del nivel de conciencia

En el 36,6%.de las crisis focales con alteración del nivel de conciencia

En el 16,2%. de las crisis focales con convulsiones generalizadas tónico-clónicas.

El EEG muestra actividad paroxística:

En el 84,4%. de las crisis focales sin alteración del nivel de conciencia

En el 63,4%. de las crisis focales con alteración del nivel de conciencia

En el 83,8 %. de las crisis focales con convulsiones generalizadas tónico-clónicas

RESULTADOS OBTENIDOS SEGÚN EL TIPO DE CRISIS

a) Crisis focales sin alteración del nivel de conciencia

1º) Localización de la actividad intercrítica en el EEG:

La localización mas frecuente de la afectación focal que se observa en el EEG, de los pacientes con crisis focales sin alteración del nivel de conciencia es en la región temporal izquierda con un 40,6 %..

En el 15,6 % de los pacientes con este tipo de crisis, no se observo ninguna anomalía en EEG.

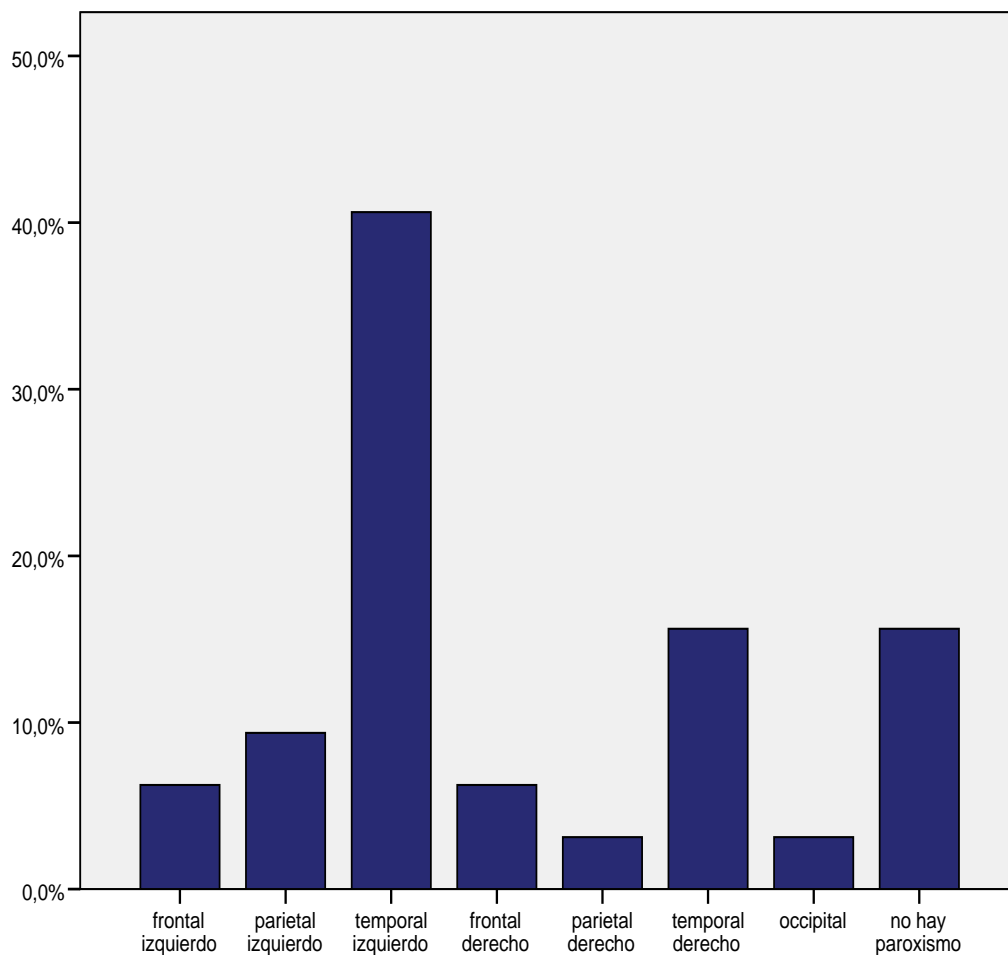


GRÁFICO 2.- LOCALIZACIÓN DE LOS PAROXISMOS EN EL EEG DE LOS PACIENTES CON CRISIS FOCALES SIN ALTERACIÓN DEL NIVEL DE CONCIENCIA

TABLA 3.- LOCALIZACIÓN DE DIPOLOS MEDIANTE LA MEG, EN LOS PACIENTES CON CRISIS FOCALES SIN ALTERACIÓN DEL NIVEL DE CONCIENCIA

	Frecuencia	Porcentaje
frontal anteromedial izquierdo	1	3,1
frontal anterolateral izquierdo	1	3,1
<u>temporal anteromedial izquierdo</u>	<u>11</u>	<u>34,4</u>
temporal anterolateral izquierdo	1	3,1
temporal posteromedial izquierdo	2	6,3
temporal posterolateral izquierdo	2	6,3
frontal anteromedial derecho	1	3,1
frontal anterolateral derecho	2	6,3
frontal posteromedial derecho	1	3,1
temporal anteromedial derecho	1	3,1
temporal anterolateral derecho	1	3,1
temporal posteromedial derecho	1	3,1
temporal posterolateral derecho	1	3,1
parietal izquierdo	4	12,5
occipital derecho	1	3,1
temporal derecho hipocampo	1	3,1
Total	32	100,0

Los dipolos en los pacientes con crisis focales sin alteración del nivel de conciencia están situados en la región antero-medial del hemisferio izquierdo en el 34,4% de los casos. En el resto de los pacientes de la muestra no tiene una localización precisa, estando distribuidos de forma difusa por las distintas áreas cerebrales.

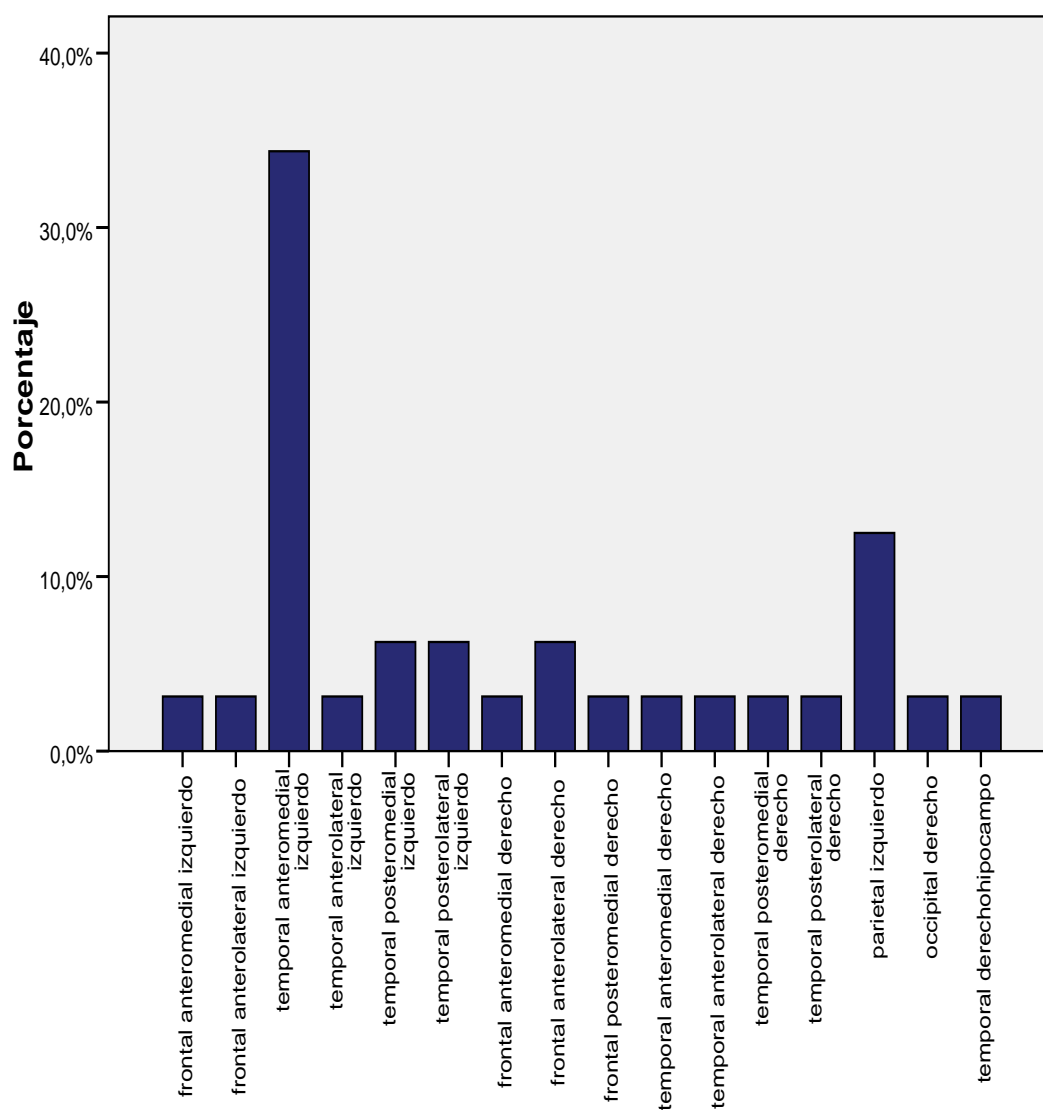


GRÁFICO 3. LOCALIZACIÓN DE LOS DIPOLOS MEDIANTE LA MEG, EN LOS PACIENTES CON CRISIS FOCALES SIN ALTERACIÓN DEL NIVEL DE CONCIENCIA.

b) Crisis focales con alteración del nivel de conciencia

La actividad intercrítica en el EEG de los pacientes con crisis focales con alteración del nivel de conciencia esta localizada en el 36,6% en el lóbulo temporal izquierdo. Sin embargo hay que destacar que en el 34,1% de los pacientes con este tipo crisis no mostraban alteraciones en el EEG.

TABLA 4.-LOCALIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD INTERCRÍTICA EN EL EEG EN LOS PACIENTES CON CRISIS FOCALES CON ALTERACIÓN DEL NIVEL DE CONCIENCIA

	Frecuencia	Porcentaje
frontal izquierdo	3	7,3
parietal izquierdo	2	4,9
<u>temporal izquierdo</u>	<u>13</u>	<u>31,7</u>
descargas generalizadas	2	4,9
frontal derecha	1	2,4
temporal derecho	3	7,3
<u>no hay paroxismo</u>	<u>15</u>	<u>36,6</u>
fronto-temporal izq	1	2,4
fronto-temporales de predominio izq	1	2,4
fronto-temporal de predominio derecho	1	2,4
Total	41	100,0

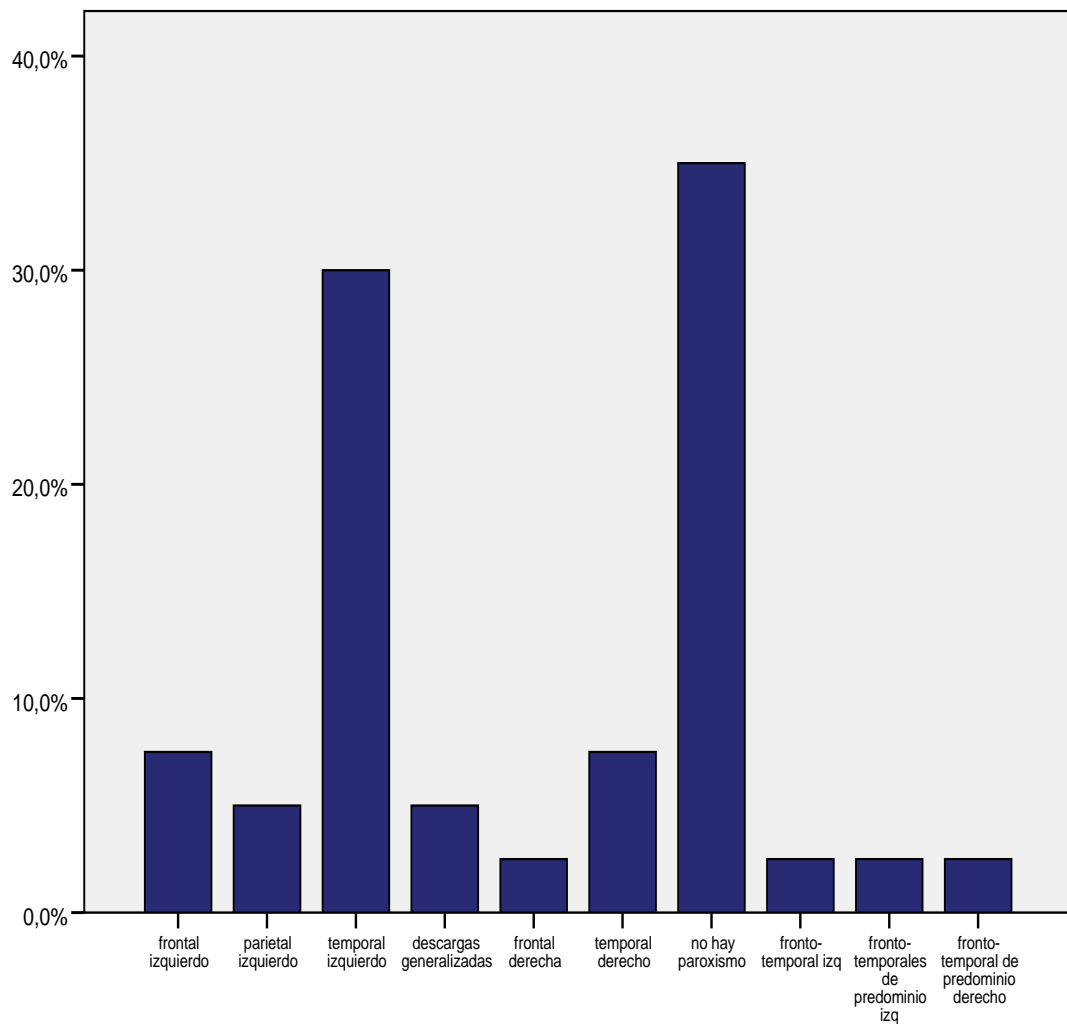


GRAFICO 4 LOCALIZACIÓN DE LOS PAROXISMOS EN EL EEG DE LOS PACIENTES CON CRISIS FOCALES CON ALTERACIÓN DEL NIVEL DE CONCIENCIA

TABLA 5- LOCALIZACIÓN DE DIPOLOS MEDIANTE LA MEG, EN LOS PACIENTES CON CRISIS FOCALES CON ALTERACIÓN DEL NIVEL DE CONCIENCIA

	Frecuencia	Porcentaje
<u>frontal anteromedial izqdo</u>	<u>5</u>	<u>12,2</u>
frontal anterolateral izqdo	1	2,4
<u>temporal anteromedial izqdo</u>	<u>7</u>	<u>17,1</u>
<u>temporal anterolateral izqdo</u>	<u>6</u>	<u>14,6</u>
temporal posteromedial izqdo	3	7,3
temporal posterolateral izqdo	1	2,4
frontal anteromedial derecho	3	7,3
frontal posteromedial derecho	1	2,4
frontal posterolateral derecho	1	2,4
temporal anteromedial derecho	3	7,3
temporal anterolateral derecho	1	2,4
temporal posteromedial derecho	1	2,4
parietal izquierdo	1	2,4
parietal derecho	1	2,4
temporal izq hipocampo	4	9,8
temporal der hipocampo	2	4,9
Total	41	100,0

La localización de los dipolos en los pacientes con crisis focales con alteración del nivel de conciencia está en 31,7% de los casos en el lóbulo temporal izquierdo, de estos en el 17,1% en la región antero-medial y en el 14,6% en la región antero-lateral.

En el 12,2% están localizados en la región antero-medial del lóbulo frontal izquierdo. En el resto de los pacientes la localización de los dipolos es muy dispersa

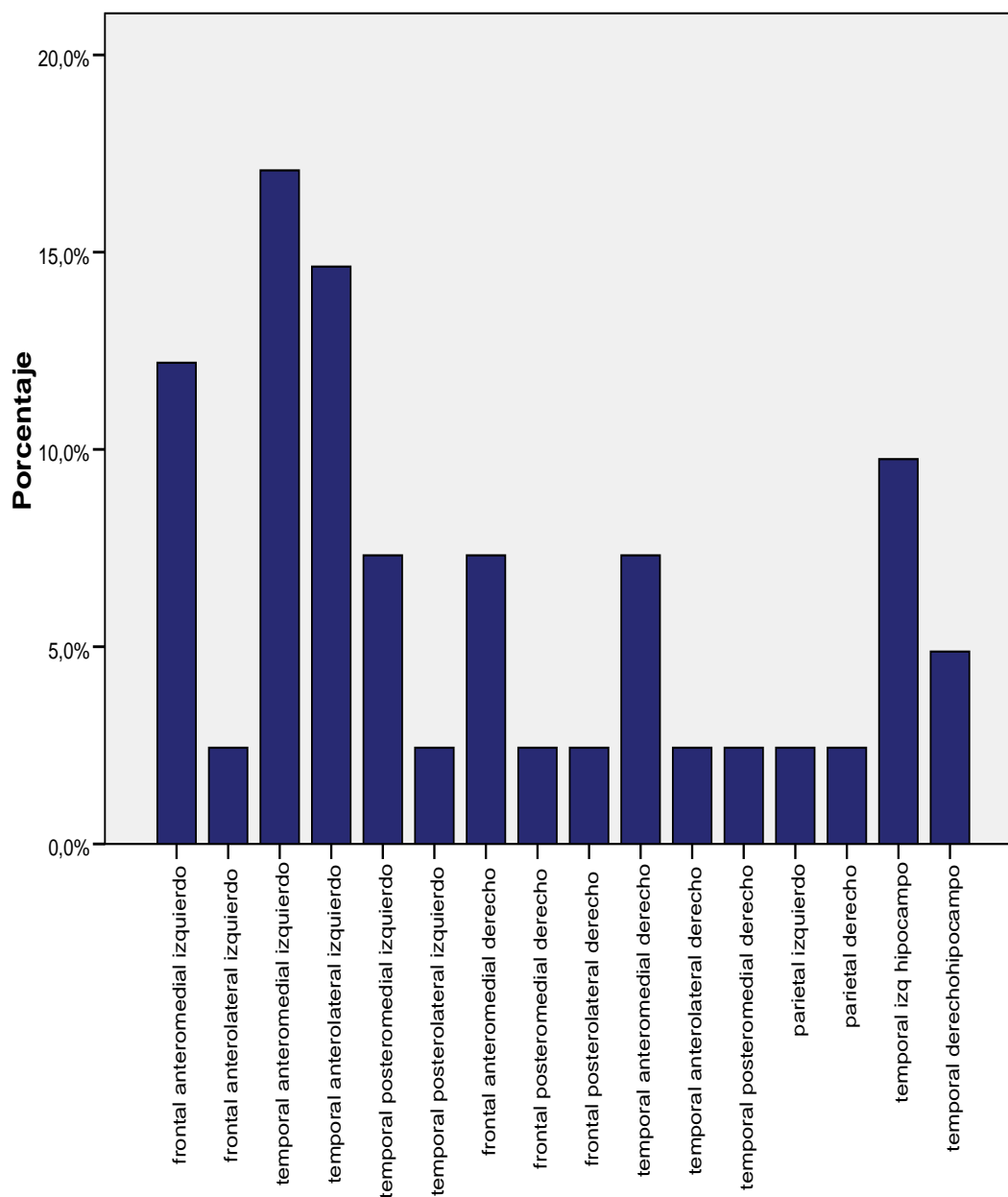


GRÁFICO5.- LOCALIZACIÓN DE DIPOLOS MEDIANTE LA MEG, EN LAS CRISIS FOCALES CON ALTERACIÓN DEL NIVEL DE CONCIENCIA

c) Crisis focales con convulsiones generalizadas tónico-clónicas:

El E.E.G. de los pacientes con crisis focales con convulsiones generalizadas tónico clónicas, el 16,2 % no muestra actividad intercrítica generalizada.

En la M.E.G. los dipolos correspondientes a la actividad intercrítica de todos los pacientes con crisis focales con convulsiones generalizadas tónico clónicas, el 83,8 % están localizados en lóbulo frontal. Y el 59,5% % en lóbulo frontal izquierdo, en el 24,3% en el lóbulo frontal derecho y en el 16,2%.en otras localizaciones distintas al lóbulo frontal.

Tabla 6.- Localización de los dipolos mediante la MEG, en los pacientes crisis focales con convulsiones generalizadas tónico clónicas:

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	frontal anteromedial izquierdo	19	51,4	51,4	51,4
	frontal anterolateral izquierdo	3	8,1	8,1	59,5
	temporal anteromedial izquierdo	2	5,4	5,4	64,9
	frontal anteromedial derecho	7	18,9	18,9	83,8
	frontal anterolateral derecho	1	2,7	2,7	86,5
	frontal posteromedial derecho	1	2,7	2,7	89,2
	temporal anteromedial derecho	1	2,7	2,7	91,9
	temporal posteromedial derecho	1	2,7	2,7	94,6
	parietal derecho	1	2,7	2,7	97,3
	occipital izquierdo	1	2,7	2,7	100,0
	Total	37	100,0	100,0	

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Frontal izquierdo	22	59,5	59,5	59,5
	Frontal derecho	9	24,3	24,3	83,8
	Otras localizaciones	6	16,2	16,2	100,0
	Total	37	100,0	100,0	

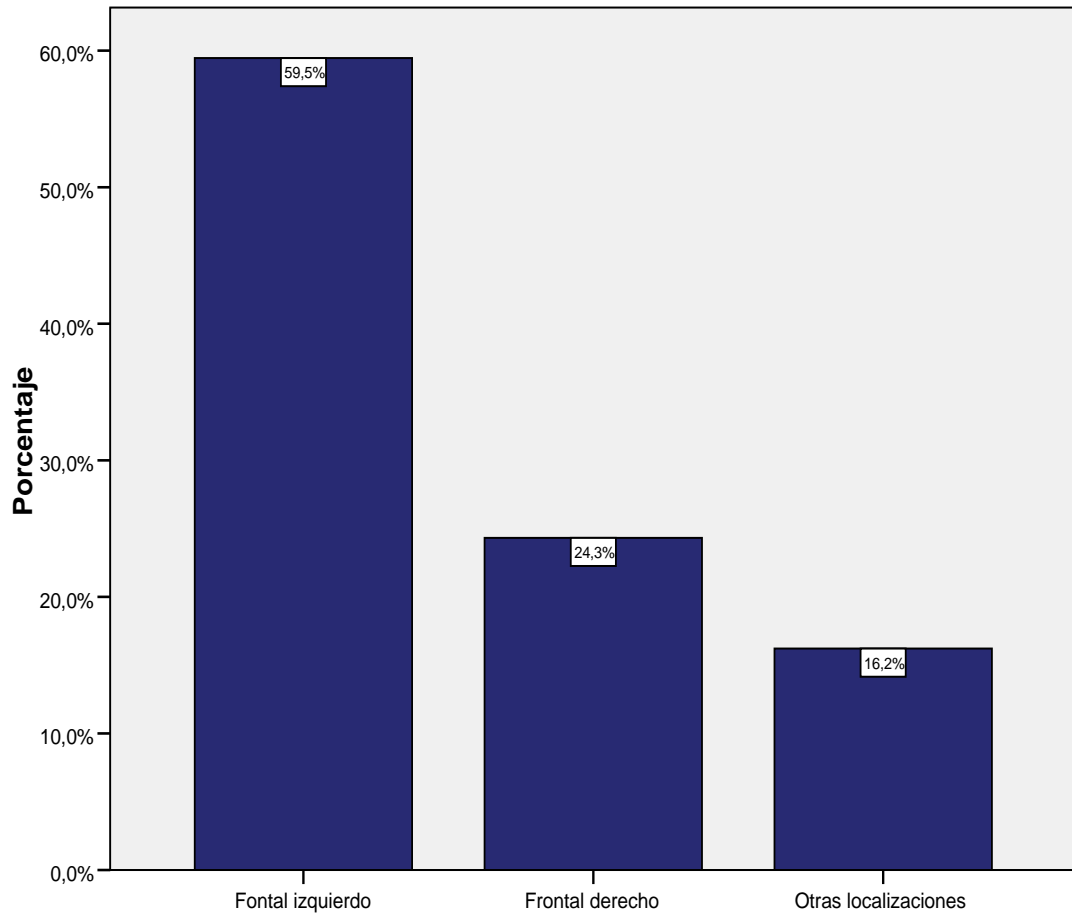


GRÁFICO 6. LOCALIZACIÓN DE LOS DIPOLOS MEDIANTE LA MEG, EN LAS DISTINTAS ÁREAS CEREBRALES EN LOS PACIENTES CON CRISIS FOCALES CON CONVULSIONES GENERALIZADAS TÓNICO CLÓNICAS:

TIPO DE LESIÓN NEUROLÓGICA EN LOS PACIENTES DE LA MUESTRA

El 55,5% de los pacientes de la muestra no presentaban ningún tipo de lesión diagnosticada por R.M. En el 45,5% restante, si presentaban lesión en la R.M. La lesión más frecuente era la esclerosis mesial observándose en el 10,9%, seguida de los tumores, siendo los más frecuentes los cavernomas, presentes en el 9,1% de los pacientes

Estos dos tipos de lesión, son los que con mayor frecuencia dan origen a la forma de epilepsia focal con alteración del nivel de conciencia.

TABLA 7.- TIPOS DE LESIÓN NEUROLÓGICA DIAGNOSTICA POR R.M.

	Frecuencia	Porcentaje
no lesión	61	<u>55,5</u>
trastorno migración	7	6,4
Gliosis	3	2,7
<u>esclerosis mesial</u>	12	<u>10,9</u>
Tumor	10	9,1
otras lesiones	17	15,5
Total	110	100,0

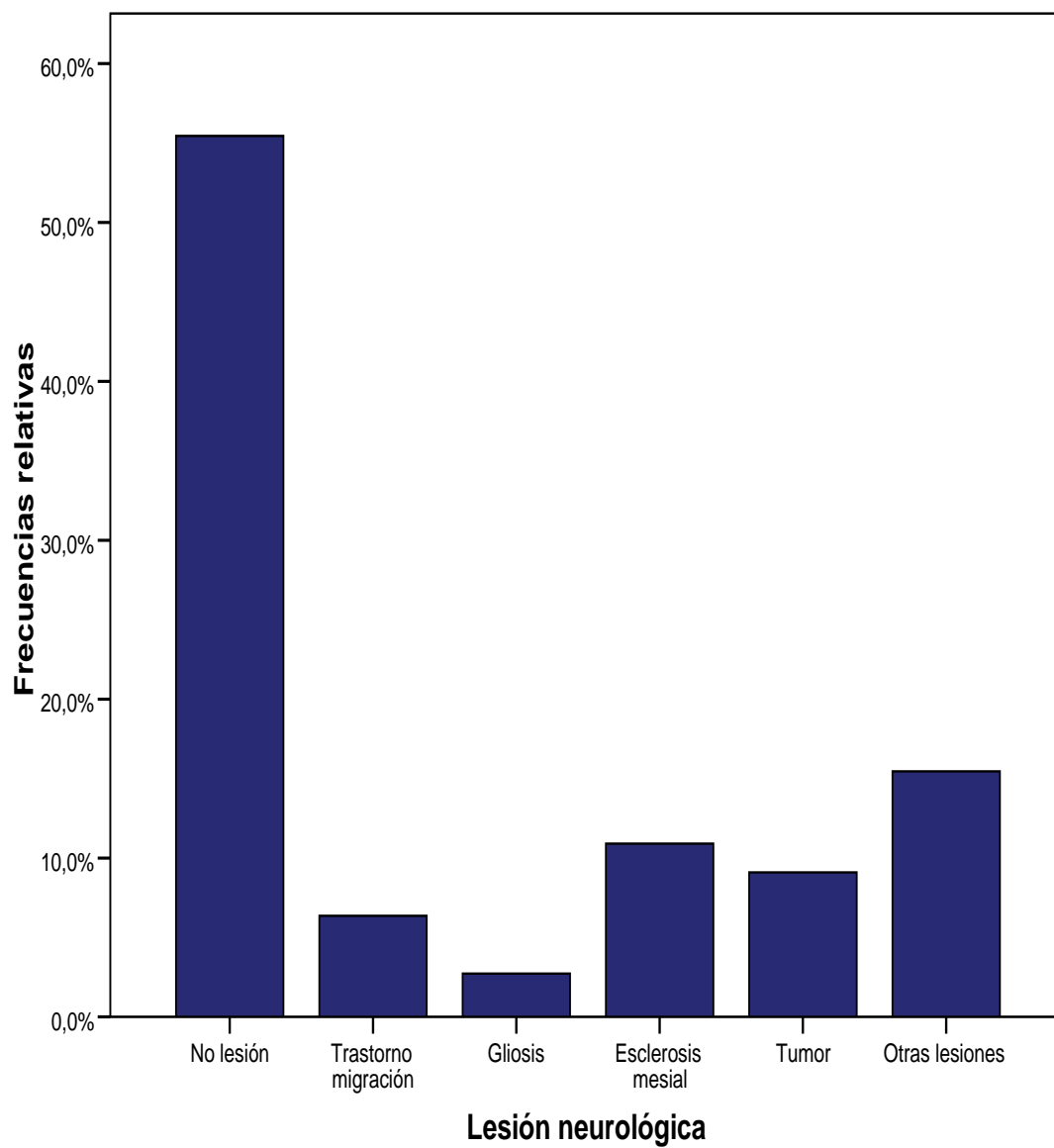


GRÁFICO 7. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON LESIÓN NEUROLÓGICA DIAGNOSTICADA MEDIANTE RM

La causa más frecuente de la epilepsia en todas en las tres formas clínicas es la de etiología desconocida, siendo ésta, la causa mas frecuente en las crisis focales con convulsiones generalizadas tónico-clónicas .

La segunda causa más frecuente es:

- En las crisis focales sin alteración del nivel de conciencia, son los tumores.
- En las crisis focales con alteración del nivel de conciencia es la esclerosis mesial.
- En las crisis focales con convulsiones generalizadas tónico-clónicas, son los trastornos de la migración.

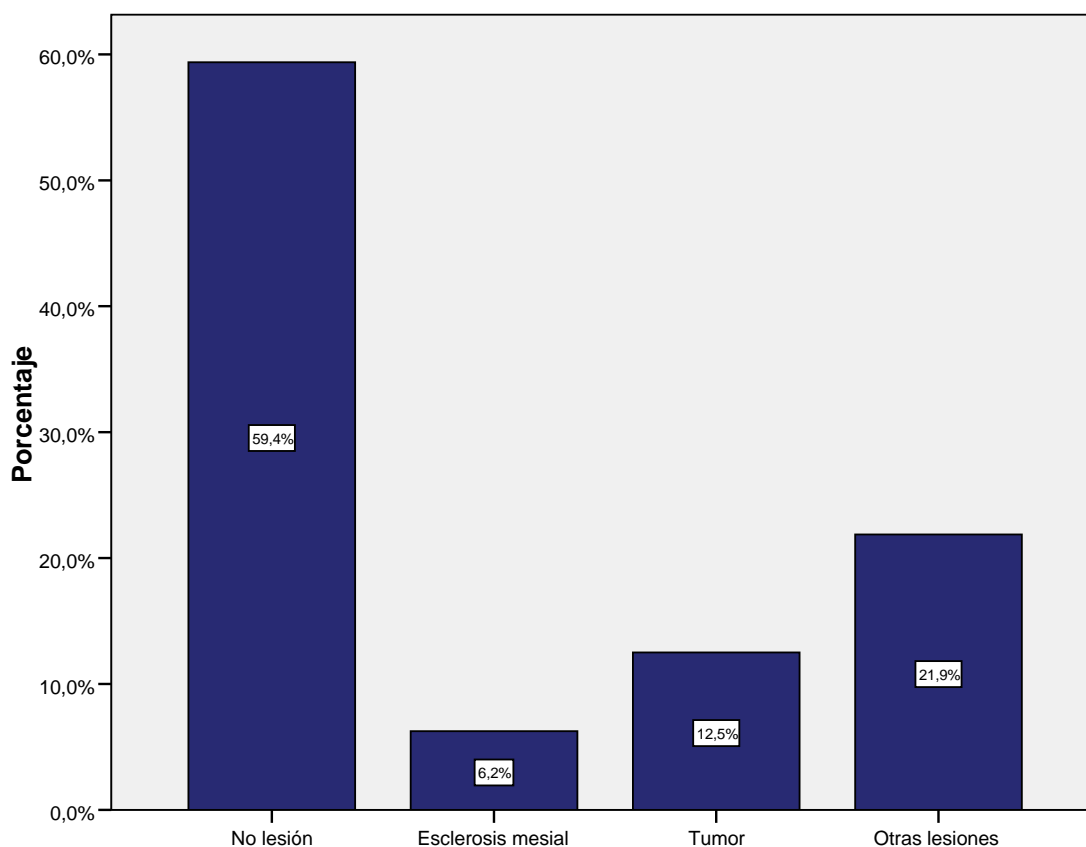


GRÁFICO 8. LA LESIÓN MAS FRECUENTE EN LAS CRÍISIS FOCALES SIN ALTERACIÓN DEL NIVEL DE CONCIENCIA ES EL TUMOR

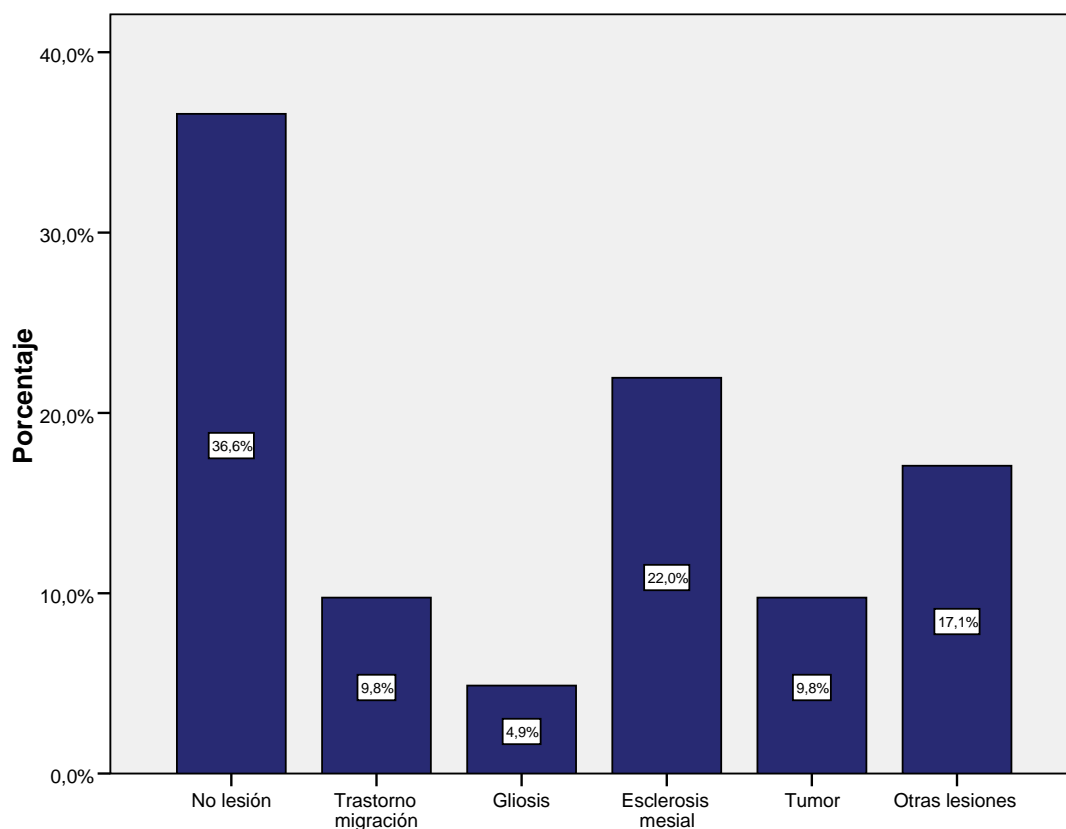


GRÁFICO 9. LA LESIÓN MAS FRECUENTE EN LAS CRISIS FOCALES CON ALTERACIÓN DEL NIVEL DE CONCIENCIA ES LA ESCLEROSIS MESIAL

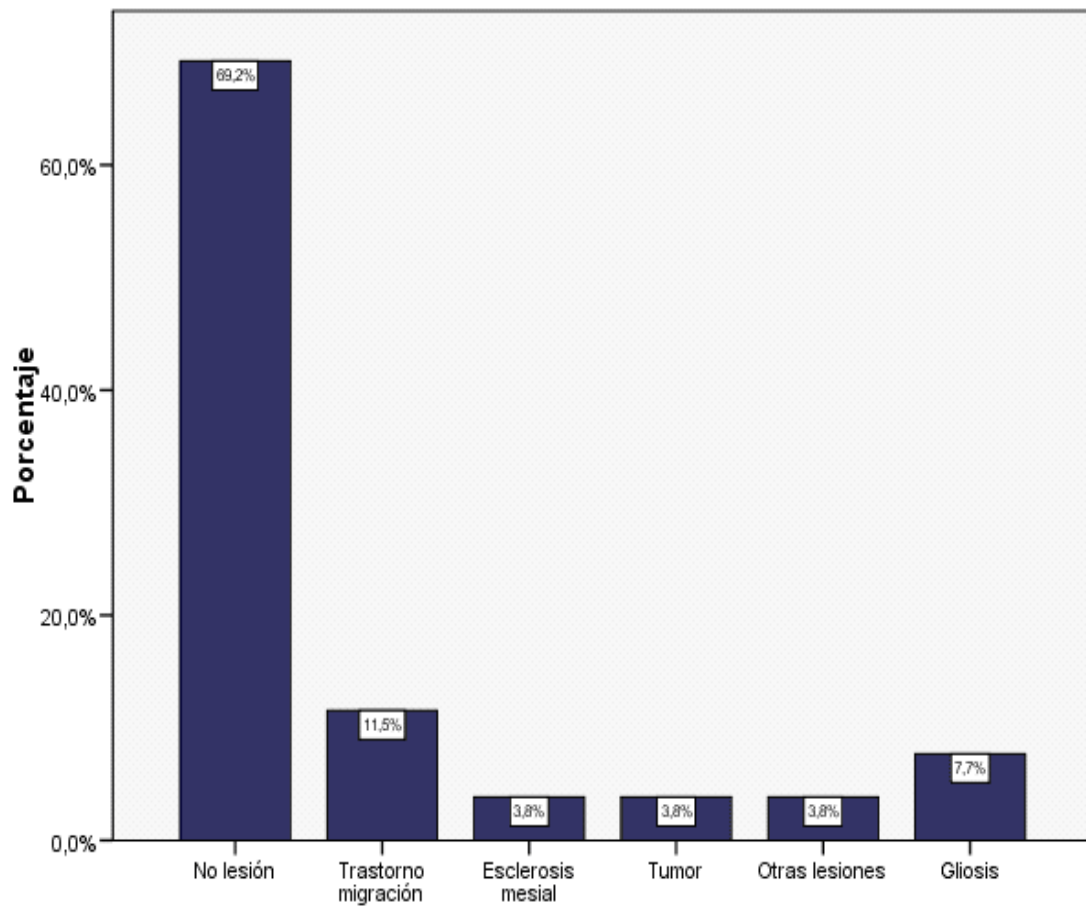


GRÁFICO 10. LA LESIÓN MAS FRECUENTE EN LAS CRÍISIS FOCALES CON CONVULSIONES GENERALIZADAS TÓNICO-CLÓNICAS SON LOS TRASTORNOS DE LA MIGRACIÓN

PACIENTES CON ESCLEROSIS MESIAL

En la muestra de nuestro estudio tenemos 12 pacientes con este tipo de lesión neurológica. El diagnóstico se ha establecido por R.M. De los cuales en el 16,7% el EEG no mostraban actividad paroxística interictal.

En la esclerosis mesial, la localización más frecuente de la actividad intercrítica en el E.E.G. de está localizada en el lóbulo temporal izquierdo (58,3%).

TABLA 8- LOCALIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD INTERCRÍTICA EN EL EEG EN LA ESCLEROSIS MESIAL

	Frecuencia	Porcentaje
temporal izquierdo	7	58,3
temporal derecho	3	25,0
no hay paroxismo	2	16,7
Total	12	100,0

TABLA 9.- LOCALIZACIÓN DE LOS DIPOLOS MEDIANTE LA MEG, EN LOS PACIENTES DE LA MUESTRA DIAGNOSTICADOS DE ESCLEROSIS MESIAL

		localización de dipolos			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	temporal anteromedial izquierdo	4	33,3	33,3	33,3
	temporal anterolateral izquierdo	1	8,3	8,3	41,7
	temporal posteromedial izquierdo	1	8,3	8,3	50,0
	temporal anteromedial derecho	1	8,3	8,3	58,3
	temporal izq hipocampo	3	25,0	25,0	83,3
	temporal derechohipocampo	2	16,7	16,7	100,0
	Total	12	100,0	100,0	

La localización de los dipolos correspondientes a dicha actividad interictal más frecuente es la región antero-medial del lóbulo temporal izquierdo.

La MEG consigue localizar el origen de los dipolos a nivel del hipocampo en el 41,7 % de los pacientes de la muestra, en el 25% los localiza en el hipocampo izquierdo y en el 16,7% en el hipocampo derecho.

DISCUSIÓN

Los dos métodos de diagnóstico en la epilepsia, la MEG y el EEG, tienen su origen en la detección de la actividad cerebral producida por las dendritas de las neuronas piramidales de la corteza, sin embargo, el mecanismo de detección de esta actividad es distinto en uno u otro método. ⁽¹⁰²⁾

La actividad magnética, producida por las dendritas de las células piramidales, da origen a unas corrientes intracelulares que son captadas por el magnetómetro dando origen a la señal MEG. La localización de esta actividad se registra mejor cuando el origen está situado en los surcos y es paralela a la superficie de la corteza cerebral, que cuando tiene un origen situado en la convexidad de la corteza, debido a la disposición anatómica de las neuronas piramidales en la corteza cerebral. ⁽¹⁰²⁾⁻⁽¹⁰³⁾. Cuando la localización de la actividad intercrítica está situada de forma perpendicular a la superficie cortical o en el fondo de un surco la captación de dicha actividad es más deficitaria. ^{(104) (105)}

La señal E.E.G., como hemos visto anteriormente, tiene su origen en las corrientes secundarias o de volumen originadas por los potenciales postsinápticos excitatorios de las dendritas de las neuronas piramidales. Estas corrientes van a tener una proyección tangencial y radial. ⁽⁵⁸⁾⁻⁽⁵⁹⁾

La proyección de las corrientes en la MEG es únicamente tangencial, pero la MEG tiene una gran ventaja sobre el EEG, ya que en la proyección de los campos magnéticos hacia el exterior de la corteza no existe distorsión al atravesar los tejidos cerebrales ni el cráneo, puesto que la MEG no está influida por la resistencia eléctrica de los distintos tejidos. Por este motivo, el modelo para obtener el origen de las fuentes en la MEG es más simple al considerar la corteza cerebral del paciente como un dipolo único. A diferencia del modelo multicompartimental que se utiliza en el E.E.G. para la obtención de fuentes. ⁽¹⁰⁶⁾

Con respecto a los resultados obtenidos en nuestro estudio, como hemos visto en la primera tabla, hay un 23,6 % de pacientes en los cuales el EEG es normal. Este porcentaje es similar a los referidos por Kanerner⁽¹⁰⁷⁾ en el capítulo dedicado al EEG en los síndromes epilépticos del adulto del Manual de Electroencefalografía, donde hace referencia al

trabajo realizado en el año 2000 por Risinger y cols. en el que observaron que solamente se registra una actividad intercrítica mediante el registro EEG en un 30 a un 50 % de los trazados de los pacientes epilépticos.

Este porcentaje depende del lugar donde está situada la zona epiletógena. Si ésta, se localiza a nivel fronto-medial u orbito-frontal el porcentaje de registros EEG normales se eleva a un 70%. Si la zona epiletógena se localiza en áreas temporales, el EEG detecta dicha actividad en el 60% de los casos. Datos similares ya fueron obtenidos en trabajos clásicos realizados por autores como Cascino⁽¹⁰⁸⁾, Walczak, ⁽¹⁰⁹⁾ y más recientemente por autores como, Wheless⁽¹¹⁰⁾, Stefan⁽¹¹¹⁾ y Paulini⁽¹¹²⁾.

En el trabajo que realizó Knake⁽⁹²⁾ en el año 2006, donde evaluó un total de 70 pacientes candidatos a la cirugía de la epilepsia, observó que un tercio de los pacientes de la muestra tenía un EEG normal, datos que concuerdan con nuestro estudio.

Datos similares fueron obtenidos por Funke⁽¹¹³⁾ que afirmó que en los casos en que el Vídeo EEG, no localizaba la actividad intercrítica, la MEG si la localizaba en el 58-72% de los casos. Este bajo porcentaje de pacientes, en los que aproximadamente un tercio mostraba un trazado de EEG normal sin signos de actividad interictal, se debe a varios factores. Uno de los factores es el tamaño del área, siendo necesaria una zona de actividad mayor de 6 cm². Sin embargo para el registro MEG, esta área no necesita ser tan amplia, ya que con una superficie de unos 3 cm² es suficiente. La necesidad de precisar una superficie más amplia se debe a la resistencia de las estructuras cerebrales que se interponen entre la fuente, origen de la actividad intercrítica y los electrodos situados en la superficie del cuero cabelludo ⁽¹⁰⁹⁾.

Para la detección de la actividad intercrítica a nivel de estructuras basales del lóbulo temporal, la MEG necesita una superficie mayor, debido a la proyección tangencial de los dipolos, y posiblemente a la disposición anatómica del hipocampo, que puede causar una atenuación de los campos magnéticos ⁽¹¹⁴⁾.

En el año 2009, Papadelis ⁽¹¹⁵⁾ y sus colaboradores realizaron un trabajo en el que observaron, al analizar la actividad de alta frecuencia (200 Hz) mediante la MEG, que la actividad intercrítica detectada tenía un error de unos 2 mm a nivel cortical y de unos 5 mm a nivel subcortical.

Otro factor que influye en la detección de la actividad interictal es la orientación y proyección de los dipolos. La MEG detecta mejor los dipolos tangenciales que los radiales. La actividad originada en la pared de los surcos corticales genera los dipolos con una orientación tangencial. En el EEG esta proyección dificulta su registro en la superficie ⁽¹¹⁶⁾.

Nosotros hemos observado, que en nuestra muestra hay un índice de menor normalidad en los registros EEG que en los obtenidos por otros autores, posiblemente debido a que nosotros hemos realizado los registros con un número mayor de electrodos, que otros autores como Knake⁽⁹²⁾ y Paulini ⁽¹¹²⁾. Este hecho está de acuerdo con Rodin⁽¹¹⁷⁾, que al realizar el registro con el sistema 10-10, en vez con el sistema internacional 10-20, obtiene una mayor concordancia con los hallazgos de la MEG, al detectar con mayor facilidad la actividad intercrítica por parte del EEG.

El número de pacientes con actividad intercrítica en el EEG es menor en las formas clínicas de epilepsia focal sin alteración del nivel de conciencia y en las crisis focales con convulsiones generalizadas tónico-clónicas, que en las crisis focales con alteración del nivel de conciencia.

El EEG, en nuestro estudio, es normal en el:

- 15,5 % de las crisis focales sin alteración del nivel de conciencia,
- 36,6 % de las crisis focales con alteración del nivel de conciencia
- 16,2 % de las crisis focales con convulsiones generalizadas tónico-clónicas.

En las crisis focales con alteración del nivel de conciencia, el número de registros normales es mayor que en las otras formas de epilepsia. Como hemos visto anteriormente, este dato es similar a los obtenidos en otros estudios. Este mayor porcentaje de normalidad en esta forma de epilepsia, puede deberse a que el origen de la actividad focal está localizada en estructuras profundas, y como hemos visto anteriormente, los dipolos del campo eléctrico tienen una orientación tangencial y son más difíciles de ser localizados en la superficie.

Una de las causas por las que la localización de la actividad intercrítica es detectada mejor por la MEG que por el EEG, incluso a nivel de áreas profundas, se debe a la disposición de los dipolos en su proyección espacial.

Ebersole ⁽⁴⁷⁾ y cols. describieron tres tipos de patrones dipolares en función de la orientación, existiendo una correlación entre la orientación y el origen de las fuentes. Dicha orientación nos ayuda a distinguir entre la epilepsia del lóbulo temporal, ya sea el origen a nivel de estructuras profundas “mesial”, o neocortical o temporal lateral.

La localización antero-lateral de los dipolos obtenidos con la MEG, con orientación horizontal y dirección antero-posterior, se correlaciona con un origen localizado en estructuras profundas “mesiales” del lóbulo temporal. El EEG en este tipo de pacientes, prácticamente no es capaz de localizar dicha actividad. Otro patrón, el antero-vertical-temporal que se correlaciona con un origen temporal anterior. El tercer patrón, es el vertical posterior temporal se relaciona con un origen temporo-lateral, que es el que mejor detecta la MEG.

Autores como Baumgartner⁽¹¹⁸⁾ encontraron unos patrones similares a los descritos por Ebersole⁽⁴⁷⁾ en función de la orientación del dipolo. Pataraiia⁽¹¹⁹⁾ resaltó la importancia de la localización de los dipolos en la epilepsia temporal, observando que si la orientación del dipolo es antero-medial y vertical, la actividad epileptiforme estaba localizada en estructuras basales y mediales del lóbulo temporal. Si la orientación es horizontal, dicha actividad tiene su origen en la región neocortical o lateral. Salayev ⁽¹⁰⁵⁾, hace también referencia a la importancia que tiene la orientación del dipolo a la hora de localizar su origen en estructuras profundas. Estos autores observaron que la MEG detectaba mejor las

descargas interictales originadas en la neocorteza, que las originadas en estructuras basales temporales.

Santiuste⁽¹²⁰⁾ y cols. afirmaron que aunque la MEG tiene una mayor capacidad de localización de la actividad intercrítica a nivel cortical, a nivel de estructuras profundas, esta capacidad es menor debido a que la actividad que se detecta tiene una menor amplitud.

En nuestro estudio, al correlacionar los registros EEG con la localización de los dipolos obtenidos mediante el estudio MEG (que es uno de los criterios de inclusión de la muestra el que todos los pacientes seleccionados tuvieran presente la localización de los dipolos), observamos que el EEG localiza la actividad intercrítica en un 63,4% de los pacientes de la muestra, frente al 100% de los registros efectuados con la MEG. Según estos datos obtenidos, observamos, que la MEG tiene una mayor capacidad de localización de las fuentes que van a dar origen a las descargas convulsivas. Estos hallazgos son similares a los obtenidos por autores como Ko ⁽¹²¹⁾, Rodin ⁽¹¹⁷⁾, Knake ⁽⁹²⁾ , Paulini ⁽¹¹²⁾ .

En una revisión realizada por Stefan ⁽¹²²⁾ sobre la "sensibilidad" de la MEG en la localización de las fuentes en una muestra de 455 pacientes, esta sensibilidad era del 70% para la epilepsia temporal y del 89% para la de origen extratemporal. Paulini y cols encontraron datos similares ⁽¹¹²⁾ en la epilepsia del lóbulo temporal, y Ossenkopk⁽¹²³⁾ y cols. , en el año 2007, en la epilepsia del lóbulo frontal.

Con respecto a la epilepsia focal con alteración del nivel de conciencia, es conocido por todos los autores la capacidad de localización de la actividad intercrítica mediante la MEG. Esta capacidad es menor en esta forma de epilepsia que en las epilepsias focales sin alteración del nivel de conciencia⁽¹²¹⁾ ⁽¹²⁴⁾. Esto se debe al componente tangencial registrado en los surcos cerebrales, en comparación con la actividad detectada en la convexidad, debido a que la mayoría de las crisis parciales complejas tienen un origen en la profundidad de las estructuras basales del lóbulo temporal. Como hemos visto anteriormente, la capacidad de localización del campo magnético disminuye de forma proporcional al cuadrado de la distancia.

No obstante, en algunos casos, se ha llegado a localizar dicha actividad en estructuras tan profundas, como es el caso de las estructuras basales del lóbulo temporal. Esto se ha comprobado al correlacionar la imagen de la R.M. en pacientes con esclerosis mesial con los dipolos obtenidos con la MEG al situar los dipolos en la RM sobre las áreas que corresponden al “hipocampo”, detectando en cinco casos de los doce de nuestra muestra en hipocampo.^{(124), (125)}. En nuestro estudio, de los doce de los pacientes con esclerosis mesial, se detectó ninguna actividad intercrítica sobre estas estructuras mediante el registro EEG. en diez de los pacientes

La incapacidad para localizar la actividad interictal mediante el EEG en estructuras profundas se debe a la disposición anatómica de las neuronas, las cuales originan un campo eléctrico cerrado. ⁽¹²⁶⁾

Otra diferencia con respecto a la capacidad de localización de la actividad interictal entre las dos pruebas diagnósticas es la precisión en determinar el punto origen de la fuente que va a desencadenar la actividad paroxística. En la MEG la localización del dipolo y la difusión de la actividad interictal es más precisa que en el EEG siendo ésta más difusa. ^{(127), (128)}. Es decir, la MEG tiene la capacidad de precisar el punto exacto donde se origina dicha actividad, localizándola en la cara medial o lateral, en función de la orientación de la corriente del dipolo ⁽¹⁰⁵⁾. La localización es tan precisa que puede llegar a localizar el origen de dicha fuente con un error de tan solo 2-3 mm, mientras que el EEG se limita a localizar dicha actividad de forma menos precisa. Registrando de más difusa sobre el área anterior o posterior de un determinado lóbulo.

En este estudio, demostramos la mayor capacidad que tiene la MEG sobre el E.E.G. para localizar la zona donde se origina la actividad intercrítica. Autores como Westmije⁽¹²⁹⁾ y Xiang⁽¹³⁰⁾⁻⁽¹³¹⁾ afirman que la capacidad de localización de la MEG aumenta si el estudio se realiza apoyándose en la R.M.

No obstante, la resolución de la MEG aumenta sobre todo, si utilizamos modelos de generadores complejos que no pueden ser descritos como un simple dipolo. Esta resolución es más exacta cuando se analiza la señal mediante un mapeo de las descargas

de interictales, como describió Tanaca ⁽¹³²⁾ en el año 2009 en pacientes con epilepsia de origen frontal.

En un trabajo realizado en el año 2009 por García Morales ⁽¹³³⁾ observó una mayor resolución de la MEG en la detección de la actividad intercrítica en la localización de fuentes, incluso en los casos en los que no se encontraba una lesión estructural en R.M. Para esta autora, esta técnica tiene gran importancia ya que ayuda de forma significativa a la planificación quirúrgica de los pacientes epilépticos.

Autores como Gavaret ⁽¹³⁴⁾, en el año (2008), realizaron un estudio comparativo mediante el EEG de alta resolución y la MEG en la evaluación prequirúrgica de los pacientes llegando a la misma conclusión, sobre todo cuando la exploración se realizaba en pacientes en los que no se había encontrado lesión estructural en la RM. Sin embargo, hay estudios en los que esta afirmación se cuestiona, ya que en ambos métodos diagnósticos (MEG / EEG) no se establece una ventaja clara de uno sobre el otro, sino que ambas técnicas diagnosticas se complementan^{(135),(136)} .

En el EEG de los pacientes con crisis focales con convulsiones generalizadas tónico-clónicas, la actividad intercrítica está constituida por descargas paroxísticas generalizadas sobre ambos hemisferios, con mayor amplitud en áreas frontales, sin inicio focal. En nuestra muestra, el 16,25 % de los pacientes mostraban este tipo de actividad. Este porcentaje coincide con el obtenido por otros autores, como Knake ⁽⁹²⁾.

En general, en este tipo de crisis no solamente no se localiza en el EEG el origen focal de la actividad intercrítica, sino que incluso el porcentaje de los EEG normales llega a ser de hasta un 30% de los registros ^{(92),(112)}. En estas crisis, en las que no hay lesión estructural objetivable por R.M, se ha demostrado que la MEG tiene una mayor capacidad para localizar la fuente de la actividad intercrítica que va a dar origen a las crisis focales con convulsiones generalizadas tónico-clónicas. Este hallazgo es muy importante a la hora de realizar la evaluación prequirúrgica del paciente. ⁽¹³⁷⁾ ⁽¹³⁸⁾. En un trabajo realizado por Hara⁽¹³⁷⁾ en el año 2007, este autor observó, mediante la MEG, que la actividad generalizada tónico-clónica que se registra en el EEG tiene un origen localizado “ FOCAL”

en una zona del lóbulo frontal, y que ésta actividad se propaga a la región frontal contralateral. ⁽¹³⁹⁾ Este hallazgo coincide con el obtenido en nuestro estudio, y nos parece de suma importancia en el tratamiento quirúrgico de la epilepsia.

En nuestro estudio, con una muestra de 37 pacientes con crisis focales con convulsiones generalizadas tónico-clónicas, el 83,8 % de estas crisis tienen un origen focal, que se localiza a nivel del el lóbulo frontal:

- el 59,5 % en la región antero-medial del lóbulo frontal izquierdo
- el 24,3 % en la región antero-medial del lóbulo frontal derecho
- el 16,2 % en varias regiones del lóbulo frontal.

Estos datos vienen a corroborar la teoría descrita por primera vez por Turkel y Jasper, (1952), y recogida en la nueva clasificación de la epilepsia ILAE 2009 ⁽³²⁾, en donde se afirma que las crisis focales con convulsiones generalizadas tónico-clónicas tienen un origen focal. Este hecho nos pone de manifiesto que las crisis generalizadas tónico-clónicas serían crisis focalizadas en un hemisferio que se generalizarían por una propagación de la actividad epileptiforme a través de circuitos neuronales situados en la mayoría de los casos en la cara medial del lóbulo frontal, propagándose rápidamente al otro hemisferio por una sincronía bilateral. Incluso esta activación “focal” localizada en estructuras corticales del lóbulo frontal está implicada en el origen de las descargas generalizadas de complejo punta-onda de las crisis de ausencia en niños. ⁽¹⁴⁰⁾

Sin embargo, existe un porcentaje menor en donde la localización es distinta al lóbulo frontal. En nuestro estudio este porcentaje se sitúa en el 16,2 % , siendo estos datos similares a los obtenidos por con autores como Ko ⁽¹²¹⁾ .

Esta información es de suma importancia, no solamente para catalogar o clasificar las crisis epilépticas, como se refleja en la última clasificación de la ILAE del 2009⁽³²⁾, sino que incluso es útil para establecer un tratamiento, y es fundamental a la hora de planificar una posible intervención quirúrgica, ya que nos permite localizar la fuente de las descargas

interictales sin necesidad de emplear métodos cruentos como es la colocación de la manta de electrodos sobre la corteza cerebral. No obstante, autores como Aguirre ⁽⁹⁰⁾ en un estudio realizado en el año 2009, afirman que la MEG no puede sustituir a la Electrococtografía (ECoG). En este estudio comparativo, estos autores obtuvieron que la correlación obtenida en la detección de la actividad epileptógena registrada con la ECoG y la MEG era de:

- 90% a nivel fronto-orbital.
- 75% a nivel frontal y temporal lateral
- 25% a nivel de estructuras basales del lóbulo temporal

Estos datos nos demuestran que la MEG, a pesar de ser un método de diagnóstico útil, no puede sustituir a la electrocorticografía, sobre todo cuando el origen de las descargas está localizado a nivel de estructuras basales del lóbulo temporal.

Al estudiar la lesión neurológica de los pacientes de nuestra muestra, el 55,5% no tiene ningún tipo de lesión neurológica en la R.M. Este porcentaje coincide con el obtenido por otros autores como Knake ⁽⁹²⁾ que encontraron que en el 30 % de los pacientes sin lesión neurológica, el EEG no mostraba ninguna actividad intercrítica, al igual que Paulini ⁽¹¹²⁾ que, en un trabajo realizado en el año 2007, halló unos porcentajes similares.

La lesión neurológica que se presenta con mayor frecuencia en los pacientes de nuestra muestra es la de esclerosis mesial, observándose en el 10,7%, seguida de los tumores en un 9,1%, siendo los cavernomas los tumores mas frecuentes. Estos dos tipos de lesión son los que, con mayor frecuencia, dan origen a la forma de epilepsia focal con alteración del nivel de conciencia, que es la forma de epilepsia más rebelde al tratamiento farmacológico.

En nuestra muestra tenemos 12 casos con esclerosis mesial, diagnosticada mediante R.M. De estos casos, en el 16,7% el EEG no mostraba actividad paroxística interictal. En el 58,3% la actividad intercrítica estaba localizada en el lóbulo temporal izquierdo y el 25% restante en el lóbulo temporal derecho. En estos pacientes con esclerosis mesial, el registro MEG consigue localizar el origen de los dipolos a nivel del hipocampo en el 41,7 %, de los cuales en el 25% se localiza en el hipocampo izquierdo y en el 16,7% en el

hipocampo derecho. Autores como Salayev ⁽¹⁰⁵⁾, basándose en la trayectoria de los dipolos, localizan en la mayoría de los casos el origen de actividad interictal en estructuras basales del lóbulo temporal y en hipocampo.

En los 12 casos de nuestro estudio con esclerosis mesial, diagnosticada mediante R.M., la MEG detecta la actividad intercrítica en 6 casos a nivel del lóbulo temporal izquierdo, 1 caso en el lóbulo temporal derecho, 5 en hipocampo izquierdo y 1 en hipocampo derecho.

En estos mismos pacientes, con el EEG se detecta la actividad intercrítica en 10 pacientes. En 7 de ellos a nivel de la región temporal izquierda, con predominio en el área antero-medial y en 3 en la región temporal derecha. El EEG, no detecta actividad en hipocampo en ninguno de los pacientes de nuestra muestra. En 2 casos no localiza dicha actividad, estos datos confirman la mayor capacidad de la MEG en la detección de la actividad intercrítica e incluso es capaz de precisar zonas concretas

Sin embargo, hay autores que dudan de esta mayor capacidad de localización de la MEG sobre el EEG en el registro de actividad interictal en estructuras basales del lóbulo temporal, como es la región del hipocampo. Estudios realizados por autores como Pataraiia ⁽¹²⁰⁾ y Pauline ⁽¹¹²⁾ afirman que la localización de la actividad interictal mediante la MEG, no es muy precisa. Esta afirmación la basa en que al estar situadas dichas fuentes en estructuras basales del lóbulo temporal, es decir en áreas profundas, la MEG no las detecta de forma adecuada, debido a la disposición anatómica de las neuronas. Esta disposición anatómica da origen a un campo magnético tangencial, por lo que recomiendan el uso conjunto EEG/MEG para la valoración prequirúrgica del paciente.

CONCLUSIONES

1.-La capacidad de detección de la actividad interictal por la electroencefalografía es menor que la manifestada por la magnetoencefalografía, puesto que la electroencefalografía solamente es capaz de detectar el origen de la actividad paroxística en el 76,4% de los pacientes de este estudio.

2.- La magnetoencefalografía ha resultado ser más precisa que la electroencefalografía en la localización de la actividad intercrítica, en las todas las formas clínicas de epilepsia de nuestro estudio:

- 2.1.- La magnetoencefalografía detecta que el origen de la actividad intercrítica en los pacientes con crisis focales con convulsiones generalizadas tónico-clónicas. Se localiza en el 83,8 % en la cara medial del lóbulo frontal, de los cuales el 59,5% en el lóbulo frontal izquierdo, en el 24,3% en el derecho y en el 16,2% en otras localizaciones distintas al lóbulo frontal.
- 2.2.- La magnetoencefalografía detecta la actividad intercrítica localizada en estructuras profundas del lóbulo temporal en todos los pacientes de la muestra con crisis focales con alteración del nivel de conciencia. Por su parte, la electroencefalografía localiza dicha actividad solamente en el 63,4% de los casos.
- 2.3.- La magnetoencefalografía localiza el origen de la actividad intercrítica a nivel del hipocampo en el 43,4% de los pacientes con lesión en dicha zona y la electroencefalografía en ninguno de los casos.

3.- De todas las formas clínicas de epilepsia de los pacientes de la muestra, la electroencefalografía localiza mejor la actividad paroxística en las crisis focales sin alteración del nivel de conciencia, detentándola en el 84,4% de los pacientes. Y en segundo lugar las crisis focales con convulsiones generalizadas tónico-clónicas en el 83,8%.

4.- En nuestro estudio la forma clínica que con mayor frecuencia no presentan lesión orgánica, son las crisis focales con convulsiones generalizadas tónico-clónicas, en el 69,2% de los casos. Mientras que los pacientes con crisis focales, con alteración del nivel de conciencia, es la forma clínica de epilepsia que con mayor frecuencia presenta lesión orgánica, en el 62,5% de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rampp S, Stefan H Magnetoencephalography in presurgical epilepsy diagnosis. *Expert Rev Med Devices*. 2007 May;4(3):335-47.
2. García Albea Ristol E, García Albea Martín J., Historia de la Epilepsia. *Epilepsia* 2002, Capitulo 1 1-8
3. Allen Hauser W., John F. Annegers. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnessota. *Mayo Cln Proc* 1996; 71:576-86
4. Sancho J. Epidemiología, etiología, y clasificación de las crisis y síndromes epilépticos. 2001. XII Congreso de Epilepsia para residentes. Grupo de Epilepsia de la SEN 2001.
5. Martínez Bermejo, A. Principios básicos para el estudio epidemiológico en la epilepsia. *Rev de Neurología*; 2002;34 (6).
6. Kotsopoulos I, A, Van Merode T, Kessels FG, De Krom M C, et al .Systematic review and meta-analysis of incidente Studies of epileps y and Unprovoked seizures. *Epilepsia* 2002;43:1402-9
7. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe-a systematic review. *Eur J Neurol* 2005;12:245-53
8. Gómez -Alonso J, Giráldez BG, Epilepsia: una nueva definición para una vieja enfermedad. *Rev.Neurol* 2007;45:126-7
9. Ortiz P. Sancho. J Pronóstico de la epilepsia. *Rev del Grupo de Epilepsia de la SEN* 2009; 1(1): 3-9.
10. Mc Nelis AM, Dunn Dw, Johnson CS , Austin Jk, Perkins SM. Academic performance in children with new-onset seizures and asthma: a prospective study. *Epilepsy Behav* 2007;10:311-8.
11. Ibekwe R C, Ojinnaka NC, Iloeje SO. Factors influencing the academic performance of school children with epilepsy. *J Trop Pediatr* 2007; 53:338-43
12. Falip M, Artazcoz L. De la Peña P, Pérez-Sempere A, Codina M, Clinical Characteristics associated with psicosocial functioning hmong patients with Uncomplicated epilepsy in Spain. *Seizure* 2007;16:195-203.
13. GABA 2000. Centro de Investigación Bioestadística. Análisis de datos epidemiológicos de la epilepsia en España. Madrid CIBEST, 1994: 80

14. Palencia R. Prevalencia e incidencia de la epilepsia en la infancia. Rev Neurol 2000; 30 (Supl 1): S1-S4
15. Sánchez -Álvarez JC, Serrano- Castro P, Cañadillas-Hidalgo F. Epilepsia refractaria en el adulto. Rev Neurol 2002;35: 931-53
13. Herranz J L, Sellers G 1996, Análisis de datos epidemiológicos de la epilepsia en España. Estudio GABA 2000. Madri :CIBEST, 1996
14. Arroyo S, Brodie MJ, Avanzini G, Baumgartner C, Chiron C, Dulac O, et al. Is refractory epilepsy preventable? Epilepsia 2002; 43: 437-44
15. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy N Engl J Med. 2000 Feb 3;342(5):314-9.
16. Sánchez -Álvarez JC, Serrano- Castro P, Cañadillas-Hidalgo F. Epilepsia refractaria en el adulto. Rev Neurol 2002;35: 931-53.
17. Jones M W, Andermann F. Temporal lobe epilepsy surgery:definition of candidacy; Can J Neurol Sci, 2000;27 (Supl1): S11-S13.
- 20 Organización Mundial de la Salud. Diccionario de Epilepsia. Ginebra: Organización Mundial de la Salud;1973
21. Oller Daurella L, Oller Ferre-Vidal L Editor Codina Puiggros A Tratado de Neurología 1996 Editorial ELA Cap (46) 685-731
22. Armijo J.A., I de las Cuevas , Adín J Canales Iónicos y epilésia.Rev Neurol 2000;30 (Supl 1) S25-S 41.
23. Buño W. Principios eléctricos de las membranas de las células excitables Editores: Delgado J.M., Ferrus A. , Mora F.,Rubia FJ. Manual de Neurociencias 1998.Editorial Síntesis (4) 120-137
24. Armijo J.A., I de las Cuevas , Adín J Canales Iónicos y epilésia.Rev Neurol 2000;30 (Supl 1) S25-S 41.
25. Gayton A C , Hall J E. Tratado de Fisiología Médica. Editor Mc Gaw Hill 10 edición 2001.(4) 47-59 y (5) 61-77
26. Lerma J. Potencial de acción y sus bases iónicas .Editores: Delgado J.M., Ferrus A., Mora, Rubia FJ. Manual de Neurociencias 1998.Editorial Síntesis (5) 139-153

27. De Felipe J. Las células en candelabro y su posible implicación en la epilepsia. *Neurología*, 1999; 14 (supl3): 7-19.
28. Viteli C. Epileptogénesis 2002; *Epilepsia* (4) ; 47-52
29. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy .Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981,22:489-501.
30. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy .Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989, 30: 389-99
31. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy ILAE 2009 Strategic Planning Participants Strategic Planning Chair: Gary Mathern, UCLA
32. Berg AT, Berkovic S.F, Brodie M.J., Buchhalter J, Cross J.H., Van emde boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern G.W, Moshé S.L., Nordli D, Plouin P, Scheffer I.E Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ilae commission on classification and terminology, 2005-2009 *Epilepsia*. 2010 apr;51(4):676-85
33. Villanueva-Gómez F. Descripción vídeo- EEG en las crisis epilépticas *Rev Neurol* 2000; 30 (Supl 1): S4-S9.
34. Morales L.M., Bosch J.,Bender I.,García I.,Galán L. Evaluación videoelectroencefálica complementada con análisis espectral y de las fuentes generadoras del electroencefalograma en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal medial resistente a los fármacos.*RevNeurología*.2007;44(3): 139-145
35. Cosenza M.E., Nunes C.A., Gomes R.,Fantezia C.,Alves S.V. Motitorización prolongada por videoelectroencefalografía de pacientes con diagnostico ambulatorio de epilepsia del lóbulo temporal de difícil control: aplicación del modelo de lógica Fuzzy. *Rev Neurol*.2006;43(1)7-14
36. Cohen D, Edelsack EA, Zimmerman JE). Magnetocardiograms taken inside a shielded room with a superconducting point-contact magnetometer. *Appl Phys Lett*(1970)16: 278-280.

37. Cohen D, Cuffin B N. Demonstration of useful differences between magnetoencephalogram and electroencephalogram. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983;56:38-51
38. Cohen D. Magnetoencephalography: detection of the brain's electrical activity with a superconducting magnetometer. *Science* (1972). 175: 664-666.
39. Cohen D. Magnetoencephalography: evidence of magnetic fields produced by alpha rhythm currents. *Science* (1968)161: 784-786.
40. Garcia de Sola R., Hernando V., Pastor J., García E., De Felipe J. Alijarde M.T. et al. Epilepsia farmacoresistente del lóbulo temporal. Exploración con electrodos del foramen oval y resultados quirúrgicos. *Rev Neurología*. 2005;41(1):4-16
41. Niedermeyer E, Lopes da Silva F (1987). *Electroencephalography- basic principles, clinical applications and related fields*, ed 2. Baltimore, Urban and Schwarzenberg.
42. Ortiz P. Sancho. J Pronóstico de la epilepsia. *Rev del Grupo de Epilepsia de la SEN* 2009; 1(1): 3-9
43. Sarvas J. Basic mathematical and electromagnetic concepts of the biomagnetic inverse problem *Phys Med Biol*. 1987 Jan;32(1):11-22
44. Assaf BA, Karkar KM, Laxer KD, Garcia PA, Austin EJ, Barbaro NM, Aminoff MJ. Ictal magnetoencephalography in temporal and extratemporal lobe epilepsy *Epilepsia*. 2003 Oct;44(10):1320-7.
45. Bagshaw AP, Kobayashi E, Dubeau F, Pike GB MEG may become an important tool in efforts to further define the linguistic operations of specific regions within this language area. *Epilepsy Behav*. 2005 Mar;6(2):229-34
46. Colon AJ, Ossenblok P, Nieuwenhuis L, Stam KJ, Boon P. Use of Routine MEG in the Primary Diagnostic Process of Epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2009 Sep 11.
47. Ebersole JS Non-invasive localization of the epileptogenic focus by EEG dipole modeling. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1994;152:20-8
48. Braun C. Magnetoencephalography: a method for the study of brain function in neurosurgery *Z Med Phys*. 2007;17(4):280-7.(17)
49. Baule GM. Biomagnetic instrumentation of heart. *N Y State J Med*. 1967 Dec 1;67(23):3094-100

50. Cohen D, Edelsack EA, Zimmerman JE). Magnetocardiograms taken inside a shielded room with a superconducting point-contact magnetometer. *Appl Phys Lett*(1970)16: 278-280.
51. Cohen D. Cuffin B N. Demonstration of useful differences between magnetoencephalogram and electroencephalogram. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983;56:38-51
52. Cohen D. Magnetoencephalography: detection of the brain's electrical activity with a superconducting magnetometer. *Science* (1972). 175: 664-666.
53. Cohen D. Magnetoencephalography: evidence of magnetic fields produced by alpha rhythm currents. *Science* (1968)161: 784-786.
54. Parra J, Lopes Da Silva. Bases neurofisiológicas de la electroencefalografía y magnetoencefalografía *Manual de Electroencefalografía*. Editores: Gil-Nagel A, Parra J, Iriarte J. Kanner A 2003. M. Editorial: Mc Graw-Hill Interamericana (1) 1-15.
55. Zimmerman JP . Personnel management *Phys Ther.* 1970 Oct;50(10):1526-8(22)
56. Pastor J., Sola R G. Fundamentos biofísicos de la Magnetoencefalografía. *Rev. Neurol* 2002;34(9):843-850.
57. Pastor J. Fundamentos biofísicos de la de la actividad neuronal. *Rev. Neurol* 2000;30:741-55
58. Parra J, Lopes Da Silva. Bases neurofisiológicas de la electroencefalografía y magnetoencefalografía *Manual de Electroencefalografía*. Editores: Gil-Nagel A, Parra J, Iriarte J. Kanner A 2003. M. Editorial: Mc Graw-Hill Interamericana (1) 1-15.
59. Parra J, Martínez Castillo E, Iragui V J. Magnetoencefalografía. *Manual de Electroencefalografía*. Editores: Gil-Nagel A, Parra J, Iriarte J. Kanner A M. 2003 Editorial: Mc Graw-Hill Interamericana (124) 273-283
60. Maestú C, Gómez -Utrero E, Piñeiro R, Sola RG. Magnetoencefalografía: una nueva técnica de diagnóstico funcional en neurociencia. *Rev Neurol* 1999;28:1077-90
61. Romani GL, Pizzella V. Localization of brain activity with magnetoencephalography. *Adv Neurol.* 1990;54:67-77
62. Tallon-Baudry C, Bertrand O, Pernier J. A ring-shaped distribution of dipoles as a source model of induced gamma-band activity. *Clin Neurophysiol.* 1999 Apr;110(4):660-5

63. Gallen C, Tecoma E, Irágui V, Magnetic source Imaging of abnormal low frequency magnetic activity in presurgical evaluations of epilepsy. *Epilepsia*, 1997; 38 (4): 452-60.
64. Fernández A, de Sola RG, Amo C, Turrero A, Zuluaga P, Maestú F, Campo P, Ortiz T. Dipole density of low-frequency and spike magnetic activity: a reliable procedure in presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2004 Jul-Aug; 21(4): 254-66
65. Mäkelä JP, Forss N, Jääskeläinen J, Kirveskari E, Korvenoja A, Paetau R. Magnetoencephalography in neurosurgery. *Neurosurgery*. 2007 Jul; 61(1 Suppl): 147-64;
66. Stefan H. Magnetic source imaging. *Rev Neurol*. 2009 Oct; 165(10): 742-5. Epub 2009 Sep 5
67. Chuang NA, Otsubo H, Pang EW, Chuang SH. Pediatric magnetoencephalography and magnetic source imaging. *Neuroimaging Clin N Am*. 2006 Feb; 16(1): 193-210, i
68. De Tiège X, Op de Beeck M, Bourguignon M, Legros B, Carette E, Vonck K, Boon P, Baleriaux D, Goldman S, Van Bogaert P. Contribution of magnetic source imaging to the presurgical work-up of patients with refractory partial epilepsy. *JBR-BTR*. 2008 Nov-Dec; 91(6): 249-53
69. Wheless J W 2004 Magnetoencephalography (MEG) and magnetic source imaging (MSI). *Neurologist*. May; 10(3): 138-53.
70. Tanaka N, Hämäläinen MS, Ahlfors SP, Liu H, Madsen JR, Bourgeois BF, Lee JW, Dworetzky BA, Belliveau JW, Stufflebeam Propagation of epileptic spikes reconstructed from spatiotemporal magnetoencephalographic and electroencephalographic source analysis. *Neuroimage*. 2010 Mar; 50(1): 217-22.
71. Cuspineda ER, Machado C, Virues T, Martínez-Montes E, Ojeda A, Valdés PA, Bosch J, Valdes L Source analysis of alpha rhythm reactivity using LORETA imaging with 64-channel EEG and individual MRI. *Clin EEG Neurosci*. 2009 Jul; 40(3): 150-6.
72. Gomez JF, Thatcher RW. Frequency domain equivalence between potentials and currents using LORETA *Int J Neurosci*. 2001 Apr; 107(3-4): 161-71.
73. Wagner M, Fuchs M, Kastner J Evaluation of sLORETA in the presence of noise and multiple sources. *Brain Topogr*. 2004 Summer; 16(4): 277-80

74. Rort B J, Ko D, von Albertini-Carletti IR, et al. Dipole localization in patients with epilepsy using the realistically shaped head model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;102;159-66
75. Leahy RM, Mosher JC, Spencer ME, Huang MX, Lewine JD. A study of dipole localization accuracy for MEG and EEG using a human skull phantom. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998 Aug;107(2):159-73
76. Nagarajan S, Kirsch H, Lin P, Findlay A, Honma S, Berger MS. Preoperative localization of hand motor cortex by adaptive spatial filtering of magnetoencephalography data. *J Neurosurg*. 2008 Aug;109(2):228-37
77. Shibasaki H, Ikeda A, Nagamine T. Use of magnetoencephalography in the presurgical evaluation of epilepsy patients. *Clin Neurophysiol*. 2007 Jul;118(7):1438-48.
78. Zhang N, Qiao H, Wang YJ, Sun B, Feng YG, Shu N. [The application of magnetoencephalography versus scalp electroencephalography in intractable temporal lobe epilepsy] *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2007 May;46(5):370-2.
79. Haufe S, Nikulin VV, Ziehe A, Müller KR, Nolte G. Combining sparsity and rotational invariance in EEG/MEG source reconstruction. *Neuroimage*. 2008 Aug 15;42(2):726-38.
80. Baumgartner C. Controversies in clinical neurophysiology. MEG is superior to EEG in the localization of interictal epileptiform activity: Con. *Clin Neurophysiol*. 2004 May;115(5):1010-20
81. Patarraia E, Feucht M, Lindinger G, Aull-Watschinger S, Baumgartner C. Combined electroencephalography and magnetoencephalography of interictal spikes in benign rolandic epilepsy of childhood. *Clin Neurophysiol*. 2008 Mar;119(3):635-41.
82. Kirsch HE, Mantle M, Nagarajan SS. Concordance between routine interictal magnetoencephalography and simultaneous scalp electroencephalography in a sample of patients with epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2007 Jun;24(3):215-31.
83. Pastor J, Pulido P, García de Sola R. Revisión bibliográfica sobre la utilidad de la magnetoencefalografía en la epilepsia. *Rev Neurol*, 2003;37(10):951-961.
84. Lau, M. D Yam J.G. Burneo. A systematic review on MEG and its use in the presurgical evaluation of localization-related epilepsy. *Epilepsy Res*. May; 2008. 79(2-3):97-104.

85. Baumgartner C, Patariaia E. Revisiting the role of magnetoencephalography in epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2006 Apr;19(2):181-6
86. Ishii R, Canuet L, Ochi A, Xiang J, Imai K, Chan D, et al. Spatially filtered magnetoencephalography compared with electrocorticography to identify intrinsically epileptogenic focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res*. 2008 Oct;81(2-3):228-32.
87. Leijten FS, Huiskamp GJ, Hilgersom I, Van Huffelen AC. High-resolution source imaging in mesiotemporal lobe epilepsy: a comparison between MEG and simultaneous EEG. *J Clin Neurophysiol*. 2003 Jul-Aug;20(4):227-38.
88. Wheless J W 2004 Magnetoencephalography (MEG) and magnetic source imaging (MSI). *Neurologist*. May;10(3):138-53.
89. Papadelis C, Poghosyan V, Fenwick PB, Ioannides AA. MEG's ability to localise accurately weak transient neural sources. *Clin Neurophysiol*. 2009 Nov;120(11):1958-70
90. Aguirre-Arrizubieta Z, , Huiskamp G J, Ferrier C H, van Huffelen A C. Interictal magnetoencephalography and the irritative zone in the electrocorticogram. *Brain*. 2009. Jun 4 *Brain*. 2009 Nov;132(Pt 11):3060-71.
91. Stephen JM, Ranken DM, Aine CJ, Weisend MP, Shih JJ. Differentiability of simulated MEG hippocampal, medial temporal and neocortical temporal epileptic spike activity *J Clin Neurophysiol*. 2005 Dec;22(6):388-40.
92. Knake S, Halgren E, Shiraishi H, Hara K, Hamer HM, Grant PE, et al, The value of multichannel MEG and EEG in the presurgical evaluation of 70 epilepsy patients *Epilepsy Res*. 2006 Apr;69(1):80-6.
93. Funke M, Constatino T Van Orman C, , Rodin E. Magnetoencephalography and magnetic source imaging in epilepsy. *Clin EEG Neurosci*. 2009 Oct;40(4):271-80
94. Shibasaki H, Ikeda A, Nagamine T. Use of magnetoencephalography in the presurgical evaluation of epilepsy patients. *Clin Neurophysiol*. 2007 Jul;118(7):1438-48
95. Schwartz ES, Edgar JC, Gaetz WC, Roberts TP. Magnetoencephalography. *Pediatr Radiol*. 2010 Jan;40(1):50-8. Epub 2009 Nov 24.
96. Bagshaw AP, Kobayashi E, Dubeau F, Pike GB, Gotman J. Correspondence between EEG-fMRI and EEG dipole localisation of interictal discharges in focal epilepsy. *Neuroimage*. 2006 Apr 1;30(2):417-25.

97. Madan N, Grant PE. New directions in clinical imaging of cortical dysplasias. *Epilepsia*. 2009 Oct;50 Suppl 9:9-18
98. Baumgartner C. Controversies in clinical neurophysiology. MEG is superior to EEG in the localization of interictal epileptiform activity: Con. *Clin Neurophysiol*. 2004 May;115(5):1010-20
99. Ochi A, Otsubo H. Magnetoencephalography- guided epilepsy surgery for children with intractable focal epilepsy: SickKids experience. *Int J Psychophysiol*. 2008 May; 68 (2):104-10..
100. Jones M W, Andermann F. Temporal lobe epilepsy surgery:definition of candidacy; *Can J Neurol Sci*, 2000;27 (Suppl1): S11-S13
101. Amo C., Santiuste M., Maestu F., Fernández A., Egatz R. González M. et al. Crisis del lóbulo temporal registrada mediante Magnetoencefalografía. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(3-A)737-740
102. Parra J, Lopes Da Silva. Bases neurofisiológicas de la electroencefalografía y magnetoencefalografía Manual de Electroencefalografía. Editores: Gil-Nagel A, Parra J, Iriarte J. Kanner A 2003. M. Editorial: Mc Graw-Hill Interamericana (1) 1-15
103. Parra J, Martinez Castillo E, Iragui V J. Magnetoencefalografía. Manual de Electroencefalografía. Editores: Gil-Nagel A, Parra J, Iriarte J. Kanner A M. 2003 Editorial: Mc Graw-Hill Interamericana (24) 273-283
104. Ramantani G, Boor R, Paetau R, Ille N, Feneberg R, Rupp A et al MEG versus EEG: influence of background activity on interictal spike detection. *J Clin Neurophysiol*. 2006 Dec;23(6):498-508
105. Salayev KA, Nakasato N, Ishitobi M, Shamoto H, Kanno A, Iinuma K. Spike orientation may predict epileptogenic side across cerebral sulci containing the estimated equivalent dipole. *Clin Neurophysiol*. 2006 Aug;117(8):1836-43. Epub 2006 Jun 23 Erratum in: *Clin Neurophysiol*. 2007 Jun;118(6):1421-2
106. Knowlton RC. 2008 Can magnetoencephalography aid epilepsy surgery? *Epilepsy Curr*. 2008 Jan-Feb;8(1):1-5.
107. Kranner. El electroencefalograma en los síndromes epilépticos del adulto. Manual de Electroencefalografía. Editores: Gil-Nagel A, Parra J, Iriarte J. Kanner A M. 2003 Editorial: Mc Graw-Hill Interamericana (13) 149-184

108. Cascino G, Dherkes GK. Interpretation of interictal EEG. *The Treatment of Epilepsy*. Wyllie E(ed.). Philadelphia, PA: Lea&Febiger, 1993;249-260.
109. Wlaczak TS, Prasanna J. Interictal EEG. *Epilepsy A Comprehensive Textbook*. Engel Jr J. Pedley TA (eds.) Philadelphia, PA; Lippincot-Raven,1998;831-848.
110. Wheless J W Magnetoencephalography (MEG) and magnetic source imaging (MSI). *Neurologist*. 2004May;10(3):138-53.
111. Stefan H, Paulini-Ruf A, Hopfengärtner R, Rampp S. Network characteristics of idiopathic generalized epilepsies in combined MEG/EEG. *Epilepsy Res*. 2009 Aug;85(2-3):187-984.
112. Paulini A, Fischer M, Rampp S, Scheler G, Hopfengärtner R, Kaltenhäuser M, et al. Lobar localization information in epilepsy patients: MEG-a useful tool in routine presurgical diagnosis. *Epilepsy Res*. 2007 Sep;76(2-3):124-30.
113. Funke M, Constantino T, Van Orman C, Rodin E. Magnetoencephalography and magnetic source imaging in epilepsy. *Clin EEG Neurosci*. 2009 Oct;40(4):271-80.
114. Baumgartner C, PatariaiaE, LindingerG, DeeckeL. Neuromagnetic recordings in temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol*, 2000
115. Papadelis C, Poghosyan V, Fenwick PB, Ioannides AA. MEG's ability to localise accurately weak transient neural sources. *Clin Neurophysiol*.2009 Nov;120(11):1958-70. Epub 2009 Sep 25.
116. Ramantani G, Boor R, Paetau R, Ille N, Feneberg R, Rupp A et al MEG versus EEG: influence of background activity on interictal spike detection.*J Clin Neurophysiol*. 2006 Dec;23(6):498-508
117. Rodin E, Funke M, Berg P, Matsuo F. Magnetoencephalographic spikes not detected by conventional electroencephalography *Clin Neurophysiol*. 2004 Sep;115(9):2041-7.
118. Baumgartner C, PatariaiaE, LindingerG, DeeckeL. Neuromagnetic recordings in temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol*, 2000; 17:177-189.
119. Patariaia E, Lindinger G, Deecke L, Mayer D, Baumgartner C. Combined MEG/EEG analysis of the interictal spike complex in mesial temporal lobe epilepsy. *Neuroimage*. 2005 Feb 1;24(3):607-14

120. Santiuste M, Nowak R, Russi A, Tarancon T, Oliver B, Ayats E, et al. Simultaneous magnetoencephalography and intracranial EEG registration: technical and clinical aspects. *J Clin Neurophysiol*. 2008 Dec;25(6):331-9.
121. Ko DY, Kufta C, Scaffidi D, Sato S. Source localization determined by magnetoencephalography and electroencephalography in temporal lobe epilepsy: comparison with electrocorticography: technical case report *Neurosurgery*. 1998 Feb;42(2):414-21
122. Stefan H, Hummel C, Scheler G, Genow A, Druschky K, y cols. Magnetic brain source imaging of focal epileptic activity: a synopsis of 455 cases. *Brain*. 2003 Nov;126(Pt 11):2396-405.
123. Ossenblok P, de Munck JC, Colon A, Drolsbach W, Boon P. Magnetoencephalography is more successful for screening and localizing frontal lobe epilepsy than electroencephalography. *Epilepsia*. 2007 nov;48(11):2139-49.
124. Enatsu R, Mikuni N, Usui K, Matsubayashi J, Taki J, Begum T, y al. Usefulness of MEG magnetometer for spike detection in patients with mesial temporal epileptic focus. *Neuroimage*. 2008 Jul 15;41(4):1206-19.
125. Kaiboriboon K, Nagarajan S, Mantle M, Kirsch HE. Interictal MEG/MSI in intractable mesial temporal lobe epilepsy: spike yield and characterization *Clin Neurophysiol*. 2010 Mar;121(3):325-31
126. Knowlton RC. 2008 Can magnetoencephalography aid epilepsy surgery? *Epilepsy Curr*. 2008 Jan-Feb;8(1):1-5.
127. Scheler G, Fischer MJ, Genow A, Hummel C, Rampp S, Paulini A, et al. Spatial relationship of source localizations in patients with focal epilepsy: Comparison of MEG and EEG with a three spherical shells and a boundary element volume conductor model. *Hum Brain Mapp*. 2007 Apr;28(4):315-22
128. Tanaka N, Hämäläinen MS, Ahlfors SP, Liu H, Madsen JR, Bourgeois BF, Lee JW, Dworetzky BA, Belliveau JW, Stufflebeam Propagation of epileptic spikes reconstructed from spatiotemporal magnetoencephalographic and electroencephalographic source analysis. *Neuroimage*. 2010 Mar;50(1):217-22.

129. Westmijse I, Ossenblok P, Gunning B, van Luijtelaar G. Onset and propagation of spike and slow wave discharges in human absence epilepsy: A MEG study. : *Epilepsia*. 2009 Jun 10.
130. Xiang J, Liu Y, Wang Y, Kirtman EG, Kotecha R, Chen Y, y cols, Frequency and spatial characteristics of high-frequency neuromagnetic signals in childhood epilepsy. *Epileptic Disord*. 2009 Jun;11(2):113-25.
131. Xiang J, Wang Y, Chen Y, Liu Y, Kotecha R, Huo X, Rose DF, Fujiwara H, Hemasilpin N, Lee K, Mangano FT, Jones B, DeGrauw T. Noninvasive localization of epileptogenic zones with ictal high-frequency neuromagnetic signals] *Neurosurg Pediatr*. 2010 Jan;5(1):113-22.
132. Tanaka N, Cole AJ, von Pechmann D, Wakeman DG, Hämäläinen MS, Liu H, et al . Dynamic statistical parametric mapping for analyzing ictal magnetoencephalographic spikes in patients with intractable frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2009 Aug;85(2-3):279-86.
133. García-Morales I, Maestú F, Pérez-Jiménez MA, Elices E, Ortiz T, Alvarez-Linera J, y al. A clinical and magnetoencephalography study of MRI-negative startle epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2009 Sep;16(1):166-71.
134. Gavaret M, Badier JM, Chauvel P. .[High-resolution EEG (HR-EEG) and magnetoencephalography (MEG)] [*Neurochirurgie*. 2008 May;54(3):185-90.
135. Lopes da Silva FH. What is magnetoencephalography and why it is relevant to neurosurgery? *Adv Tech Stand Neurosurg*. 2005;30:51-67.
136. Baumgartner C. Controversies in clinical neurophysiology. MEG is superior to EEG in the localization of interictal epileptiform activity: Con. *Clin Neurophysiol*. 2004 May;115(5):1010-20
- 137.
138. Chang EF, Nagarajan SS, Mantle M, Barbaro NM, Kirsch HE. Magnetic source imaging for the surgical evaluation of electroencephalography-confirmed secondary bilateral synchrony in intractable epilepsy. *J Neurosurg*. 2009 Jul 3.
139. Stefan H, Paulini-Ruf A, Hopfengärtner R, Rampp S. Network characteristics of idiopathic generalized epilepsies in combined MEG/EEG. *Epilepsy Res*. 2009 Aug;85(2-3):187-98.

140. Sakurai K, Takeda Y, Tanaka N, Kurita T, Shiraishi H, Takeuchi F, Nakane S, Sueda K, Koyama T. Generalized spike-wave discharges involve a default mode network in patients with juvenile absence epilepsy: A MEG study. *Epilepsy Res.* 2010 Jan 8.