

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**  
**Departamento de Fisiología**



 **ANÁLISIS DEL METABOLISMO CEREBRAL Y SU  
RELACIÓN CON LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA  
INTERCRÍTICA CORTICAL EN PACIENTES CON  
EPILEPSIA FÁRMACO RESISTENTE.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR**

**María Clara Furió Sabater**

Bajo la dirección del doctor

Miguel Ángel Pozo García

**Madrid, 2010**

**ISBN: 978-84-693-5985-3**

© María Clara Furió Sabater, 2010

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA



**ANÁLISIS DEL METABOLISMO CEREBRAL Y SU  
RELACIÓN CON LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA  
INTERCRÍTICA CORTICAL EN PACIENTES CON  
EPILEPSIA FÁRMACO RESISTENTE**

*Memoria de Tesis Doctoral presentada por*

**MARÍA CLARA FURIÓ SABATER**

*para optar al grado de  
Doctor por la Universidad Complutense de Madrid*



*Trabajo original de investigación presentado por*

*María Clara Furió Sabater*

*para optar al grado de*

*Doctor por la Universidad Complutense de Madrid*

*dentro del Programa de doctorado Interdepartamental de Neurociencia del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina*

*con el título*

*Análisis del metabolismo cerebral y su relación con la actividad eléctrica intercrítica cortical en pacientes con epilepsia fármaco resistente.*

*Director: Prof. Dr. Miguel Ángel Pozo García, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid*

*Defendido en Madrid, el \_\_\_\_\_ de 200\_*

*componiendo el tribunal*

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_



*A la memoria de mi madre y de mi padre,  
a la soledad.*



# PRÓLOGO

*Todo cuanto hacemos esta relacionado con el entorno. Sin dudarlo, la formación como físico ha condicionado mi manera de intentar comprender la Epilepsia, este complejo y apasionante crisol de síntomas y crisis recurrentes. Mis inquietudes por las simetrías, la complementariedad y la incertidumbre derivaron por azar en la investigación de los aspectos energéticos y temporales de esta enfermedad.*

*La Fisiología de la Epilepsia se encuentra con grandes desafíos debido principalmente a la gran plasticidad que presenta el cerebro. La estabilidad dinámica del sistema nervioso en personas que padecen epilepsia posiblemente sea alterada por lazos que, combinando múltiples mecanismos de retroalimentación positiva y negativa, rompen la armonía necesaria entre estructura, tiempo y función.*

*En este trabajo estudio las características anatómicas, electrofisiológicas y metabólicas de una serie de pacientes con epilepsia fármaco resistente a partir de algunas de las pruebas realizadas en su evaluación prequirúrgica. Las limitaciones impuestas al tratarse de un estudio retrospectivo son las que definitivamente han marcado la trayectoria de la investigación desde el objetivo inicial de relacionar las actividades eléctrica y metabólica.*

*El hecho de tener que abordar temas tan variados como la epilepsia temporal o la cuantificación de imágenes me fuerza a ser arbitraria en la selección de los contenidos de la introducción, sin embargo he intentado acompañar esta breve exposición de conceptos con una amplia bibliografía. Asimismo, para la exposición de los resultados me he aprovechado de la tecnología multimedia adjuntando a esta memoria un disco compacto con imágenes y videos de los estudios realizados como indico en el anexo.*

*Es complejo expresar como ha ido constituyéndose este trabajo, como han ido surgiendo las ideas para relacionar los datos, el modo y el acto de concluir esta tesis doctoral. Por eso, es probable que lo más estimado de esta investigación sea justo lo que es imposible de escribir. Por último, también es difícil mencionar todas las circunstancias y personas que han influido en la elaboración de esta tesis, pero quiero dar las gracias a:*

*A mi director de tesis, a la Unidad-CAI de Cartografía Cerebral del Instituto Pluridisciplinar, a la Unidad de Cirugía de la Epilepsia del Hospital Clínico La Princesa, al Centro Pet Complutense y a la Clínica Ruber Internacional por facilitarme su ayuda y los equipos, datos, registros e imágenes necesarios para la realización de esta tesis. A los grupos que han desarrollado los programas utilizados, en especial a MRIcro, al Institute of Neurology del University College of London y a Neuroscan-Intelimed.*

*También quiero expresar mi agradecimiento a mi familia y amigos por su ánimo, apoyo e insistencia; a mis sobrinos, el brillo de mis ojos. Y a Teresa, por alumbrarme el puerto en tempestad y escucharme, gracias porque lo más importante de estos años lo he aprendido contigo.*

*Y mi más profunda gratitud a todas las personas que forman parte de este estudio, por su tiempo y energía.*

Este trabajo ha sido financiado por el Plan de Formación de Personal Investigador de la Comunidad de Madrid (Orden 5793/2002 cofinanciado con el FSE), a la cual agradezco su apoyo.

# ÍNDICE GENERAL

<b>PRÓLOGO</b> .....	<b>7</b>
<b>ÍNDICE GENERAL</b> .....	<b>9</b>
<b>RELACIÓN DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>10</b>
<b>1.- INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>11</b>
<b>1.1.- EPILEPSIA</b> .....	<b>11</b>
1.1.1.- Antecedentes y conceptos.....	11
1.1.2.- Mecanismos básicos en la epilepsia. Epilepsia refractaria a tratamiento farmacológico. .	16
1.1.3.- Evaluación prequirúrgica y cirugía de la epilepsia.....	19
<b>1.2.- ELECTROENCEFALOGRAFÍA Y EPILEPSIA</b> .....	<b>22</b>
1.2.1.- Actividad eléctrica cerebral intercrítica en la epilepsia.....	22
1.2.2.- Registros electroencefalográficos en epilepsia refractaria. ....	24
1.2.3.- Análisis cuantitativo del EEG. ....	27
<b>1.3.- TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE POSITRONES Y EPILEPSIA</b> .....	<b>32</b>
1.3.1.- Actividad metabólica cerebral en la epilepsia. ....	32
1.3.2.- Tomografía de emisión de positrones y [ <sup>18</sup> F]-FDG. Análisis cuantitativo. ....	35
1.3.3.- PET en epilepsia. ....	40
<b>1.4.- RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR Y EPILEPSIA</b> .....	<b>46</b>
<b>1.5.- INTEGRACIÓN MULTIMODAL</b> .....	<b>48</b>
1.5.1.- Relación entre la actividad eléctrica y metabólica cerebral.....	48
1.5.2.- Combinación de tecnologías: neuroimagen y neurofisiología.....	51
<b>2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVO</b> .....	<b>53</b>
<b>3.- POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>56</b>
<b>3.1.- POBLACIÓN DE ESTUDIO</b> .....	<b>56</b>
3.1.1.- Descripción y procedencia.....	56
3.1.2.- Clínica y semiología.....	57
3.1.3.- Criterios de inclusión-exclusión. Limitaciones.....	57
<b>3.2.- ASPECTOS TÉCNICOS Y SOFTWARE</b> .....	<b>60</b>
3.2.1.- Electroencefalografía.....	60
3.2.2.- Tomografía de emisión de positrones. ....	61
3.2.3.- Otras técnicas diagnósticas e intervención.....	61
3.2.4.- Programas y técnicas de análisis de la activación cerebral. ....	62
<b>3.3.- DISEÑO DE LOS ESTUDIOS</b> .....	<b>69</b>
<b>4.- RESULTADOS</b> .....	<b>73</b>
<b>4.1.- ELECTROENCEFALOGRAFÍA</b> .....	<b>73</b>
4.1.1.- Localización y caracterización del foco a partir de las descargas epileptiformes intercríticas. ....	73
<b>4.2.- TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE POSITRONES</b> .....	<b>88</b>
4.2.1.- Localización del foco: Extensión y grado del hipometabolismo.....	88
4.2.2.- Naturaleza del hipometabolismo.....	92
<b>4.3.- INTEGRACIÓN MULTIMODAL</b> .....	<b>103</b>
4.3.1.- MRI-PET: fusión de imágenes anatómicas y funcionales. Naturaleza de la lesión epileptiforme y metabolismo. ....	103
4.3.2.- Localización de los generadores cerebrales del electroencefalograma -modelo distribuido de densidad de corriente sLORETA-. Balance con las imágenes anatómicas y funcionales. ....	105
4.3.3.- Correlaciones de hallazgos del registro EEG y de la imagen de PET.....	110
4.3.4.- Paridad de encuentros electrofisiológicos, metabólicos, anatómicos y de intervención y evolución quirúrgica. ....	113
<b>5.- DISCUSIÓN</b> .....	<b>118</b>
<b>5.1.- ESTUDIOS INDIVIDUALES Y ESTUDIOS DE UN CASO</b> .....	<b>118</b>
<b>5.2.- ESTUDIOS GRUPALES</b> .....	<b>123</b>

5.2.1.- Electroencefalografía y descargas epilépticas intercríticas. ....	123
5.2.2.- Tomografía de emisión de positrones con FDG y Statistical Parametric Mapping. ....	127
5.2.3.- Resonancia Magnética y Tomografía de Emisión de Positrones en la epilepsia. ....	138
5.2.4.- Modelo distribuido de densidad de corriente de descargas epilépticas interictales. ....	139
5.2.5.- Correspondencia de hallazgos electrofisiológicos y metabólicos. ....	142
5.2.6.- Capacidad localizadora y paridad de encuentros entre las técnicas y la intervención quirúrgica. ....	147
5.3.- DISCUSIÓN GENERAL. ....	149
<b>6.- CONCLUSIONES. ....</b>	<b>162</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA. ....</b>	<b>164</b>
<b>ANEXO. ....</b>	<b>172</b>

## RELACIÓN DE ABREVIATURAS

<b>AB:</b> Área de Brodmann.	<b>LORETA:</b> Low resolution electromagnetic tomography o tomografía electromagnética de baja resolución ( <b>sLORETA:</b> Standardized LORETA).
<b>A/D:</b> Conversión analógica-digital.	<b>MNI:</b> Coordenadas xyz según el sistema del Montreal Neurological Institute.
<b>AEF:</b> Fármacos antiepilépticos.	<b>PDS:</b> Paroxysmal Depolarization Shift o cambios despolarizantes espontáneos del potencial de membrana.
<b>AI:</b> Índice de asimetría.	<b>PET:</b> Positron Emisión Tomography o Tomografía de emisión de positrones.
<b>ANOVA:</b> Análisis de varianza.	<b>PLEDS:</b> Descargas Epileptiformes Periódicas Lateralizadas ( <b>BIPLDS:</b> PLEDS Bilaterales).
<b>BEM:</b> Boundary Element Method o Método de elementos frontera.	<b>RM:</b> Resonancia magnética nuclear ( <b>fMRI:</b> Resonancia magnética nuclear funcional).
<b>BOLD:</b> Blood-oxygen-level dependent o señal dependiente de la oxigenación de la sangre en la técnica fMRI.	<b>ROI:</b> Región de interés.
<b>CBF:</b> Flujo sanguíneo cerebral ( <b>rCBF:</b> Flujo sanguíneo cerebral regional).	<b>SNC:</b> Sistema nervios central.
<b>CMRglu:</b> tasa de utilización cerebral de glucosa ( <b>rCMRglu:</b> CMRglu regional).	<b>SPM:</b> Statistical Parametric Mapping o Mapas estadísticos paramétricos.
<b>COL.:</b> Colaboradores.	<b>SPECT:</b> Tomografía computerizada de emisión de fotón único.
<b>DC:</b> Densidad de corriente.	<b>T:</b> Temporal.
<b>DE:</b> Desviación estándar.	<b>TLE:</b> Epilepsia del lóbulo temporal ( <b>MTLE:</b> Epilepsia del lóbulo temporal mesial).
<b>DEI:</b> Descarga/s epiléptica/s intercrítica/s.	<b>TAC:</b> Tomografía axial computerizada.
<b>ECoG:</b> Electrocorticografía.	<b>TF:</b> Transformada de Fourier ( <b>TFF:</b> Transformada de Fourier rápida).
<b>EEG:</b> Electroencefalograma ( <b>v-EEG:</b> video electroencefalograma).	<b>TIRDA:</b> Actividad Delta Rítmica Intermitente Temporal.
<b>EFO:</b> Electrodo de foramen oval.	<b>TW:</b> Transformada Wavelet ( <b>TWC:</b> TW continúa, <b>TWD:</b> TW discreta).
<b>EFR:</b> Epilepsia fármaco resistente o refractaria.	<b>VBM:</b> Voxel Based Morphometry o Morfometría basada en vóxeles.
<b>EOG:</b> Electro-oculografía ( <b>H, V-</b> Horizontal, vertical).	<b>ZC:</b> Zona de comienzo de las crisis.
<b>F:</b> Frontal.	<b>ZF:</b> Zona de déficit funcional.
<b>FDG:</b> 2-deoxy-2-[ <sup>18</sup> F] fluoro-D-glucosa.	<b>ZI:</b> Zona irritativa.
<b>FIENC:</b> Federación Internacional de Electroencefalografía y Neurofisiología Clínica.	<b>ZL:</b> Zona de lesión epiléptica.
<b>FOV:</b> Field of View o campo de visión.	
<b>FWHM:</b> Anchura a mitad del máximo.	
<b>GABA:</b> Ácido gamma-aminobutírico.	
<b>GLM:</b> General Lineal Model o Modelo lineal general.	
<b>ILAE:</b> Liga Internacional Contra la Epilepsia.	
<b>i.v.:</b> intravenoso.	
<b>K<sub>E</sub>:</b> Número de vóxeles.	

# 1.- INTRODUCCIÓN

## 1.1.- EPILEPSIA

### 1.1.1.- Antecedentes y conceptos.

*Un poco de historia de la epilepsia:*

Las epilepsias, de las que se han descrito hasta unas cuarenta variantes, se encuentran entre los desórdenes neurológicos más fácilmente observables, y por ello descritos desde la antigüedad.

En los primeros siglos, el poder dar nombre a una enfermedad demostraba el afán y la esperanza de no quedar expuesto a la misma. Los diferentes nombres que la enfermedad recibió a lo largo de los tiempos demuestran cuál fue para cada una de las épocas la etiología de la enfermedad y sus antecedentes históricos, culturales y sociales. Se cita la primera descripción de una crisis epiléptica, diagnosticada como *antašubbû* y atribuida al dios Luna, hace unos tres mil años en Mesopotamia [197].

“*Epilepsia*” deriva del latín *epilepsia* y este del griego *ἐπιληψία*, que significa “intercepción, ataque”, reflejo de la creencia de considerar que lo que le sucedía a quien sufría una crisis epiléptica era producto de una fuerza o energía sobrenatural.

Ya los griegos relacionaron ciertos tipos de movimientos convulsivos y pérdida del conocimiento con lesiones cerebrales, en algunos casos deducibles por la presencia de fuertes traumatismos craneales. Hipócrates, en “*De morbo Sacro*”, ya rechaza la creencia de su origen divino pero habría que esperar hasta mediados del siglo XIX para desarrollar un estudio sistemático y científico de la enfermedad y clasificar los diferentes tipos según su intensidad y sus causas.

Desde el siglo XVII hasta la actualidad son muchos los científicos (Gilbert, Jackson, Todd, Jasper, Ramón y Cajal,...) que han contribuido de manera notable al esclarecimiento de las causas y principios de la epilepsia, por ello en estas primeras páginas únicamente apuntaré algún fragmento histórico relacionado con la intención de esta tesis:

*“And as in the galvanic battery, we look to the nature of the metals as well as to that of the interposed fluid to enable us to judge of the probable quantity and quality of the force generated, so in the nervous battery, if I may so speak, we must look to the nature of the nervous matter of both kinds, and to the quantity of the blood, to determine the amount and the energy of the nervous force developed.[...] I would lay it down that epilepsy donates a state of abnormal nutrition of the brain”.*

RB Todd. On the pathology and treatment of convulsive diseases. London Medical Gazette 1849.

*“There often is, after a slight epileptic seizure a defect of object consciousness—so far negative—and positive remains of object consciousness with sometimes increase of subject consciousness, that is, “a dreamy state”—so far positive. In other words, “the positive condition” is itself duplex; it is an abnormal mental state; one imperfect by deficit and imperfect by excess”.*

JH Jackson, The Selected Writings of John Hughlings Jackson, vol 1. Taylor J. New York 1958.

*“[...] Diaschisis represents an “ interruption of function” appering in most cases quite suddenly and concerning certain widely ramified fields of function, which originates from local lesion but has its points of impact no in whole cortex but only at points where fibres coming from the injured area into primarily intact grey matter of the whole central nervous system [...] “Wave of diaschisis” [...] various types of these nerve cells respond, alone and probably also in tectonically arranged groups, only to stimuli of a special quality (wavelength) and particularly only to stimuli arriving in a special time sequence[...] The diaschisis wich is spreading as a form of passive inhibitionis met by a movement of reparative character,[...]The success of this rescue operation will, however, depend not only on the site and the extent of the focus but also on the nature of the illness causing the focus and on the condition and permeability of the blood vessels,[...]residual state representing the balance between the local injury and the cunteraction provoked by that injury”.*

C von Monakov. Diaschisis. Die Lokalisation im Grosshirn und der abbau der Funktion durch korticale Herde. Wisbaden 1914.

Aunque las primeras trepanaciones que tuvieron como objeto tratar la epilepsia datan del siglo XVI, las primeras intervenciones con éxito dirigidas a la extirpación del foco epiléptico no se realizaron hasta el año 1886, donde coincidieron las intervenciones realizadas por E. Areilza en Madrid y V. Horsley en Londres. No es hasta el año 1934, cuando W. Penfield y H. Jasper en el Instituto Neurológico de Montreal generan toda una metodología para el diagnóstico y tratamiento quirúrgico de las epilepsias parciales basándose en el registro directo de la actividad eléctrica de la

corteza cerebral expuesta durante el acto quirúrgico. Con ellos nace la “corticografía” y unos años después, en 1967, J. Talairach y J. Bancaud en París desarrollan la “esteroencefalografía”.

Podemos encontrar una amplia revisión de la historia de la epilepsia en la civilización occidental desde la antigüedad hasta el comienzo de la neurología moderna en el libro de Owsei Temkin “*The falling sickness*” [197].

#### *Definición, incidencia y prevalencia:*

El término “*epilepsia*” engloba un grupo heterogéneo de enfermedades que se manifiestan por la presencia de crisis recurrentes y que pueden asociarse con otras alteraciones neurológicas y sistémicas.

Una “*crisis*” es un episodio limitado con un comienzo y un fin. Según la definición clásica de Hughlings Jackson una crisis epiléptica es: “un síntoma producido por una descarga del tejido nervioso ocasional, excesiva y desordenada”. La epilepsia, trastorno crónico caracterizado por crisis recurrentes, afecta gravemente al desarrollo psicológico y social, y a la calidad de vida de los pacientes que la padecen. Dependiendo del área cerebral afectada, las crisis puede manifestarse clínicamente por una modificación brusca del estado de conciencia, por signos motores, sensitivos, vegetativos o acompañarse de trastornos cognitivos o emocionales.

Es una de las patologías más frecuentes del sistema nervioso. Aunque la incidencia y prevalencia varían según los estudios debido a la disparidad en los criterios de inclusión y clasificación, en la mayoría de ellos se encuentra una incidencia alrededor de 20-70 casos por 100.000 habitantes y año y una prevalencia de 4-10/1000 habitantes [122]. El pronóstico en la epilepsia, definido como la expectativa de permanecer libre de crisis una vez ha sido diagnosticada es del 70%, permaneciendo el treinta por ciento de los casos restantes con crisis a pesar del tratamiento [182].

La etiología de la enfermedad es diversa y en muchos casos desconocida, pero parece existir consenso respecto a que el mecanismo básico de la epileptogénesis radica en un desequilibrio sináptico entre la excitación e inhibición de la red neuronal [81].

*Clasificaciones. Epilepsia parcial compleja. Epilepsia temporal y epilepsia frontal:*

La Comisión de Clasificación y Terminología de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) ha divulgado varios sistemas de clasificación de la epilepsia [174,175] de los cuales, el publicado en 1981, “Propuesta de revisión para la clasificación clínica y electroencefalográfica de las crisis epilépticas” [174], es probablemente el más conocido y utilizado en la actualidad. De acuerdo a estos criterios de clasificación, podemos diferenciar la epilepsia en crisis parciales y crisis generalizadas.

Las crisis parciales comienzan localmente en la corteza y son a menudo precedidas por un aura que refleja la función de esta región de la corteza donde la crisis comienza. Estas crisis también están asociadas con alteraciones focales post-ictales (Fenómeno de Todd). Se diferencian de las crisis generalizadas porque estas últimas tienen un comienzo bilateral y una pérdida de conciencia repentina sin aura. Algunas crisis parciales se propagan y llegan a ser generalizadas. Las zonas más comunes de origen de crisis parciales simples están dentro de los lóbulos temporales y frontales.

Las crisis parciales complejas se diferencian de las crisis parciales simples por el variado grado de pérdida de la conciencia. Esta pérdida de conciencia está precedida de síntomas de tipo parcial simple, normalmente asociadas con un origen en el lóbulo temporal, aunque en otros casos la pérdida de conciencia se produce al comienzo de la crisis. Las crisis parciales complejas son seguidas por confusión post-ictal. Se cree que la pérdida de conciencia y los automatismos de las crisis parciales complejas resultan de la actividad ictal del sistema límbico, tanto unilateral como bilateralmente [122].

A continuación resumimos brevemente las dos principales modalidades de epilepsia que presentan los pacientes que forman la población de estudio de este trabajo, la epilepsia del lóbulo temporal y la epilepsia del lóbulo frontal.

Alrededor del 60-70% de las crisis parciales se originan en el lóbulo temporal. Existen diferentes subclasificaciones para las crisis parciales del lóbulo temporal, la más compleja es la clasificación de Wieserl, que divide las crisis del lóbulo temporal en opercular, del polo temporal y basal o límbica, pero su utilidad es debatida. En cambio,

la distinción entre medial basal (o “mesial”) y lateral neocortical está ampliamente aceptada. La patología más comúnmente observada en la epilepsia temporal mesial es la esclerosis del hipocampo, también conocida como esclerosis del asta de Ammon o esclerosis temporal mesial. El síndrome de epilepsia temporal mesial es la causa más común de las crisis parciales complejas. Su patología está asociada a convulsiones febriles en la infancia. Otras patologías incluyen el neuroepitelioma, cavernomas, gliomas y otros tumores benignos, malformaciones del desarrollo cortical, o gliosis como resultado de procesos inflamatorios. En la mayoría de los casos se refiere a la esclerosis del hipocampo como pérdida neuronal, reorganización del sistema de fibras musgosas y a la formación de nuevos contactos sinápticos. Aunque estas crisis son fácilmente controlables al inicio, a menudo aunque no siempre, se vuelven a la larga refractarias al tratamiento farmacológico [81]. La electroencefalografía intercrítica en la epilepsia temporal mesial generalmente muestra espigas en la parte anterior o temporal media. Otros cambios incluyen actividad lenta intermitente o continua sobre el lóbulo temporal. Los patrones pueden ser unilaterales o bilaterales. La resonancia magnética muestra frecuentemente una disminución unilateral del volumen del hipocampo y un aumento en la señal en secuencias T<sub>2</sub> [122].

Para la epilepsia del lóbulo frontal, la ILAE ha propuesto una clasificación compartimentando diferentes manifestaciones clínicas en subdivisiones anatómicas del lóbulo frontal, sin embargo, la epilepsia del lóbulo frontal presenta algunos problemas diagnósticos particulares, tanto clínicos como electroencefalográficos. Las extensas conexiones anatómicas entre subdivisiones del lóbulo frontal y otros lóbulos desdibujan estas categorías. Las crisis pueden propagarse desde el lóbulo temporal a la corteza orbitofrontal o viceversa en milisegundos, dando un solapamiento substancial entre las manifestaciones ictales de estas dos regiones. El tamaño y las características anatómicas del lóbulo frontal obstaculizan la valoración del registro electroencefalográfico de superficie (EEG), porque las descargas distantes, mediales o de giros profundos son atenuadas o no detectadas, y cuando son detectadas, su resolución espacial y localización son muy pobres. Como las manifestaciones motoras suelen ser prominentes, a menudo sin aura, el registro EEG ictal es difícilmente interpretable por los artefactos musculares. Incluso en la epilepsia frontal refractaria, el porcentaje de detección mediante técnicas de imagen es menor que en el caso de la epilepsia temporal. La tomografía computerizada identifica alteraciones localizadoras

en el 20% de los casos y la resonancia magnética en el 30-40%. La imagen por tomografía de emisión de positrones muestra frecuentes alteraciones pero a menudo no son específicas. Los nuevos avances en la técnica de resonancia comienzan a mostrar pequeñas displasias y heterotopias que están siendo valoradas [122].

### **1.1.2.- Mecanismos básicos en la epilepsia. Epilepsia refractaria a tratamiento farmacológico.**

#### *Actividad y reclutamiento en el foco epiléptico:*

De manera muy simplificada podemos decir que la actividad epiléptica está producida por unas neuronas que se comportan anormalmente. Estas neuronas muestran descargas espontáneas cuando se registran mediante microelectrodos intracelulares. Las descargas se presentan como períodos espontáneos de despolarización de la membrana del soma neuronal (también conocidos como “paroxysmal depolarization shift”, PDS), mantenidos durante unos milisegundos, que provocan el disparo de potenciales de acción con una frecuencia alta. Estas descargas aparecen persistentemente, también en el periodo intercrítico. Junto a estas neuronas existen otras que suelen presentar un ritmo de descarga normal pero que, cuando son activadas por las primeras en determinadas circunstancias, son capaces de disparar potenciales de acción a una frecuencia similar. Cuando este conjunto de neuronas dispara de forma paroxística, su actividad se transmite a otras áreas del cerebro por continuidad o bien a través de las vías de conexión, proyecciones anatómicas, que comunican los distintos centros del sistema nervioso central. Normalmente, los mecanismos inhibidores impiden que sus neuronas se activen al ser estimuladas por las neuronas del foco, pero si en un momento determinado el estado de inhibición de un área no es capaz de contrarrestar el efecto estimulador del foco, las neuronas de la misma comienzan a disparar sincrónicamente con el foco, ejerciéndose una activación aún mayor sobre otras áreas. Este fenómeno, llamado “de reclutamiento”, es el responsable de la actividad epiléptica que se puede registrar por electroencefalografía (EEG) durante el periodo intercrítico. Si la cantidad de neuronas disparando simultáneamente supera cierta “masa crítica”, entonces los mecanismos de inhibición normales no consiguen detener la activación paroxística, desencadenándose entonces el ataque epiléptico. Este proceso explicaría como en

algunos casos un ataque epiléptico pueda ser desencadenado por un estímulo externo que facilite la activación de un centro que se suma a la “masa crítica”, como en las epilepsias reflejas. También interpretaría la aparición de “auras” o síntomas experimentados por el enfermo antes de producirse el ataque mientras se está reclutando la masa crítica. Por otra parte, la activación de los mecanismos inhibidores cuando se supera la masa crítica es mucho mayor, lo cual hace que el ataque epiléptico (excepto en el caso del status epiléptico), sea autolimitado. El disparo continuo de las neuronas del foco, al influir persistentemente sobre otras áreas del sistema nervioso central (SNC), aunque no produzca ataques en todo momento, sí influye sobre el comportamiento de sus neuronas (a través de fenómenos de aprendizaje sináptico) [81]. También es posible que otras áreas que son frecuentemente bombardeadas (como las áreas homólogas del hemisferio contralateral a través del cuerpo calloso), por procesos complejos desarrollen epileptogénesis secundaria formándose otro foco independiente en otra área distante del cerebro [82].

#### *Neuropatología de la epilepsia:*

Las crisis prolongadas causan muerte neuronal. La excitotoxicidad que resulta de la acumulación intracelular de calcio se debe en gran medida a la activación prolongada de los receptores de glutamato, y como resultado, las crisis inducen daño cerebral que puede predisponer a nuevas crisis y llegar a formar un círculo vicioso de crisis y daños [122].

Desde el punto de vista histopatológico el foco epiléptico está a menudo asociado a lesiones focales. La lesión neuropatológica más frecuentemente observada en las series de lobectomías, como ya comentamos, es la esclerosis del hipocampo. Otras patologías mayoritarias incluyen malformaciones vasculares, malformaciones del desarrollo cortical y tumores neuro-gliales. Otros tipos de patologías encontradas son las lesiones hipóxico-isquémicas, lesiones inflamatorias y lesiones traumáticas. Algunas menos habituales son las lesiones como secuelas de crisis y combinaciones de lesiones [122].

Dentro de los cambios cerebrales como resultado de la epilepsia cabe citar la pérdida neuronal y la gliosis como una consecuencia del daño mediado por la crisis.

Las regiones más afectadas son el hipocampo, la neocorteza, con una pérdida predominantemente de células neuronales en las capas II y III, el tálamo y el cuerpo amígdalino. En algunos casos, daños asimétricos pueden ocasionar hemiatrofia cerebral a menudo acompañada de esclerosis hipocampal ipsilateral. Una muestra de gliosis fibrilar subpial es una característica común en las autopsias de cerebros de pacientes con epilepsia crónica, aunque no es un signo específico de ésta. La atrofia del cerebelo es también un hallazgo frecuente. Una variedad de hallazgos son descritos en pacientes con epilepsia crónica incluyendo pérdida post-ictal de células de Purkinje, atrofia secundaria a la administración de fenitoína, afectación isquémica ocurrida durante las crisis, además de la atrofia cerebelar cruzada asociada con hemiatrofia cerebral. Por otro lado, una contribución genética a la etiología se estima que está presente en aproximadamente el 40% de los pacientes con epilepsia, en relación con un control genético de la sincronía neuronal [122].

#### *Antiepilépticos y epilepsia refractaria:*

El mecanismo de acción que subyace a los fármacos antiepilépticos (AEF) es multifactorial y a menudo poco entendido. Los blancos más relevantes de los actuales AEF son los canales de sodio, los canales de calcio y el sistema gabaérgico. Otros blancos potenciales incluyen los canales de potasio y el sistema glutamatérgico. En general, existen principalmente tres mecanismos por los que los antiepilépticos actuales parecen producir su actividad anticonvulsionante: 1) Modulación de las conductancias intrínsecas de las membranas, principalmente los canales iónicos voltaje dependientes. 2) Supresión de la transmisión sináptica excitatoria mediada por aminoácidos. 3) Aumento de la transmisión sináptica inhibitoria gabaérgica, vía la modulación de los receptores postsinápticos, inhibición del metabolismo del GABA o bloqueo del transportador GABA [122].

Los antiepilépticos se eligen generalmente de acuerdo al tipo de epilepsia. Como decíamos, alrededor del 70% de los pacientes que desarrollan epilepsia pueden controlar sus crisis con una terapia antiepiléptica óptima (uno o varios antiepilépticos). Sin embargo, el restante 30% son epilepsias refractarias al tratamiento farmacológico o fármaco resistentes (EFR). Aproximadamente el 80% de las epilepsias están bien controladas médicamente con un sólo antiepiléptico, y el 10-15% con la combinación

de dos antiepilépticos. Se han descrito una serie de características que constituyen un factor de riesgo para que la epilepsia se convierta en fármaco resistente: la alta frecuencia de las crisis, la aparición en edades tempranas de la infancia y o la presencia de lesiones orgánicas cerebrales. El pronóstico para la remisión de las crisis parciales suele ser peor. Se ha sugerido que los factores de riesgo para el desarrollo de epilepsia crónica incluyen epilepsia parcial con más de un tipo de crisis, la presencia de patología neurológica concomitante, la larga duración de las crisis y la frecuencia de las crisis al comienzo de la enfermedad [122].

También se ha postulado que cambios en la función de la barrera hematoencefálica deben estar involucrados en la fisiopatología de la fármaco-resistencia y de los daños neurológicos [186]. Algunos trabajos muestran que a largo plazo, hay alteraciones funcionales y celulares asociadas con la EFR. En ellos no se determina si la causa es el foco epiléptico primario o la repetición de las crisis pero sí muestran la aparición de trastornos cognitivos y amnésicos [122].

Cuando el control de las crisis no es satisfactorio tras la aplicación del “protocolo farmacológico”, es decir, la no respuesta satisfactoria al tratamiento con al menos dos antiepilépticos de primera línea adecuados al tipo de epilepsia al menos en un período de dos años, se diagnostica al paciente como EFR. En este caso, cabe la posibilidad de considerar como opción terapéutica un tratamiento quirúrgico de la epilepsia. Algunos autores aconsejan la intervención quirúrgica temprana con el propósito de prevenir la agravación de la enfermedad y el desarrollo de epileptogénesis secundaria [81].

### **1.1.3.- Evaluación prequirúrgica y cirugía de la epilepsia.**

*Definición de zona epiléptica:*

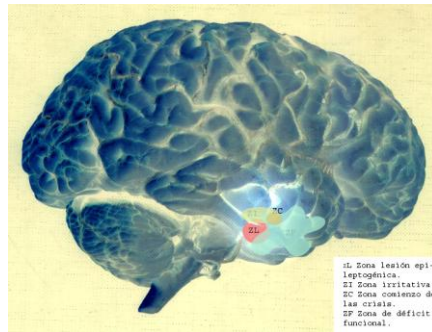
El objetivo principal de la cirugía de la epilepsia refractaria es la completa resección o desconexión de la zona epiléptica (ZE), definida como aquella zona de la corteza cerebral indispensable para generar la crisis epiléptica.

Pero el concepto de zona epiléptica es un término teórico y no existe en la actualidad ninguna técnica diagnóstica que permita determinar directamente la localización y los bordes de la ZE. Los métodos diagnósticos definen diferentes zonas corticales: 1) la zona de sintomatología ictal, 2) la zona irritativa, 3) la zona de inicio de la crisis, 4) la lesión epileptogénica, y 5) la zona de déficit funcional. Nuestra capacidad para definir la ZE es esencialmente una función de las sensibilidades y especificidades de nuestros métodos diagnósticos, mientras la definición estándar de estas zonas ha estado sujeta a la evolución histórica de las técnicas desde 1884 [178].

La zona de sintomatología ictal se define como el área cortical responsable de la aparición de los síntomas clínicos que acompañan el inicio de la crisis. La zona irritativa es aquella donde se originan las puntas epilépticas intercríticas, mientras que la zona de inicio de la crisis es aquella donde se origina la descarga de puntas epilépticas iccionales. La lesión epileptogénica es aquella alteración estructural responsable de la crisis epiléptica y la zona de déficit funcional, como su nombre indica, es aquella área cortical que presenta una alteración funcional en el período intercrítico. La delimitación de estas cinco regiones corticales requiere de técnicas diagnósticas específicas, que tienen como objetivo inferir de forma indirecta la localización de la ZE y las áreas corticales que, por su importancia funcional, deben ser preservadas durante el acto quirúrgico (corteza elocuente) [178].

Cuando los resultados diagnósticos de todas las técnicas concuerdan en las áreas examinadas, la delimitación de la ZE es factible y la posibilidad y probabilidad de éxito de la intervención quirúrgica es alta. Sin embargo, estos casos son escasos y es frecuente encontrar algún grado de discrepancia entre las diferentes pruebas y áreas corticales analizadas.

En este camino, J.Talairach y J.Bancaud desarrollaron un concepto un tanto diferente de la zona epiléptica, considerada ésta como una estructura compleja compuesta de áreas esenciales separadas, enfatizando que no sólo envuelve una única región sino un acervo de regiones interconectadas directamente, donde las conexiones facilitadas son de mayor importancia [178].



**Figura 1.** Imagen representativa de las diferentes regiones que determinan por convergencia la zona o foco epiléptico.

### *Evaluación prequirúrgica. Cirugía y evolución:*

El propósito de la evaluación prequirúrgica es triple: 1º) evaluar la posibilidad de realizar la operación, 2º) identificar el tipo más adecuado de operación y 3º) evaluar el riesgo-beneficio de tal operación. Los principios básicos para la inclusión de los pacientes en el protocolo quirúrgico son [122]:

- Crisis resistentes a tratamiento farmacológico.
- Frecuencia y severidad de las crisis tal que causen una discapacidad significativa.
- Que la reducción o cese de las crisis resulte en una mejoría significativa de la calidad de vida del paciente.
- Convergencia de los diferentes métodos de localización de la zona epiléptica.
- Una aceptable relación riesgo-beneficio para la operación.

Que la resolución de la intervención quirúrgica sea un éxito depende principalmente de: el tipo de operación, el lugar de la lesión, la naturaleza de la lesión, los resultados de la evaluación prequirúrgica (en especial el grado de congruencia entre las técnicas) y la experiencia del centro que lleva a cabo la operación.

Si tenemos en cuenta el tipo de cirugía en el resultado de la operación, la cirugía del lóbulo temporal (lobectomía temporal anterior, amigdalohipocampectomía selectiva) produce en aproximadamente el 70% de los pacientes la exención de las crisis y en un 20% una mejoría. Las cirugías extratemporales son menos frecuentes y su resultado es menos preciso. Si valoramos el tipo de patología el resultado de la resección es peor cuando no puede identificarse lesión en las imágenes de RM [122].

La evolución postquirúrgica de la epilepsia se evalúa periódicamente teniendo en cuenta el tiempo transcurrido tras la operación y la clasificación realizada por J.R. Engel conocida como “*Engel’s surgical outcome scale*” o “Escala Engel” [80].

En algunos casos no es posible identificar la zona epiléptica, pero los avances en el conocimiento sobre las bases anatómicas y fisiopatológicas de la epilepsia han propiciado el desarrollo de técnicas complementarias al tratamiento médico-quirúrgico clásico de la epilepsia refractaria como es la neuroestimulación del nervio vago.

## **1.2.- ELECTROENCEFALOGRAFÍA Y EPILEPSIA**

### **1.2.1.- Actividad eléctrica cerebral intercrítica en la epilepsia.**

*Fisiología intercrítica. Inhibición-excitación. Propagación:*

Las descargas epilépticas intercríticas (DEI) representan el correlato extracelular de las descargas excesivas y sincrónicas de un grupo de neuronas corticales, éstas poseen una respuesta eléctrica estereotipada que se caracteriza por cambios despolarizantes rápidos, intensos y duraderos del potencial de membrana (PDS) como ya hemos comentado anteriormente. La magnitud despolarizante de este fenómeno es tal que el potencial de membrana puede variar de  $-85\text{mV}$  hasta  $+30\text{mV}$  en una duración entre 50 y 200ms. Cada PDS hace que se disparen ráfagas de potenciales de acción en su pico despolarizante siguiéndole un periodo de hiperpolarización.

Estos PDS están asociados al registro de las “espigas epilépticas” del EEG. En este apartado sería imprescindible hablar de las bases de la generación de la actividad del EEG pero un desarrollo amplio de todas las contribuciones a la señal nos extendería enormemente. Por otro lado, ningún intento mejoraría lo que a este respecto se desarrolla en el capítulo 1 de la referencia [76], por ello remito a ella para una profunda comprensión de la señal del EEG. De manera resumida, nombrar que existen tres tipos básicos de contribuciones a la señal: la primera, fuentes de flujo por corrientes extracelulares tales como los potenciales de acción rápidos debidos a los iones sodio, la

actividad sináptica, las espigas de calcio, y las oscilaciones intrínsecas voltaje-dependientes. La segunda, espigas intrínsecas a la hiperpolarización que contribuyen a las ondas delta corticales y por último algunos efectos neuronales no sinápticos como la comunicación entre neurona-glía o ritmos corticales ultrarrápidos.

En el seno del foco epiléptico, las neuronas epilépticas se caracterizan no sólo por su hiperexcitabilidad, sino también por su tendencia pronunciada a sincronizar sus descargas, sincronización que conduce a la formación de “puntas” en el trazado electroencefalográfico. Otra excelente revisión acerca de los mecanismos celulares de la generación y sincronización de las descargas epilépticas interictales es el artículo de M. de Curtis y G. Avanzini [62] del que podemos resumir lo siguiente: i) las espigas interictales y las descargas ictales están generadas por diferentes poblaciones de neuronas a través de diferentes mecanismos celulares y neuronales; ii) la región cortical que genera las DEI (zona irritativa) no coincide con el área de inicio de las crisis; iii) la frecuencia de las espigas interictales no aumentan antes de una crisis pero si después de este evento ictal; iv) la supresión de espigas anuncia una descarga ictal; y v) el aumento de las espigas interictales suprime los eventos ictales. Varias evidencias experimentales indican que las descargas celulares altamente sincronizadas asociadas a las DEI están generadas por una multitud de mecanismos que envuelven la comunicación entre neuronas. Las descargas neuronales sincronizadas asociadas a una única DEI inducen y están seguidas por un profundo y prolongado periodo refractario sustentado por potenciales inhibitorios y por cambios activo-dependientes en la composición iónica del espacio extracelular. La depresión posterior a la espiga debe ser responsable de marcar la periodicidad de las espigas interictales comúnmente observada en ambos modelos humano y animal de la epilepsia focal. Por otro lado, se ha propuesto que la fuerte post-inhibición producida por las DEI protege contra el acaecimiento de descargas ictales al mantener un bajo nivel de excitación en una condición generalizada de hiperexcitabilidad determinada por la disfunción primaria.

Con el estudio de muestras quirúrgicas procedentes del subículo de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal se ha observado una actividad sincrónica rítmica espontánea similar a las descargas epilépticas interictales del electroencefalograma que son suprimidas por antagonistas tanto gabaérgicos como glutamatérgicos. La red de neuronas que generan estos eventos comprende tanto interneuronas como neuronas

piramidales, en estas últimas las sinapsis gabaérgicas revierten en potenciales despolarizantes. La respuesta gabaérgica despolarizante en neuronas con dirección a la región CA1 contribuye a la actividad interictal [55].

En cuanto a la propagación de las descargas epilépticas, en los estudios de modelos “kindling” de epilepsia generados por estímulos breves y repetidos, que inicialmente no evocan descargas epilépticas pero que progresivamente crean una condición epiléptica permanente, establecen que las crisis repetidas en animales de experimentación aumentan la susceptibilidad a padecer crisis adicionales y, eventualmente, evocan crisis espontáneas. Se ha sugerido que las alteraciones en las neuronas del hipocampo de los pacientes epilépticos son similares a las inducidas en el modelo animal, pero este fenómeno no aparece en todos los casos y la relevancia del “kindling” en humanos es un hecho controvertido. La aparición de una región epileptogénica contralateral secundaria o foco epiléptico especular ya era descrita por F. Morrell en los años sesenta [81, 10].

### **1.2.2.- Registros electroencefalográficos en epilepsia refractaria.**

#### *Registros electroencefalográficos:*

El electroencefalograma (EEG) es un registro de los potenciales generados por las células nerviosas de la corteza. Hay dos tipos de EEG dependiendo de donde se recoge la señal con los electrodos: de superficie en el cuerpo cabelludo o intracraneales. Para conseguir una detección precisa del voltaje de las corrientes neuronales, los electrodos tienen una baja impedancia y las diferencias de potencial recogidas son amplificadas, y así la señal EEG provee una manifestación gráfica continua de la distribución espacial de los cambios de voltaje en el tiempo. Desde el primer registro en humanos realizado por Hans Berger y publicado en 1929, los dispositivos EEG han evolucionado hasta los actuales EEG digitales. La inspección visual de un registro EEG comprende la valoración de la frecuencia, la amplitud, la regularidad de la onda, la reactividad al cierre-apertura de los ojos, hiperventilación,...y por supuesto, la identificación tanto espacial como temporal de anomalías y patrones epileptiformes. El rango de frecuencias con interés fisiológico se divide básicamente en las siguientes

bandas: delta (< 4Hz), theta (4-8Hz), alfa (8-14Hz), beta (14-30Hz) y gamma (>30Hz), con propiedades fisiológicas y patológicas propias. La crisis epiléptica se presenta en el EEG como una alteración caracterizada por una breve y episódica descarga sincrónica neuronal con un incremento dramático de la amplitud. Esta sintonización puede ocurrir localmente (crisis parciales) o involucrando todo el cerebro (crisis generalizadas), reflejándose en cada caso en unos pocos electrodos o en todos ellos respectivamente [4]. En el periodo intercrítico se producen en la mayoría de los pacientes epilépticos descargas epilépticas interictales, que aunque no son exclusivas del proceso epiléptico, si son características. Los diferentes patrones epileptiformes interictales tienen propiedades desiguales que permiten caracterizar los diversos tipos de epilepsia.

En el registro intercrítico, el noventa por ciento de las espigas corticales producidas por una fuente cerebral con un área superior a los diez centímetros cuadrados producen grafoelementos en el EEG de superficie, mientras que sólo el diez por ciento de las espigas que tienen un generador de superficie menor de diez centímetros cuadrados producen potenciales superficiales. Las espigas intracraneales con un área menor de seis centímetros cuadrados nunca se observan como espigas en el EEG de superficie [196]. En el artículo de E. R. John [127] podemos encontrar una revisión del sistema fisiológico que regula los parámetros que definen el fondo de la actividad electroencefalográfica o actividad basal.

*Patrones epileptiformes en epilepsia parcial compleja del lóbulo temporal, frontal y multifocal:*

Dentro de los patrones epileptiformes (puntas, ondas lentas, polipuntas, ondas agudas,...), la punta, espiga o también llamada “Descarga Epiléptica Intercrítica” es el grafoelemento característico más importante. Las DEI son los grafoelementos eventuales del EEG basal intercrítico que sugieren la presencia de un proceso epiléptico [100].

La descarga epiléptica interictal se define de acuerdo con el criterio de la Federación Internacional de Electroencefalografía y Neurofisiología Clínica (FIENC) como un fenómeno hipersincrónico transitorio debido a una descarga neuronal simultánea y excesiva que cumple los siguientes requisitos [76]:

1. Debe ser paroxística.
2. Debe tener un cambio abrupto de la polaridad.
3. Debe tener una duración menor de 200 milisegundos.
4. Debe tener un correlato fisiológico.

La aparente morfología de una descarga depende de muchos factores incluyendo la sincronía del agregado neuronal epiléptico, la proximidad del área cortical epileptogénica a los electrodos de registro y a la extensión de la propagación de la DEI dentro de las complejas vías polisinápticas antes de su detección en el cuero cabelludo [76].

La DEI registrada en el EEG de superficie ayuda a definir la zona irritativa. En los pacientes epilépticos temporales las DEI son frecuentes y se localizan en la región antero-temporal (con máxima negatividad en los electrodos F7 y F8 o en los electrodos temporales anteriores) pero no es específica, ya que puede encontrarse en las epilepsias extratemporales, especialmente con focos en la región orbitofrontal. En el 25% de los casos son de localización bitemporal. En la epilepsia del lóbulo temporal mesial (MTLE), las DEI se caracterizan por aparecer en la región temporal anterior aunque en un tercio de los pacientes son bilaterales e independientes. El valor localizador de la DEI es mucho menor en las epilepsias extratemporales. En las epilepsias del lóbulo frontal es más frecuente registrar descargas de punta onda y polipunta onda generalizadas o de distribución bifrontal, debido a la rápida propagación de la actividad epileptiforme por las múltiples vías de propagación intralobular y extralobular [100]. La amplia variabilidad descrita en la literatura acerca del porcentaje de detección de DEI en pacientes con crisis poco frecuentes es el resultado de diferencias en las poblaciones estudiadas, a los diferentes criterios utilizados para clasificar y detectar DEI y a los múltiples factores extrínsecos e intrínsecos que afectan a la ocurrencia de descargas. Por ejemplo, la relativa pequeña área de la corteza involucrada en la generación de la actividad epileptiforme y las propiedades resistivas de la duramadre, el hueso o la piel son parcialmente responsables de la incapacidad de detectar DEI. Por otro lado, algunas áreas de la corteza, como el área subfrontal o el área temporal medial no son directamente accesibles para el EEG de superficie [76].

Los encuentros electroencefalográficos ayudan a diferenciar las crisis parciales de las generalizadas como ya comentamos. El EEG intercrítico tiende a mostrar espigas localizadas y en ocasiones asociadas con ondas lentas focales en pacientes con epilepsia parcial, pero descargas punta-onda sincrónicas, de alta amplitud y generalizadas en pacientes con crisis generalizadas.

También se ha denotado en la literatura otros patrones epileptiformes como lentitud focal, descargas epileptiformes periódicas lateralizadas (PLEDS) o bilaterales (BIPLDS), lentitud difusa y otras anormalidades paroxísticas no específicas, aunque el valor diagnóstico de estos patrones es discutido [76]. La actividad delta rítmica intermitente temporal (TIRDA) es un patrón electroencefalográfico caracterizado por trenes sinusoidales de actividad, en el rango de 1 a 3.5Hz, bien localizado en regiones temporales. Diferentes estudios muestran que TIRDA juega un papel en la localización de la zona irritativa, sugiriendo que este patrón electroencefalográfico debe ser considerado como una marca de epileptogénesis que envuelve las estructuras temporales [66].

Los fármacos antiepilépticos de especial eficacia en las crisis parciales no suelen variar la frecuencia de las descargas epilépticas intercríticas pero si pueden modificar su morfología [62].

### **1.2.3.- Análisis cuantitativo del EEG.**

*EEG digital. Transformada de Fourier y Transformada Wavelet:*

El registro digital del EEG ha permitido la aplicación de herramientas matemáticas en el análisis de la señal. La “Transformada de Fourier” (TF) es un método tradicional para analizar series temporales, con ella la señal electroencefalográfica es transformada por una función exponencial compleja resultando una señal en el dominio de la frecuencia. En la práctica utilizamos por comodidad un algoritmo rápido en base dos (Fast Fourier Transform TFF). La utilización de estas funciones-base permite extraer información de las frecuencias de señales periódicas no transitorias, obteniendo de la TF de la señal el espectro de frecuencias no localizado en el tiempo.

Pero el estudio electrofisiológico de la función cortical en base al registro EEG revela que las interacciones neuronales son dinámicas en diferentes escalas de tiempo, con constantes temporales inferiores al milisegundo y que los patrones epileptiformes muestran un comportamiento no estacionario. Por ello es conveniente la utilización de otros algoritmos que permiten apreciar estas cualidades, como es el caso de la Transformada Wavelet (TW).

La “Wavelet” (u ondícula) puede ser definida como una pequeña onda que tiene una duración limitada y un valor promedio igual a cero. Se trata de funciones matemáticas capaces de localizar una función o conjunto de datos tanto en el tiempo como en la frecuencia. La historia de las “wavelets” comenzó con la tesis de A. Haar [61] en 1909, y pronto fueron empleadas en la física, la ingeniería y la sismología. El concepto amplio de Wavelet fue introducido por A. Grossman y J. Morlet [105] a mediados de los ochenta. La TW es una herramienta efectiva en el procesado de señales debido a sus atractivas propiedades de localización tiempo-frecuencial. Hay dos tipos de análisis wavelet: continuo (TWC) y discreto (TWD). En la TWC, la señal a analizar es emparejada y convolucionada en incrementos continuos de tiempo y frecuencia con las funciones-base o familia wavelet (utilizando todos los puntos digitalizados). Como resultado, la señal original es expresada como una integral ponderada de las funciones-base wavelet continuas. En la TWD, el producto interno de la señal con las funciones base se realiza en puntos discretos y el resultado es una suma ponderada de una serie de funciones-base. Lo más importante de una TW y de su consecuente aplicación al análisis de los grafoelementos del EEG es la elección de las funciones-base wavelet. Las funciones-base o familias wavelets son un conjunto de funciones similares que satisfacen las condiciones de continuidad, promediado cero, duración finita, ortogonalidad, etc. Para una descripción detallada de estas propiedades así como un estudio más profundo de la TW podemos consultar el trabajo de Samant A. y colaboradores [180]. Resumimos a continuación brevemente su fundamento matemático:

La “wavelet madre  $\psi(t)$ ” es una función matemática oscilante suave y compacta con buena localización en la frecuencia y el tiempo. La “familia wavelet o funciones-base wavelet” será el conjunto de funciones elementales generadas por dilataciones y

traslaciones de la función wavelet madre,  $\psi_{a,b}(t) = |a|^{-1/2} \psi\left(\frac{t-b}{a}\right)$  donde  $a, b \in \mathcal{R}$ ,  $a \neq 0$ , son los parámetros de escala y traslación respectivamente, y  $t$  el tiempo. La Transformada Wavelet Continua de una señal  $\varphi(t) \in L^2(\mathcal{R})$  es definida como la correlación de la señal con la familia wavelet para cada  $a$  y  $b$

$$(W_{\psi, \mathcal{S}})(a, b) = |a|^{-1/2} \int_{-\infty}^{\infty} \mathcal{S}(t) \psi^*\left(\frac{t-b}{a}\right) dt = \langle \mathcal{S}, \psi_{a,b} \rangle$$

La Transformada Wavelet es particularmente efectiva para representar varios aspectos de las señales no estacionarias, tales como los trenes de actividad, las discontinuidades y los patrones no periódicos, donde otros métodos de procesamiento de las señales fallan o no son efectivos. A través de la descomposición wavelet del registro electroencefalográfico las características transitorias son capturadas con precisión y localizadas en ambos dominios de tiempo y frecuencia. La capacidad de este “microscopio matemático” para analizar diferentes escalas de los ritmos neuronales ha mostrado ser una poderosa herramienta para investigar las oscilaciones de pequeña escala de las señales cerebrales.

Desde mediados de los noventa, este método ha sido utilizado para el análisis del EEG en pacientes y en algunas situaciones experimentales [4]. La TW es aplicada para el refinamiento en la localización y lateralización de crisis [19] y en la diferenciación de crisis generalizadas [185]. También se ha observado que la detección con la TW de la proximidad de una crisis es posible mucho antes del período ictal [159]. Otro importante papel de la TW es la eliminación de artefactos de diferente origen [19]. En el artículo de Latka M. y colaboradores [150] encontramos un análisis profundo de espigas interictales con wavelets y en la referencia [31], Bosnyakova D y coautores describen la utilización clínica de estas wavelets.

La Transformada Wavelet es una técnica de procesamiento de la señal que facilita el entendimiento de las conexiones posibles a través de las estructuras anatómicas, las funciones y los mecanismos neurofisiológicos del cerebro. El análisis wavelet de registros electroencefalográficos obtenidos de una población de pacientes puede sugerir potencialmente los procesos fisiológicos cerebrales subyacentes de patologías como la epilepsia [4].

En este trabajo evaluaremos si se trata de una herramienta útil para extraer las componentes de las descargas epilépticas interictales que ocurren en diferentes tiempos y dominios de frecuencia.

*Generadores cerebrales del electroencefalograma. Modelos distribuidos de la densidad de corriente:*

La resolución espacial del EEG es limitada y dificulta la localización precisa de las fuentes que generan el potencial. El número restringido de electrodos y la propagación de los potenciales en medios no homogéneos (fuentes profundas en surcos o en la hendidura interhemisférica con proyección tangencial a electrodos distantes, distorsión del potencial al atravesar tejidos con diferente conductividad) son algunos de los factores que contribuyen a la no exacta localización de sus generadores.

El principal problema de la electroencefalografía clínica radica en conocer cuáles son las fuentes intracerebrales a partir del conocimiento de la distribución de actividades en superficie, lo que se ha dado en llamar ‘problema inverso’. Para calcular los potenciales en superficie generados por una fuente intracraneal imaginaria (“problema directo”) es necesario utilizar un modelo de cabeza lo más parecido posible a la realidad. El cerebro y las estructuras que lo rodean no son un medio homogéneo, por ello los potenciales de campo que registramos en superficie están influidos por las distintas conductividades del líquido cefalorraquídeo, meninges, cráneo, tejido adiposo y piel y por la distorsión producida por los ventrículos. Estas estructuras actúan como atenuadores y filtros de alta frecuencia para la señal. Las distintas aproximaciones a la resolución del problema directo teniendo en cuenta el modelo conductivo de la cabeza comenzaron con la distribución potencial de un dipolo en distintas capas. En los primeros modelos, tres o cuatro esferas concéntricas representaban estas estructuras. Desde finales de los años ochenta, con la utilización de la RM, se han adaptado modelos más realistas a su geometría. En estos, se segmentan las imágenes y se descompone el volumen conductor en una malla formada por un número discreto de puntos. En esta tesis empleamos el criterio más utilizado y que necesita menos recursos, el método de elementos de frontera (Boundary Element Method BEM) que asume que el volumen conductor es isótropo y homogéneo entre elementos de un mismo tejido. Otros modelos más complejos que necesitan mayores recursos tienen en cuenta las

anisotropías e inhomogeneidades de tejidos, ventrículos y líquido cefalorraquídeo [107].

A partir de los modelos de solución del problema directo se han desarrollado numerosos métodos para intentar solucionar el problema inverso y conocer las fuentes generadoras del EEG y su localización. Para ello se ajusta y se hace coincidir las actividades y fuentes simuladas con las que realmente se miden a partir del EEG de superficie, es decir, se halla la distribución de la densidad de corriente dentro del cerebro desde el registro EEG superficial. Como consecuencia del infinito número de soluciones que son posibles debido al elevado número de localizaciones posibles, se hace necesario imponer unas condiciones de contorno para obtener una solución óptima. Existen diferentes algoritmos para minimizar la diferencia entre los valores reales y los calculados. De entre los métodos de restricción, LORETA (Low-Resolution Electromagnetic Tomography) desarrollado por R.D. Pascual-Marqui y colaboradores [166] es uno de los más ampliamente utilizados. Las condiciones de contorno utilizadas en la normalización LORETA vienen dadas por la determinación de la distribución de corriente suavizada espacialmente por la aplicación del operador laplaciano a la densidad de corriente. Su progresiva aplicación ha mostrado una creciente evidencia de su precisión, incluyendo estudios intracraneales [148].

A continuación resumimos brevemente la evolución histórica hasta llegar a este algoritmo. En 1984, M. Hämäläinen y R. Ilmoniemi comenzaron presentando una solución lineal, discreta, distribuida e instantánea del problema inverso del EEG/MEG: la solución de norma mínima. Este primer algoritmo no localizaba adecuadamente las fuentes profundas y sus errores de localización permanecieron sin resolverse hasta la introducción del método LORETA en 1994. Posteriormente, una serie de artículos publicados en 1998 y 1999 introdujeron por primera vez el método de mapas estadísticos paramétricos de alta resolución temporal para imágenes topográficas de actividad eléctrica neuronal. La idea era adoptar los métodos de inferencia estadística para la localización de la función cerebral utilizados en los estudios de PET y fMRI. El método tomográfico utilizado en esta tesis, “standardized low resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA) realiza una localización basada en los valores estandarizados de las imágenes de la densidad de corriente estimada [167].

A pesar de todos los esfuerzos anteriores, las soluciones lineales distribuidas, en el mejor de los casos, producen imágenes con errores sistemáticos de la localización. En nuestro caso, presentamos una solución lineal distribuida que rinde imágenes de la densidad corriente “estandarizada” (sLORETA), de localización exacta. Esta propiedad ha sido demostrada empíricamente para un número pequeño de electrodos (25), y para un número grande de vóxeles o cubos (13.000) representando la sustancia gris. En estudios comparativos con muchos otros métodos distribuidos y lineales, se demuestra que sLORETA tiene menor error de localización, e incluso menor dispersión espacial. En el año 2005, de forma independiente, dos grupos de investigadores demostraron matemática y físicamente la propiedad de localización exacta de sLORETA bajo condiciones ideales [184, 104].

La principal ventaja de la densidad de corriente frente a los modelos equivalentes de dipolos discretos, es que la primera es una solución lineal distribuida que no asume un número fijo de fuentes activas y proporciona una mejor representación discreta tridimensional de la actividad eléctrica cerebral. Para un estudio más profundo de la implicación de los montajes, las medidas y los errores en los modelos podemos consultar la referencia [60].

### ***1.3.-TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE POSITRONES Y EPILEPSIA***

#### **1.3.1.- Actividad metabólica cerebral en la epilepsia.**

La barrera hematoencefálica juega un importante rol en la regulación homeostática del microentorno necesario para la actividad estable y coordinada de las neuronas [1]. El flujo sanguíneo cerebral (CBF) normal en adultos es del orden de 50ml/100g/min y el consumo de glucosa del orden de 5.5mg/100g/min (entre 5.8-10.3 mg/100g/min para la sustancia gris y entre 3.6-5.2 mg/100g/min para la sustancia blanca). Bajo condiciones de reposo normales, el cerebro humano adulto utiliza el metabolismo oxidativo de la glucosa para suplir sus necesidades energéticas (aportando más del 95% de la energía necesaria). En estas condiciones, el cerebro presenta una fuerte correlación regional entre el CBF y la velocidad de metabolismo del oxígeno y de la glucosa -regiones con mayor flujo tienen mayor metabolismo y viceversa -. El

transporte de glucosa a través de la barrera hematoencefálica tiene lugar por un sistema mediado por transportadores saturable y específico como comentaremos a continuación. La cantidad de glucosa transportada desde la sangre al cerebro depende básicamente de dos factores, la concentración de capilares y la capacidad de transporte de la barrera hematoencefálica [186].

Numerosas características normales de la barrera hematoencefálica aparecen alteradas en la epilepsia crónica. Estos cambios patológicos incluyen pérdida o alteración de la expresión del transportador GLUT-1, pérdida de la permeabilidad selectiva de varias proteínas y la alteración del transporte de una variedad de iones. Como resultado, está ampliamente aceptado que en la epilepsia crónica la barrera hematoencefálica está dañada. Lo que todavía no se ha demostrado es si las crisis contribuyen al fallo de la barrera o si la pérdida de la permeabilidad selectiva y la capacidad de transporte de glucosa de la barrera están implicadas en la epileptogénesis [203]. Los experimentos muestran que el flujo cerebral y el metabolismo en la epilepsia focal deben estar desacoplados en regiones extensas pero esto no es debido ni a alteraciones estructurales ni a la duración o descarga ictal [39]. Una rápida sobrerregulación de la barrera hematoencefálica ocurre dentro de los tres primeros minutos del inicio de una crisis [59].

Como detallaremos a continuación el hipometabolismo alrededor del foco es la principal característica del metabolismo de la glucosa en la fase intercrítica de la epilepsia. Pocos son los trabajos realizados en pacientes con epilepsia que realizan un estudio dinámico de la captación y metabolización de la glucosa [124], uno de ellos es el trabajo de E.M. Cornford y coautores [56] (ver además § 1.3.3), en el que realizando un protocolo dinámico de captación de 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucosa (FDG) con tomografía de emisión de positrones (PET) en ocho pacientes con epilepsia parcial compleja obtienen que el foco epileptogénico en fase intercrítica es hipometabólico y es también una región en donde la barrera hematoencefálica presenta reducida actividad del transportador de glucosa. Asimismo las reducciones en la fosforilación son proporcionales a la reducción en la entrada de FDG. Los autores sugieren que tras las crisis repetidas se produce una acomodación de la actividad del transportador (un estado basal reducido). El cerebro intentaría compensar los extremos en el transporte y fosforilación vistos en la fase ictal, y esta autorregulación procuraría por mecanismos

cerebrales homeostáticos restringir la entrada a la zona epileptogénica. En un estudio paralelo G.R. Fink y col. [84] describen una “zona disfuncional” de desacoplamiento entre el transporte de la barrera hematoencefálica cerebral o flujo sanguíneo y el metabolismo de la glucosa en regiones temporales ipsilaterales al foco en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. Análisis de la cinética de la FDG revelan una anomalía adicional en la maquinaria molecular responsable del transporte en la barrera hematoencefálica, nombrada como una pérdida parcial de la reacción hexoquinasa envuelta en el mantenimiento del gradiente interno de glucosa entre la sangre y el cerebro. Esta anomalía es atribuida al desacoplamiento entre el flujo sanguíneo cerebral y el metabolismo de la glucosa, y debe dar cuenta del aspecto hipometabólico intercrítico. Esta condición de desacoplamiento entre la demanda metabólica y la disponibilidad debe llegar a ser “electrogénica” a través de una variedad de mecanismos, incluyendo despolarización neuronal, disminución de la captación de neurotransmisores excitatorios, disminución de la inhibición, etc.

La actividad epiléptica focal puede influir en áreas cerebrales distantes vía conexiones anatómicas lejanas. Para investigar la interacción de los efectos de la actividad epiléptica focal en el metabolismo cerebral se han llevado a cabo algunos estudios en ratas mediante autoradiografía. Cuando la actividad epiléptica focal es inducida por la aplicación de penicilina en la corteza motora, en el foco, y menos extensamente en el área cerebral homotópica contralateral, muestra un incremento de la tasa de utilización regional cerebral de glucosa (rCMRGlu). Este hipermetabolismo focal está acompañado por un extenso hipometabolismo lateral al foco. La disminución de la rCMRGlc ocurre en el área cortical somatosensorial pero no en la corteza motora posterior o anterior al foco, la corteza perirrinal o la corteza occipital. También es asociada con un incremento en el tálamo, en los núcleos ventrolateral, ventroposteromedial, ventroposterolateral y en particular, en el núcleo posterior del tálamo. Se sospecha la hipótesis de que la extensa reducción del metabolismo en el área cortical somatosensorial es debida a una inhibición vía núcleos talámicos causada por la actividad de la corteza motora [37]. El proceso de esclerosis del hipocampo en ratas también envuelve reactividad cortical bilateral y la participación de algunas estructuras motoras y del prosencéfalo límbico. Cuando la esclerosis se ha desarrollado completamente, el hipometabolismo se limita a regiones directamente conectadas al hipocampo dañado, que crea un circuito hiperexcitable de crisis límbicas [32].

En cuanto al efecto de los neurotransmisores en el metabolismo de la glucosa, el glutamato induce una respuesta metabólica robusta en los astrocitos (disminución de los niveles de ATP y estimulación de la captación de glucosa), el neurotransmisor GABA no acopla la actividad neuronal inhibitoria con la utilización de glucosa y las transmisiones sinápticas mediadas por GABA no contribuyen directamente a las señales de las imágenes cerebrales basadas en FDG [50]. A partir de espectroscopía de resonancia magnética nuclear del protón se ha comprobado que aparece una relación significativa entre el metabolismo de la glucosa y la concentración de glutamato/glutamina en la corteza cerebral normal y epiléptica tanto en el estado crítico como en el estado intercrítico [170]. Y también con esta técnica se ha observado que los parámetros de transporte de glucosa en la materia gris y la materia blanca son similares pero algo inferiores en la segunda [63].

### **1.3.2.- Tomografía de emisión de positrones y [<sup>18</sup>F]-FDG. Análisis cuantitativo.**

*La técnica PET, radiofármacos y neuroimagen:*

La Tomografía por Emisión de Positrones es una técnica de imagen capaz de medir la función fisiológica regional a partir del registro temporal de la evolución de fármacos trazadores marcados con un isótopo emisor de positrones. La aplicación de la PET con 2-deoxy-2-fluoro-D-glucosa marcada con un emisor de positrones, el <sup>18</sup>F, que posee un semiperiodo de 110 minutos (2-deoxy-2-[<sup>18</sup>F]fluoro-D-glucosa), permite evaluar el metabolismo celular proporcionando imágenes tomográficas cuantitativas de la distribución del consumo de glucosa.

La infraestructura necesaria para la aplicación de la técnica de PET está formada por tres unidades interrelacionadas: 1º) una unidad de producción de isótopos emisores de positrones de vida media corta, 2º) una unidad de radiofarmacia con un módulo de síntesis y control de calidad para la producción de FDG, y por último, 3º) una unidad de imagen médica, con una cámara PET con un sistema de anillos que detectan los fotones simultáneos emitidos en el proceso de aniquilación del positrón y un electrón. Tras la

reconstrucción tomográfica de las imágenes, un médico nuclear interpreta las imágenes [102].

Para el estudio cuantitativo de neuroimágenes PET se requiere de una cuidadosa comprensión del proceso de formación de la imagen y de todas las fuentes de error que distorsionan la verdadera información fisiológica objeto de estudio. Podemos distinguir tres tipos de factores que limitan la calidad final de la imagen: las propiedades intrínsecas del trazador, los efectos exógenos y las limitaciones de la técnica.

En cuanto a esta última hablamos de un término importante, la “resolución espacial” (axial, radial y tangencial) que está influenciada por las especificaciones técnicas del sistema como el número, el tamaño y el material de los detectores y su disposición geométrica, por el rango del positrón, por la no colinealidad y por el proceso de reconstrucción de la imagen. También hablamos del denominado “efecto de volumen parcial” en el que están implicados la precisión de la medida, el tamaño y la localización de la zona de interés, la anatomía subyacente y la resolución del tomógrafo.

#### *Ciclo de la FDG. Metabolismo neurona-glía:*

La 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucosa es el radiofármaco PET más utilizado en la práctica clínica con aplicación en multitud de patologías gracias a sus características metabólicas, a la rapidez de su síntesis y a las posibilidades de transporte desde el lugar de su producción.

Tanto la glucosa como la FDG entran en las células por medio de los transportadores de glucosa. Existen dos tipos fundamentales de estas familias de proteínas transportadoras, las SGLT  $\text{Na}^+$  dependientes (principalmente en el intestino y en el tubo renal proximal) y las GLUT,  $\text{Na}^+$  independientes. Las GLUT están presentes en casi todas las regiones pero tienen unas características diferenciadoras que posibilitan un mayor acumulo en algunos tipos celulares. Existen al menos once transportadores distintos caracterizados por ser proteínas con doce segmentos transmembrana que actúan mediante mecanismos de difusión facilitada [169].

En el cerebro, tanto la glucosa como la FDG atraviesan la barrera hematoencefálica vía GLUT-1, pero su incorporación a las células nerviosas se produce por GLUT-3, transportador con una mayor afinidad por la glucosa que posibilita la incorporación de ésta a las neuronas incluso con niveles circulantes muy reducidos. Tras su entrada en la célula, tanto la glucosa como la FDG inician la vía glicolítica, con la fosforilación por la enzima hexoquinasa en el carbono seis. La desfosforilación del compuesto fosforilado es muy lenta, en comparación con el proceso directo, por lo que el efecto neto es la acumulación del precursor fosforilado, FDG-6-P. A continuación en la vía glicolítica se produce la isomerización por acción de la encima fosfoglucosa isomerasa para formar fructosa-6- fosfato. La intervención del grupo hidroxilo del segundo carbono es fundamental para que pueda desencadenarse la isomerización; como la 2-FDG-6-P carece de dicho grupo funcional no se produce este paso y sufre atrapamiento metabólico al no poder ser metabolizado (a excepción del hígado). El resultado final del proceso es el acumulo progresivo del derivado fosforilado en el interior de la célula que será metabolizado a FDG-1-fosfato para iniciar la vía de síntesis del glucógeno o a 2-fluoro-2-deoxi-6-fosfoglucolactona para entrar en la vía de las pentosas fosfato [169, 110].

No se conoce con exactitud el mecanismo molecular específico responsable del incremento del consumo cerebral regional de glucosa (rCMRGlu) en respuesta a activaciones fisiológicas de regiones cerebrales concretas, aunque se ha descrito un mecanismo de acoplamiento de actividad neuronal con la utilización de este metabolito [168]. Algunos autores afirman que la imagen FDG-PET informa de la activación asociada del transportador de la glucosa y el metabolismo en los astrocitos más que de las neuronas [18]. Para una revisión de las interacciones energéticas entre neuronas y glía, así como la posible correlación entre la plasticidad estructural de los astrocitos y los fenómenos de activación podemos consultar la referencia [146].

#### *Análisis cuantitativos de imágenes PET cerebrales:*

Mediante la tomografía de emisión de positrones es posible cuantificar in vivo flujo sanguíneo, metabolismo de glucosa, afinidad de receptores, etc. La información proporcionada por las imágenes PET puede ser analizada desde dos puntos de vista: cualitativamente con la inspección visual por un experto o cuantitativamente, en la que

se pretende obtener medidas numéricas reproducibles. Existen diversos procedimientos para la valoración cuantitativa de estudios PET, desde las adquisiciones estáticas con la obtención de una sola imagen hasta las adquisiciones dinámicas de varias imágenes con la medida de la actividad en el plasma sanguíneo.

Puesto que en este trabajo utilizamos imágenes generadas con un protocolo de adquisición estático a continuación nombramos breve y únicamente los métodos más usuales de cuantificación estática en la práctica clínica: cuentas absolutas y el valor de captación estándar (SUV, Standard Uptake Value) y no entramos en las técnicas de obtención de curvas de actividad temporal de las adquisiciones dinámicas (Obtención de la tasa de utilización de glucosa por el tejido, MRGlu).

Tras la reconstrucción, las imágenes PET se expresan en “unidades de cuentas por minuto por vóxel” (o si la cámara PET se calibra, en unidades de cuentas por minuto por milímetro de tejido). La captación de FDG depende de diversos factores, como el peso del paciente, la dosis de radifármaco inyectado, la fracción de ésta que se acumula en el órgano de interés, o el nivel de glucemia en sangre en el momento del estudio. Por su lado, el SUV se define como la actividad de un tejido en  $\mu\text{Ci}/\text{mL}$  dividida por la dosis inyectada al paciente corregida por el decaimiento de su actividad y dividido por el peso del paciente.

Cuando nuestro interés se centra más en el estudio general de alguna patología cerebral que en el estudio individual, es necesario el análisis y la comparación de las imágenes de muchos sujetos. En este entorno, la utilización de métodos estadísticos cuantitativos es muy frecuente y se establecen procedimientos metodológicos estandarizados que permiten la comparación entre sujetos y también a su vez la comparación entre diferentes estudios de la literatura. Los métodos más divulgados son la cuantificación de regiones de interés en las que se delimita manual o semiautomáticamente las estructuras de interés (Region of interest, ROI) y se obtiene un valor numérico normalizando los valores de cuentas al valor medio del cerebro o de una región como el cerebelo. Su principal problema es la gran variabilidad entre las delimitaciones de los ROI por los operadores, el elevado coste temporal, etc. Por ello, cada vez más se utiliza la llamada cartografía cerebral estadística (Statistical Brain

Mapping) [187] como la desarrollada por el Institute of Neurology de Londres con el nombre de “Statistical Parametric Mapping” (SPM) [89].

Esta técnica no requiere la segmentación previa de regiones de interés. Esto resulta posible gracias a una etapa de pre-procesado de las imágenes tomográficas, previas al análisis estadístico, denominada normalización espacial, que consiste en deformar elásticamente la anatomía cerebral propia de cada sujeto hasta que concuerde con una imagen PET promedio, que se denomina patrón o “template”. En esta etapa se modifica únicamente la anatomía subyacente en las imágenes PET, al tiempo que se conservan las características funcionales de cada región cerebral. Una vez que todos los cerebros concuerdan con el patrón es posible compararlos vóxel a vóxel para efectuar todo tipo de estudios estadísticos en los que se pueden introducir variables y modelar las interacciones entre ellas dentro de un Modelo Lineal General (GLM) [87].

En estos estudios partimos de una hipótesis nula a priori acerca del comportamiento observado en las imágenes y tras la cuantificación confirmamos o rechazamos esta hipótesis. Los diseños de los modelos se dividen fundamentalmente en paramétricos o factoriales (relación imagen-parámetro) y en categóricos o sustractivos (diferencia entre grupos). Mediante el modelo lineal general la hipótesis se expresa a través de una matriz de diseño (una fila por cada imagen y una columna por cada efecto en relación lineal) y se estima de forma automática la contribución de cada efecto mediante la definición de un vector contraste. Como resultado obtenemos un valor de probabilidad para cada vóxel con un valor de significación  $p$  que representa la probabilidad de que la hipótesis nula sea cierta. El establecimiento del umbral de significación es arbitrario y suele establecerse en  $< 0.05$ . Para corregir los falsos positivos que se darían por las comparaciones múltiples (puesto que se efectúan de forma implícita muchos estudios independientes para cada vóxel) se corrigen los valores de  $p$  mediante el método de Bonferroni [87].

Los cambios en la actividad cerebral tienen dos componentes: Uno global, independiente de cambios en regiones y otro local o regional. Como primer paso en la localización de efectos regionales, la varianza global ha de ser eliminada por un procedimiento de normalización. Un procedimiento simple de normalización es dividir los valores regionales entre la media del total cerebral. Esto requiere que la

dependencia de la actividad local a la actividad global sea proporcional, hecho que no siempre es estrictamente cierto. Esta aproximación es habitual cuando se quiere estudiar los principales efectos de activación de un estudio funcional grupal, y tiene su mayor desviación cuando en el estudio se incluyen sujetos con importantes alteraciones estructurales y lesiones. En la discusión hablaremos más de ello e incluiremos algunas alternativas.

Aunque en nuestro trabajo no realizamos estudios de conectividad es interesante realizar un apunte acerca de este concepto que posteriormente emplearemos. La estimación de la conectividad cortical ayuda a describir las interacciones como muestras de enlace que dan cabida a la dirección e intensidad del flujo de información a través de las áreas corticales. Principalmente se han propuesto en estos últimos años dos definiciones de conectividad cerebral: Conectividad funcional y conectividad efectiva [87]. Mientras la conectividad funcional es definida como la correlación temporal entre eventos neuropsicológicos remotos espacialmente, la conectividad efectiva es definida como el más simple circuito que puede producir la misma relación temporal como la observada experimentalmente entre zonas corticales.

Por último, señalar que en las referencias [89, 87] podemos encontrar una revisión más profunda acerca del método Statistical Parametric Mapping y que nuestro estudio tomará como una de las principales guías el trabajo de P. Van Bogaert y colaboradores, “Statistical parametric mapping of regional glucose metabolism in mesial temporal lobe epilepsy” [202], al cual remito para una visión integral del método.

### **1.3.3.- PET en epilepsia.**

*Metabolismo. Localización y evolución:*

La tomografía de emisión de positrones con FDG comenzó a utilizarse para el diagnóstico de patologías cerebrales a finales de los años ochenta y rápidamente se aplicó en la evaluación prequirúrgica de las epilepsias intratables [145, 151, 16]. En los primeros estudios se describe la aparición de cambios metabólicos cualitativos,

principalmente una reducción, en las regiones correspondientes al foco epiléptico en estado intercrítico y un aumento considerable en situaciones de status epiléptico.

En estudios dinámicos de FDG-PET interictales en pacientes con epilepsia en los que se determinan a partir modelos compartimentales la captación de FDG con análisis gráficos (Patlak plot), las constantes de entrada ( $K1^*$ ), salida ( $K2^*$ ), fosforilación ( $K3^*$ ) y desfosforilación ( $K4^*$ ) derivadas de funciones dinámicas de

ciertos ROI, como se muestra en la expresión

$$\left| \begin{array}{c|c|c} \text{Sangre} & & \text{Célula} \\ \hline & \begin{array}{c} \xrightarrow{K_1} \\ \xleftarrow{K_2} \end{array} & \begin{array}{c} \xrightarrow{K_3} \\ \xleftarrow{K_4} \end{array} \\ \hline {}^{18}\text{FDG} & {}^{18}\text{FDG} & {}^{18}\text{FDG} - 6 - \text{PO}_4 \end{array} \right| ,$$

han mostrado que en la región epileptogénica los valores de  $K1^*$  y de  $K3^*$  están reducidos en comparación a sus respectivos valores en la región homóloga contralateral y no se observan diferencias ipsilaterales versus contralaterales de ninguna constante en las áreas externas a la región epileptogénica [56]. El transportador de glucosa GLUT-1 de la barrera hematoencefálica esta sobre-regulado durante las crisis epilépticas y la elevación de la actividad del transportador está caracterizada por un incremento de los transportadores GLUT-1, en particular en las membranas capilares (luminares) [57]. Estudios de inmunoreactividad con microscopia electrónica utilizados para analizar y cuantificar el transportador de glucosa GLUT-1 a partir de muestras de resección del tejido cerebral de los pacientes, han demostrado un incremento de la cantidad de reactividad GLUT-1 en las regiones extravasculares en las que hay más descargas en el EEG. Estas observaciones son consistentes con la hipótesis que la integridad capilar esta más comprometida y la gliosis cuantitativamente aumentada en las regiones con mayor intensidad de descargas de las muestras de resección [58].

En los últimos años con los avances en la adquisición y el análisis de las imágenes han surgido muchos estudios que identifican características metabólicas de grupos de pacientes epilépticos con algún rasgo en común como puede ser la localización del foco, la presencia de una lesión, hallazgos de esclerosis temporal mesial o los años de evolución de la enfermedad, en ellos se han descrito aspectos como la extensión del hipometabolismo, su graduación, el porcentaje de presencia de hipometabolismo o el porcentaje en el que el hipometabolismo puede identificar el foco. Solamente citaremos aquí algunas revisiones de estos hallazgos que valoran el estado del arte sobre esta cuestión [45, 156]. Los aspectos metodológicos de los

trabajos que aplican estadísticos paramétricos a las imágenes serán comentados en detalle en la discusión de esta tesis doctoral, en las líneas siguientes únicamente resumimos brevemente los principales hallazgos.

El hipometabolismo temporal debe estar ya presente al comienzo de la epilepsia temporal, pero es menos frecuente y menos severo en los recién diagnosticados que en los pacientes crónicos. En algunos estudios se ha correlacionado la alteración metabólica con el número de crisis y sus hallazgos sugieren que una disfunción inicial está presente en un número considerable de pacientes y que el metabolismo empeora por la actividad epiléptica continua [155]. El hipometabolismo temporal neocortical correlaciona con la atrofia del lóbulo temporal en la esclerosis del hipocampo asociada con displasia cortical microscópica [67].

Las alteraciones en el consumo de glucosa son menos frecuentes y menos acentuadas en niños con crisis parciales de nuevo comienzo que en adultos con epilepsia parcial crónica [95]. La epilepsia de larga evolución es asociada con mayor grado de hipometabolismo, sugiriendo que la epilepsia es una enfermedad progresiva [199]. Para evaluar los cambios longitudinales del hipometabolismo con la evolución de la enfermedad estudios en niños con epilepsia parcial intratable sin lesión donde se realizaban dos registros PET con un periodo de entre 7 a 44 meses de evolución mostraron que cambios en la frecuencia de las crisis correlacionaba positivamente con los cambios en la extensión del hipometabolismo cortical. Muchos pacientes con persistencia o incremento de la frecuencia de crisis (una o más crisis al día) mostraban una ampliación del área de la corteza hipometabólica en el segundo escáner. En contraste, aquellos pacientes en quienes la frecuencia de las crisis había disminuido por debajo de una crisis diaria entre el primero y el segundo escáner mostraban una disminución en el tamaño de la región hipometabólica. Estos resultados respaldaron la idea de que la extensión del hipometabolismo de la imagen PET puede sufrir cambios dinámicos, y estos están, al menos parcialmente, relacionados con la frecuencia de las crisis [24].

Se produce una normalización de la disfunción metabólica neuronal tras la cirugía de la epilepsia del lóbulo temporal (medida también con espectroscopia de RM) [46]. Los principales encuentros metabólicos tras la intervención son un marcado

incremento del rCMRglu, tanto en el hemisferio ipsilateral como significativamente en el contralateral en pacientes con epilepsia mesiobasal, disminución de los valores del rCMRglu en el lóbulo temporal mesiobasal contralateral -evidencia de una fuerte conexión interhemisférica entre ambas estructuras mesiales homólogas- y una tendencia a la normalización unos meses después de la cirugía de los valores del rCMRglu en la neocorteza temporal ipsilateral de la TLE mesial [106] . Otros autores han encontrado además un aumento del metabolismo en el área frontal inferior y en el tálamo ipsilaterales. En los pacientes con esclerosis temporal mesial además aparece un incremento estadísticamente significativo en el tálamo contralateral [191].

En otro estudio se ha observado que tras cirugía el metabolismo de la glucosa en la epilepsia del lóbulo temporal mesial disminuye en el núcleo caudado, el núcleo pulvinar del tálamo, en la circunvolución fusiforme, la circunvolución cingular y la región posterior de la ínsula en el hemisferio ipsilateral a la resección , mientras que aumenta en la región anterior de la ínsula, en la materia blanca del lóbulo temporal, en el mesencéfalo, en la circunvolución precentral inferior, en la circunvolución anterior del cuerpo caloso y en la circunvolución supramarginal también en el hemisferio ipsilateral, pero no se han encontrado cambios significativos en el metabolismo de la glucosa en el hemisferio contralateral. El incremento en el metabolismo tras la operación parece representar la propagación de los caminos de las descargas epilépticas ictales e interictales, mientras que la reducción debe estar relacionada con la pérdida permanente de aferencias desde las estructuras temporales mesiales anteriores escindidas [130]. Aunque el hipometabolismo delimita en general el área epiléptica, su tamaño no está relacionado con la extensión del tejido epiléptico a ser resecado.

La mayoría de los pacientes con crisis parciales complejas tratables farmacológicamente tienen alteraciones en el flujo y el metabolismo en su lóbulo temporal. En líneas generales, se ha visto que los antiepilépticos convencionales disminuyen el CBF y el CMRGlc [96].

*Epilepsia, otros radiofármacos, otras técnicas:*

Como indicabamos, la FDG es el radiofármaco por excelencia en la práctica clínica pero también se han utilizado otros radiotrazadores PET en la investigación funcional de la epilepsia. A continuación resumimos algunos de los hallazgos:

El [<sup>11</sup>C]-flumaceno, un marcador de la integridad funcional del sistema neurotransmisor inhibitorio gabaérgico que permite cuantificar la concentración de receptores GABA A, ha mostrado un área de reducida afinidad más restringida en epilepsia temporal que la detectada con glucosa. A pesar de su elevada sensibilidad en la detección de esclerosis hipocampal unilateral, en un tercio de los pacientes estudiados se encuentran alteraciones contralaterales [141]. La fuente predominante en epilepsia temporal mesial de la disminución de la afinidad del flumaceno es la esclerosis del hipocampo, más que la subregulación de la afinidad a benzodiazepinas de las neuronas hipocampales sobrevivientes [41].

Otro de los sistemas muy estudiado en epilepsia es el sistema serotoninérgico. El principal hallazgo es la reducción de la afinidad del receptor 5-HT<sub>1A</sub> en estructuras temporales mesiales y en la ínsula en epilepsia del lóbulo temporal [101]. En el estudio realizado por I. Merlet y colaboradores, en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal sobre la disponibilidad de receptores 5-HT<sub>1A</sub> midiendo la afinidad al receptor del trazador [<sup>18</sup>F]MPPF (2'-Methoxyphenyl-(N-2'-pyridinyl)-p-18F-fluoro-benzamidoethyl piperazine) también observaron una disminución de ésta en la zona temporal. Sin embargo, los pacientes también mostraron un incremento de la afinidad potencial en varias regiones contralaterales a la zona epiléptica [158]. Para un estudio más amplio de otros radiofármacos utilizados en epilepsia podemos consultar la referencia [111].

El flujo sanguíneo cerebral también es ampliamente estudiado tanto en la fase intercrítica como en la fase ictal de la epilepsia. En los estudios de la fase intercrítica se utilizan tanto trazadores de PET (<sup>15</sup>O-Agua, <sup>15</sup>O-Butanol) como trazadores de Tomografía Computerizada de Emisión de Fotón Único -SPECT- (<sup>99m</sup>Tc-ECD, <sup>99m</sup>Tc-HMPAO). En la fase ictal, debido principalmente a las dificultades metodológicas en la práctica clínica rara vez se utilizan trazadores de PET, únicamente los trazadores para SPECT. Resumimos brevemente algunos de los hallazgos encontrados con esta segunda técnica.

Las observaciones de Penfield en los años treinta proporcionaron la primera evidencia sistemática de cambios en el flujo sanguíneo cerebral regional (rCBF) asociados con crisis focales. Los estudios hasta la fecha en fase ictal o postictal se han realizado mayoritariamente midiendo el rCBF utilizando estas cámaras SPECT. Sus hallazgos muestran hiperperfusión de todo el lóbulo temporal. Las crisis del lóbulo temporal asociadas con pérdida de conciencia producen incrementos del CBF en el lóbulo, seguidas por incrementos en estructuras subcorticales de línea media bilaterales. Estos cambios están acompañados por marcadas disminuciones del CBF bilaterales en la corteza frontal y parietal de asociación [29].

Como comentábamos, no hay prácticamente estudios PET en fase ictal. La mayoría de estudios ictales se realizan con SPECT y en otros se realiza el co-registro, normalización y sustracción de las imágenes intercríticas a las ictales. Un hallazgo importante de estos estudios es la presencia de hipermetabolismo ictal no sólo en la localización del foco sino también en la región contralateral en el 72% de los pacientes, formando una imagen espejo en el 57% de los pacientes principalmente en las epilepsias neocorticales [118].

Los más limitados estudios acerca del acoplamiento entre el flujo sanguíneo y el metabolismo en humanos han sugerido que el flujo durante las crisis es adecuado para la demanda metabólica, aunque algunos estudios con animales y humanos han sugerido áreas localizadas de desacoplamiento [73, 94]. Algunos autores afirman que el desacoplamiento del metabolismo y el flujo sanguíneo cerebral es un proceso progresivo que resulta de la diferente respuesta de estos a la actividad ictal crónica [33].

Por supuesto, también se han realizado estudios sobre la perfusión cerebral en epilepsia del lóbulo temporal mesial mediante el análisis por Statistical Parametric Mapping de SPECT ictal e interictal [195].

## **1.4.- RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR Y EPILEPSIA**

En las últimas décadas se ha producido un importante progreso con las imágenes estructurales y funcionales cerebrales en la epilepsia. La correlación de estructura y función es esencial para comprender la epilepsia y las crisis epilépticas.

La principal aplicación clínica de la Resonancia Magnética Nuclear (RM) en este caso es identificar la base estructural de la epilepsia y determinar la presencia de una lesión o cambio que pueda ser la causante o estar vinculada con la epilepsia. Los hallazgos comúnmente encontrados en los estudios de RM en epilepsia son esclerosis del hipocampo, malformaciones del desarrollo cortical, malformaciones vasculares, tumores y daño cortical adquirido [122]. Los porcentajes de alteraciones estructurales varían según los estudios y varían también según la situación lobular del foco, pero aproximadamente en el 60-70% los hallazgos visuales de resonancias convencionales realizadas en pacientes diagnosticados de epilepsia del lóbulo temporal son compatibles con una falta de lesión o sin alteraciones específicas [43].

Cuando los resultados de la RM confirman hallazgos patológicos en el lóbulo temporal mesial, habitualmente envuelven no sólo el hipocampo y la amígdala, sino también la corteza entorrinal y perirrinal. La muestra de atrofia se explica por una pérdida celular secundaria a la interrupción de las conexiones entorrinal-hipocámpal como resultado de la interrupción eléctrica entre estas dos estructuras [26].

El desarrollo de nuevas secuencias de RM tanto anatómicas como funcionales, ha permitido que se encuentren nuevos hallazgos en pacientes con “resonancias normales” (en secuencias T<sub>1</sub>). Resumimos aquí algunos de los aspectos que más atañen a esta tesis:

Por ejemplo, la esclerosis del hipocampo esta caracterizada por un incremento en la señal T<sub>2</sub> y en la señal FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery). La presencia de un incremento de la señal FLAIR se correlaciona con una mayor pérdida de células del hipocampo [69]. También se han encontrado valores anormales en el tiempo de relajación T<sub>2</sub> en regiones remotas al foco epiléptico [35]. Cambios en la forma de activación (incremento) o desactivación (disminución) de la señal BOLD (Blood-

oxygen-level dependent) de la RM funcional (fMRI) ocurren simétricamente en la corteza de ambos hemisferios, tanto en regiones anteriores como posteriores, pero varían entre los pacientes. Cambios talámicos bilaterales también se han observado en el 80% de los pacientes. Las activaciones predominan sobre las desactivaciones en el tálamo, mientras lo contrario ocurre en la corteza cerebral [5]. Por último, en imágenes de tensor de difusión en epilepsia del lóbulo temporal mesial con esclerosis del hipocampo se ha advertido una recuperación postoperatoria de la difusividad del hipocampo contralateral [200].

La morfometría basada en vóxeles (Voxel-based morphometry) revela que las alteraciones en la materia gris en epilepsia del lóbulo temporal se extiende más allá del hipocampo involucrando otras áreas límbicas como el cíngulo y el tálamo, y también áreas extralímbicas, particularmente el lóbulo frontal. La reducción de la materia blanca se encuentra únicamente ipsilateralmente al foco, incluyendo el polo del temporal y las áreas entorrinal y perirrinal. Esta muestra de cambios estructurales sugiere la desconexión de los caminos frontolímbicos preferenciales en los pacientes con epilepsia refractaria del lóbulo temporal [27]. Se ha observado una asimetría en el volumen del lóbulo temporal en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal izquierdo pero no en los pacientes del lóbulo derecho [68].

La espectroscopia de protón por RM permite por otro lado investigar los metabolitos cerebrales y algunos neurotransmisores de manera no invasiva. Puede tener un papel relevante en la localización del área epiléptica, en especial en la lateralización de la epilepsia temporal al valorar, por ejemplo, los picos de N-acetil-aspartato (NAA), inositol y lactato, producto de un metabolismo deficitario en oxígeno, en los periodos postictales. También pueden ser estimadas las concentraciones de creatina y colina. En las regiones cerebrales que incluyen un foco epiléptico existe una reducción del cociente NAA/creatina+colina [92]. Pueden estimarse las concentraciones cerebrales de GABA y glutamato y los efectos sobre ellas de los fármacos antiepilépticos.

## **1.5.- INTEGRACIÓN MULTIMODAL**

### **1.5.1.- Relación entre la actividad eléctrica y metabólica cerebral.**

*Acoplamiento homeostático entre la función eléctrica neuronal y el metabolismo cerebral:*

En un seminario publicado en 1890, Charles Sherrington sugería que el cerebro poseía mecanismos intrínsecos para regular la disponibilidad de sustratos energéticos en correspondencia con las variaciones locales de la actividad funcional. Aunque el artículo se centraba principalmente en el flujo sanguíneo, la noción de un estrecho acoplamiento entre la actividad neuronal y el metabolismo energético era ya claramente formulada. Esta noción representa la base de todas las técnicas de imagen funcional en donde los cambios locales de la actividad cerebral pueden ser visualizados midiendo los cambios en el flujo sanguíneo, la utilización de glucosa o el consumo de oxígeno asociado con la actividad de circuitos neuronales específicos [201].

La relación entre la actividad cerebral eléctrica y metabólica es estudiada en la actualidad con modelos animales utilizando métodos invasivos; sin embargo esta relación permanece sin esclarecerse cuando hablamos del cerebro humano. En particular, la relación entre medidas no invasivas de la actividad eléctrica y el metabolismo permanece en gran parte indefinida. Para entender mejor estas relaciones algunos trabajos como el de T.R. Oakes y coautores se han centrado en ello. En este estudio la actividad cerebral era medida simultáneamente con electroencefalografía y tomografía de emisión de positrones con FDG a doce sujetos sanos en reposo. La distribución intracerebral de la densidad de corriente era estimada y proyectada en mapas tomográficos para siete bandas de frecuencia estándar del EEG. Los datos de la imagen PET y del registro EEG eran exploradas en las mismas dimensiones de espacio y se crearon mapas correlacionales vóxel a vóxel entre todos los sujetos. Para cada banda correlaciones positivas y negativas significativas eran encontradas y eran consistentes con la interpretación más aceptada de la función de estas bandas del EEG. Con el aumento de la frecuencia del EEG, había un incremento del número de vóxeles

correlacionados positivamente, mientras que la banda baja de alfa era asociada con un número mayor de correlaciones negativas [163].

Recientemente, varios estudios han investigado la relación entre la actividad neuronal y la respuesta hemodinámica utilizando registros simultáneos de señales electrofisiológicas y señales BOLD con fMRI. Los resultados muestran que la respuesta hemodinámica correlaciona significativamente con la actividad sináptica integrada. Estos estudios también muestran las limitaciones inherentes a la aplicación de estas señales a la neurociencia básica, porque la respuesta hemodinámica refleja sólo aspectos limitados de la actividad celular en los procesos. Las señales derivadas hemodinámicamente son complicadas porque son dispersas en el tiempo y en el espacio comparadas con la actividad neuronal, resultando respuestas solapadas espacial y temporalmente. Para deconvolucionar las señales, se requiere más información acerca de sus principios de superposición en el tiempo y el espacio, y estos difieren dependiendo de la etiología de la señal, los compartimentos vasculares, las condiciones fisiológicas o los paradigmas funcionales.

Por otro lado en la literatura se han señalado algunos modelos teóricos de acoplamiento entre la actividad eléctrica cerebral y el metabolismo [13], en este caso se valoran diferentes hipótesis que relacionan el efecto de la variación de algunos parámetros fisiológicos con la evolución temporal de la señal modelada BOLD.

Desde el punto de vista fisiológico se ha destacado a los astrocitos como elementos pivote en el acoplamiento de la actividad sináptica y el metabolismo energético. Están idealmente posicionados y poseen sistemas especializados para percibir la actividad sináptica, ajustar las necesidades energéticas e incluso recaptar neurotransmisores [154]. De hecho, en ocasiones se ha afirmado que la respuesta hemodinámica está probablemente más conducida por las señales neuroeléctricas que por las necesidades energéticas locales directas del cerebro.

*Valoración de esta relación en la epilepsia:*

El papel de la espiga interictal en el metabolismo cerebral es polémico y complejo. El disímil rango temporal de la duración de una descarga eléctrica intercrítica

y de cualquiera de las respuestas metabólicas que podemos medir con las técnicas actuales dificultan su correlación, permitiendo relacionar únicamente algunas propiedades integradas de este particular proceso electrofisiológico. El estudio de la influencia de las espigas interictales en las imágenes de FDG-PET se ha realizado en la mayoría de los estudios midiendo los índices de asimetría de regiones de interés y correlacionándolos con el número de espigas encontrando que, la diferencia derecha-izquierda en el total de espigas tiene una correlación negativa significativa con el índice de asimetría derecha-izquierda de la región temporal de la imagen PET apoyando la hipótesis de que el metabolismo debe reflejar no sólo déficit funcional sino también una disfunción relacionada con la incidencia de espigas interictales [116]. La actividad lenta regional interictal en la epilepsia del lóbulo temporal correlaciona con el hipometabolismo temporal lateral. Esta fuerte correlación ha sugerido que el hipometabolismo debía limitar un campo de reducida inhibición que podría recibir propagación ictal e interictal [142]. Por otro lado, algunos estudios han observado que la captación de glucosa en el hipocampo está más estrechamente asociada con la inhibición recurrente de larga duración que con la excitación piramidal transitoria. Sin embargo, aunque el hipometabolismo observado en algunos estudios puede reflejar una inhibición leve, otros mecanismos como la disfacilitación son también probables para estos patrones metabólicos [3]. En relación con el metabolismo de los diferentes patrones intercríticos, el artículo [108] muestra un marcado incremento mesiotemporal del metabolismo en un caso con PLEDs dando evidencia de que las PLEDs pueden ser una manifestación más de status parcial epiléptico. Algunos autores afirman que los cambios metabólicos reflejan las redes preferenciales implicadas en las descargas ictales [49]. Otros han estudiado, utilizando otra perspectiva, la respuesta BOLD-fMRI a descargas epilépticas interictales [22, 135], pero el análisis conjunto de estos trabajos no son todavía conclusivos.

Entre crisis, los niveles extracelulares de lactato correlacionan con la frecuencia de las espigas interictales. Experimentos de microdiálisis en animales sugieren esta generación de lactato extracelular como un índice de la utilización local de glucosa y su dependencia con la actividad de las neuronas bajo ciertas condiciones [75]. Modelos de animales con epilepsia parcial han mostrado que las espigas interictales incrementan el metabolismo de la glucosa [109].

Dentro de la zona hipometabólica, la disminución de la captación de glucosa no se ha encontrado más pronunciada en las regiones que contienen los dipolos eléctricos reconstruidos de las DEI. Sin embargo, la propagación espacio-temporal de la hiperactividad neuronal subyacente a las espigas interictales sugiere la presencia de redes epilépticas preferenciales dentro del lóbulo temporal hipometabólico [157].

### **1.5.2.- Combinación de tecnologías: neuroimagen y neurofisiología.**

En los últimos años la comunidad neurocientífica ha realizado muchos esfuerzos por intentar fusionar e integrar la información de las diferentes modalidades técnicas, por un lado la alta resolución espacial de las técnicas de imagen hemodinámicas como la PET o la fMRI y por otro, los datos con alta resolución temporal del EEG o la MEG. En general los diferentes y múltiples acercamientos a este propósito pueden clasificarse en tres tipos de estrategia [117]:

- 1) Converger la evidencia de forma cualitativa o a partir de meta-análisis.
- 2) Fusión directa de los datos utilizando algún algoritmo matemático/estadístico con la suposición de que las señales críticas generadas por cada método corresponden al mismo conjunto de generadores neuronales subyacentes [15].
- 3) Modelos de redes neuronales que simulan los diferentes tipos de datos construyendo y suponiendo modelos biológicos realistas.

La interpretación fisiológica conjunta de los resultados obtenidos de las técnicas PET y EEG es compleja puesto que estos no pueden ser fácilmente integrados en un modelo consistente y unificado. Para ello, en la última década se han desarrollado diferentes técnicas como la estimación de la densidad de corriente con el objetivo de encontrar la localización tridimensional de la actividad eléctrica intracerebral y la posibilidad de compararla y correlacionarla con los valores metabólicos de la FDG-PET. Los resultados de la densidad de corriente, a diferencia de las imágenes de PET y de RM no vienen dados por los valores de los vóxeles (cubos) de una cuadrícula, sino que cada localización tiene cuatro parámetros, el vector de orientación de la corriente y el valor de su intensidad. En este trabajo sólo trabajaremos con este último.

Así pues, la relación entre medidas no invasivas de la actividad eléctrica y el metabolismo permanece prácticamente indefinida. Está admitido que la señal electroencefalográfica está estrechamente relacionada al patrón espacio-temporal del metabolismo en el cerebro humano sano. Sin embargo esta relación no está plenamente comprendida debido a que varios son los factores que contribuyen a esta difícil conexión. Primero, el ya comentado sólo reciente desarrollo de métodos de localización que permiten la estimación lo suficientemente precisa de las fuentes intracerebrales de las señales observadas en el EEG de superficie. Segundo, las diferentes bandas de frecuencia que comprenden la señal asociadas con diferentes estados cerebrales. El tercero, debido al hecho de que la señal eléctrica opera sobre un periodo de milisegundos mientras que los procesos asociados con los cambios medibles de la función hemodinámica y el metabolismo de las técnicas que estamos tratando son mucho más lentos, y por último, que sólo recientemente se han realizado experimentos para revelar la relación entre la actividad eléctrica y el metabolismo a nivel celular con suficiente detalle para permitir hipótesis acerca de la demanda metabólica de los procesos electrofisiológicos relevantes en las técnicas de imagen no invasivas [163]. Pocos son los estudios donde alguna propiedad eléctrica es incluida como variable en un análisis de covarianza a nivel de vóxeles en imágenes PET. En este artículo de TR. Oakes podemos encontrar referenciados algunos de estos que incluyen sujetos sanos o pacientes con patologías diferentes a la epilepsia.

## 2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVO

Ya a mediados del siglo XIX, Robert Bentley Todd y Hughlings Jackson [119, 176] describían las primeras teorías eléctricas sobre la epilepsia. Posteriormente, DE. Kuhl y coautores en 1978 señalaban la disminución en la captación de FDG en la región del foco epiléptico [145].

En las dos últimas décadas se han descrito multitud de trabajos que estudian las características electrofisiológicas y metabólicas de las epilepsias fármaco resistentes. En 1982, J. Jr. Engel y sus colaboradores [77] señalaban que las técnicas metabólicas y electrofisiológicas medían diferentes aspectos de la disfunción cerebral en la epilepsia. Desde entonces el desarrollo tecnológico de ambas pruebas ha permitido evaluar la relación entre sus hallazgos. Por ejemplo, el artículo de S. B. Hong y colaboradores [116], donde se estudia la influencia de las espigas intercríticas en la imagen de FDG-PET y se observa una correlación negativa entre la relación derecha-izquierda del número total de espigas y la asimetría derecha/izquierda en la imagen PET concluyendo que el hipometabolismo está influenciado por la ocurrencia de descargas entre crisis. O el trabajo de J.M. Kilner y colaboradores, que propone como los cambios en el espectro electroencefalográfico pueden ser expresados hemodinámicamente [135].

El objetivo principal de esta Tesis Doctoral consiste en estudiar el metabolismo intercrítico del foco epiléptico. Partimos del hecho que tanto la medida del metabolismo cerebral de la glucosa a partir de la tomografía de emisión de positrones como la actividad eléctrica cerebral medida mediante EEG reflejan directa o indirectamente los mismos mecanismos de actividad neuronal [186, 76] y que el acoplamiento metabólico global en respuesta a las necesidades energéticas de la actividad eléctrica epileptiforme intercrítica está preservado durante este período, por ello nuestra hipótesis *a priori* supone que ambas propiedades del foco deben estar relacionadas en su distribución cerebral.

Y los objetivos específicos de este trabajo serán:

- 1.** Caracterizar cuantitativamente la actividad eléctrica intercrítica de pacientes con epilepsia fármaco resistente: Determinar los parámetros electrodinámicos de las descargas epilépticas interictales -amplitud, duración, rango de frecuencias, potencia espectral de las diferentes bandas, asimetría hemisférica y localización de la zona irritativa-.
- 2.** Caracterizar la evolución temporal de la descarga epiléptica intercrítica: Estudiar los componentes de la espiga intercrítica aplicando la Transformada Wavelet a la señal. Determinar sincronización y propagación a otros electrodos.
- 3.** Correlacionar los parámetros anteriores con la historia clínica, el tipo de lesión y la localización del foco e intervención quirúrgica de los pacientes.
- 4.** Establecer los generadores intracerebrales de la actividad intercrítica electroencefalográfica: Calcular la distribución de la densidad de corriente con sLORETA. Comparar los resultados de los pacientes.
- 5.** Localizar la zona de hipometabolismo relacionada con el foco epiléptico: Medir cuantitativamente el grado y la extensión de las alteraciones metabólicas que se presentan en la imagen PET de cada paciente.
- 6.** Estudiar las características diferenciales – expansión, asimetría, limitación – del metabolismo teniendo en cuenta agrupaciones de pacientes según la localización del foco, historia clínica,...Determinar si hay diferencias estadísticamente significativas.
- 7.** Fusionar las imágenes de Resonancia Magnética y PET. Evaluar desde la fusión la relación entre la naturaleza de la lesión epileptiforme y el metabolismo.
- 8.** Examinar la correspondencia entre los hallazgos del electroencefalograma – propiedades de la descarga intercrítica y de la densidad de corriente– con los obtenidos con las imágenes PET. Averiguar las correlaciones significativas

entre los aspectos electrofisiológicos y metabólicos del período intercrítico de estos pacientes.

**9.** Evaluar la concordancia entre los resultados electrofisiológicos, metabólicos, anatómicos y de intervención y evolución quirúrgica.

**10.** Extraer de los puntos anteriores conclusiones que pudieran tener un interés clínico o una utilidad en futuras valoraciones prequirúrgicas.

Para la posible intervención quirúrgica de los pacientes que presentan una epilepsia fármaco resistente es de capital importancia determinar la localización lo más exacta posible del foco epiléptico. La delimitación de la zona epiléptica es desbaratada por el hecho que, tanto tejido cerebral epiléptico como tejido disfuncional no epiléptico, existen más allá de esta área e incluso deben implicar al hemisferio contralateral [79]. Por lo anterior queda justificado que intentemos deslindar los bordes de las zona irritativa, la zona lesiva y la zona de déficit funcional y las conexiones entre ellas para un mejor conocimiento y localización del foco cuya extirpación o desconexión puede dar lugar a la desaparición de las crisis.

## **3.- POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS**

### **3.1.- POBLACIÓN DE ESTUDIO**

#### **3.1.1.- Descripción y procedencia.**

Las personas incluidas en esta Tesis Doctoral forman parte de los voluntarios de un proyecto de investigación multicéntrico sobre la epilepsia fármaco resistente llevado a cabo entre la Unidad de Cirugía de la Epilepsia del Hospital Clínico La Princesa, el Centro PET Complutense, la Clínica Ruber Internacional y el Instituto Pluridisciplinar de la Universidad Complutense de Madrid. Así, la población de estudio está integrada por dos grupos, el “Grupo Pacientes”, constituido por treinta y ocho pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento farmacológico, que presentaban Crisis Comiciales Parciales Complejas, procedentes de la Unidad de Cirugía de la Epilepsia del Hospital Clínico La Princesa y el “Grupo Control”, diez sujetos sin alteración neurológica alguna, pertenecientes a un estudio voluntario (PET-FDG) del Instituto Pluridisciplinar y el Centro PET Complutense.

Todos los pacientes epilépticos habían recibido antiepilépticos en monoterapia y politerapia diversas sin encontrar respuesta positiva en el control de sus crisis durante al menos dos años de tratamiento y estaban siendo evaluados para beneficiarse de un tratamiento quirúrgico en la Unidad de Cirugía de la Epilepsia. Los pacientes ingresaron en esta Unidad para la localización y evaluación prequirúrgica de la región epiléptica. Esta evaluación incluyó el seguimiento continuo del paciente con v-EEG (algunos de ellos con electrodos semi-invasivos), evaluación neuropsicológica, estudio de Resonancia Magnética Nuclear, estudio de SPECT y/o PET intercítico, etc.

Finalmente, tras la evaluación de las pruebas por el comité de la Unidad de Cirugía fueron intervenidos quirúrgicamente 29 pacientes durante el período comprendido entre los años 2000-2002 y se les realizó al menos un año de seguimiento en este centro de referencia.

Todos los pacientes y controles dieron su consentimiento informado para la utilización de las pruebas diagnósticas y los resultados clínicos (de acuerdo con el Comité Ético de Investigación Clínica).

### **3.1.2.- Clínica y semiología.**

Las características específicas de los dos grupos son las siguientes:

#### **GRUPO CONTROL:**

Constituido por 7 mujeres/3 hombres, de edad media  $47 \pm 12$  años (26-63 años), sin historia de alteración neurológica y con educación y situación socio-laboral normal.

#### **GRUPO PACIENTES:**

Constituido por 18 mujeres/ 20 hombres, de edad media  $30 \pm 9$  años (17-48 años), la edad de debut de la enfermedad oscila entre 1 y los 23 años (media  $10 \pm 7$  años) y el tiempo medio de evolución de la enfermedad es de  $20 \pm 9$  años, fluctuando entre 2 y 42 años.

A continuación, en la tabla 1 se describen las características más relevantes de cada uno de los pacientes. También se disponía de algunos de los pacientes de otros datos de la historia clínica como la estereotipia de los episodios, circunstancias de aparición y manifestación post-ictal. El tratamiento farmacológico de todos los pacientes era de dos o más antiepilépticos varios en dosis individualizadas.

### **3.1.3.- Criterios de inclusión-exclusión. Limitaciones.**

De los pacientes que estaban siendo evaluados en la Unidad de Cirugía de la Epilepsia, centro de referencia para el tratamiento de las epilepsias fármaco resistentes, se seleccionaron una serie de aproximadamente setenta pacientes para ser incluidos en el estudio multicéntrico antes descrito. A estos pacientes se les realizaron estudios de imagen, RM y FDG-PET, en la Clínica Ruber Internacional y el Centro PET Complutense respectivamente y también un EEG digital de alta resolución en periodo intercrítico en el Instituto Pluridisciplinar de la Universidad Complutense.

Como en este trabajo de tesis nos proponíamos relacionar características electrofisiológicas y metabólicas, de esta serie de pacientes se seleccionaron *a posteriori* aquellos casos que cumplieran una serie de requisitos necesarios para este nuevo propósito:

- Se conservara el registró original del EEG intercrítico.
- Al paciente se le hubiera realizado un estudio de FDG-PET intercrítico y se obtuviera el estudio en formato original.
- Se recopilara la suficiente información semiológica y diagnóstica para caracterizar al paciente.

Con estos criterios se obtuvo un grupo de treinta y ocho pacientes, los anteriormente mencionados, cuyas características se describen en la “Base de Datos” de los pacientes. Toda la información de cada paciente fue recopilada y almacenada en el CD adjunto a esta memoria y es resumida en la tabla 1. La figura 2 muestra como ejemplo la información en la “Base de Datos” del paciente P8: la historia clínica, los hallazgos de las pruebas electrofisiológicas, registro original de la imagen PET-FDG y la imagen RM (imagen de cortes al azar no co-registrados en estado intercrítico cuando se disponía de ella), registro EEG intercrítico (imagen de un tramo al azar de diez segundos), hallazgos de otras pruebas diagnósticas y finalmente localización de la intervención quirúrgica y su evolución. Toda esta información de este y de los otros pacientes se encuentra en el documento “Base de datos” en el disco adjunto.

Hay varios aspectos que limitan este trabajo:

1) Al tratarse de un estudio retrospectivo de unos pacientes que fueron evaluados durante los años 1999-2002, mucho antes del comienzo de esta tesis, sólo ha sido posible recopilar el diagnóstico de las pruebas pero no el registro original de algunas de ellas (imágenes de RM, registros ictales, SPECT,...), para la aplicación cuantitativa de nuevos análisis.

2) La gran heterogeneidad de los pacientes, con epilepsias temporales, frontales o incluso multifocales con patologías tan diversas como esclerosis mesial temporal,

displasias o restos tumorales dificulta que se puedan realizar grupos estadísticamente significativos.

ID	G	E	CZO	FRE	PATOLOGÍA RMN	v-EEG	INTERVENCIÓN
P1	H	36	16	D	Atrofia H I	TMD	Lobect. Ah. TD
P2	H	32	12	S	Alt.cortico-subcort TMD	FMI	Topect. FI
P3	M	27	1	D	Normal	TMI	Lobect. Ah. TI
P4	M	36	23	S	Normal	TMI	Lobect. Tallada TI
P5	H	20	1	S	EMTI, Atrofia cortical	Multifocal	Lobect. Tallada TI
P6	H	22	6	S	Normal	FPI	Transecc. Supi rolán. I
P7	H	45	3	D	-	TMI	Lobect. TI
P8	M	30	14	D	Lesión TMI Glioma	TMI	Lobect. Tallada TI
P9	H	18	1	M	Desestruct. lóbulo TD	FD	Topect. FD
P10	H	34	4	D	Displasia bifrontal	TMI	No intervenido
P11	M	48	18	S	EMTD e I	TMD	Lobect Ah. TD
P12	H	46	14	D	Quiste aracn. F anterior I	TP lateral I	No intervenido
P13	H	24	16	D	Restos tumorales FD	F lateral D	Tumorectomía FD
P14	M	42	16	S	Atrofia T I	TMI	Lobect. Ah. TI
P15	M	24	11	S	Lesión T D	TD	Lobect. Tallada TD
P16	H	32	6	S	Cavernoma TD	TMD	Lobect. Tallada TD
P17	H	31	6	S	Lesión F	FTI	Lesionectomía FI
P18	H	31	15	S	EMTD	TMD	Lobect. Tallada TD
P19	H	28	3	S	Lesión quística F I	Multi(FTI,TD)	No intervenido
P20	H	38	12	S	Normal	TMD	Lobect. Tallada TD
P21	H	32	20	D	Atrofia H D	TMD	Lobect. Tallada TD
P22	H	36	1	S	ETMI	TMI	Lobect. Tallada TI
P23	H	24	22	M	Lesión FI, ínsula y TI	FI	No intervenido
P24	M	36	10	D	Atrofia H D e I	TMD	Lobect. Tallada TD
P25	M	38	9	M	Lesión T D	TMD	Lobect. Tallada TD
P26	M	40	13	D	Alt. TO D Ectopia	Multifocal	No intervenido
P27	H	21	5	M	Imagen anómala H I	TMI	Lobect. Tallada TI
P28	M	18	7	D	Cambios inespecíficos	FI	No intervenido
P29	M	21	2	-	Intervención FD	FD	Lobectomía FD
P30	M	24	6	D	Normal	FD	Cortectomía doble FD
P31	M	15	2	M	Gliosis P-O D	TMD	Lobect. Tallada TD
P32	M	48	14	D	Lesión FD	Multifocal	Lobect. FD
P33	H	27	11	S	Normal	T lateral I	Cortect. T anterior I
P34	M	24	22	D	Normal	Multi(FI y FD)	No intervenido
P35	M	27	16	S	Alteración hemisferio D	FD	No intervenido
P36	M	22	13	S	-	-	Lobect. Ah. TD
P37	H	25	4	S	Lesión TMI displasia	Multifocal	Lobect. Tallada TI
P38	M	17	7	D	Normal	Multifocal	No intervenido

**Tabla 1.** Tabla resumen de las características de los pacientes. **ID-** Número de identificación del paciente en este trabajo. **G-** Género (H Hombre, M Mujer). **E-** Edad en el momento de la evaluación prequirúrgica. **CZO-** Edad de comienzo de las crisis. **FRE-** Frecuencia de las crisis (D Diaria/s, S Semanal/es, M Mensual/es, - no definido). **PATOLOGÍA RMN-** Hallazgos de las imágenes por resonancia magnética (EMT Esclerosis temporal mesial, Alt. Alteración, H Hipocampo, aracn. aracnoideo, - no disponible, no definido ). **v-EEG-** Localización final de las pruebas electrofisiológicas (- no definido). **INTERVENCIÓN-** Localización y tipo de intervención quirúrgica (Lobect. Lobectomía, Cortect. Cortectomía, Ah. Amigdalohipocampectomía, Transecc. Supi rolán. Transección supial rolándica, Topect. Topectomía). F frontal, T temporal, P parietal, O occipital, M mesial, I izquierda, D derecha.

**PACIENTE P8**

**DATOS PERSONALES Y SEMIOLOGÍA**

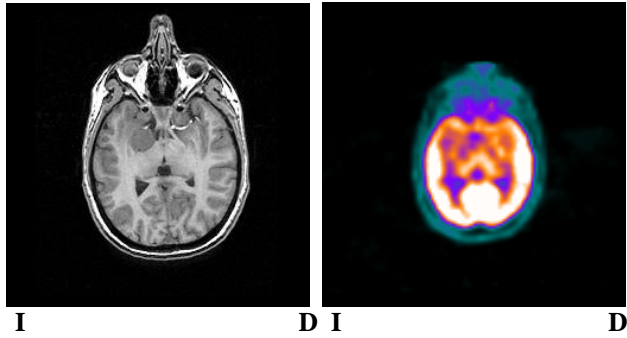
Sexo: Mujer; Edad: 30 años; Edad de comienzo de las crisis: 14 años; Frecuencia de las crisis: Diaria.

**V-EEG Y ELECTRODOS PROFUNDOS**

Intercrítico scalp: Ondas agudas frontotemporales izquierda; Crítico scalp: Normal; Intercrítico EFO: Puntas-onda mesiales anteriores izquierda; Crítico EFO: Ritmo beta electro-creciente izquierdo anterior.

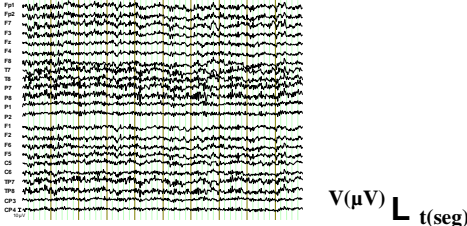
Localización final por v-EEG: Temporal mesial izquierdo.

**RM-PET**



RM: Lesión temporal mesial izquierda (glioma).  
PET: Hipometabolismo temporal de predominio izquierdo.

**EEG INTERCRÍTICO**



EEG: Afectación temporal izquierda.

**OTRAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS**

SPECT: Hipoperfusión temporal izquierdo de predominio lateral.

**INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA- EVALUACIÓN**

Intervención: Lobectomía tallada temporal izquierda.

Clasificación de la evolución en una Escala de Engel: I a los 12 meses.

Figura 2. Ejemplo de los datos del paciente P8 recopilados en la “Base de datos” de los pacientes.

**3.2.- ASPECTOS TÉCNICOS Y SOFTWARE**

**3.2.1.- Electroencefalografía.**

A todos los pacientes se les realizó un registro electroencefalográfico de superficie con un equipo digital, en condiciones intercríticas y de vigilia, en reposo y ojos cerrados durante quince minutos. El tratamiento antiepiléptico no fue suspendido para la realización de este electroencefalograma.

Las características técnicas de los registros fueron las siguientes: Sesenta electrodos de superficie se colocaron de acuerdo con el Sistema Internacional revisado 10/20 [8] con electrodos adicionales según el sistema 10/10 referenciados a Cz utilizando un gorro de goma (ElectroCap Internacional). La electro-oculografía era registrada supra- e infra- orbitalmente (VEOG) y en los bordes orbitales izquierdo frente a derecho (HEOG). Las impedancias eran siempre inferiores a 5K $\Omega$ . Un filtro paso banda de 0.1- 50Hz (en otros 0.15 - 30Hz) era utilizado en los amplificadores además de un filtro Notch de 50Hz. Los datos de los canales eran continuamente digitalizados a un A/D frecuencia de 250Hz con una resolución de 16 bits en un equipo Brain Vision Recorder (Brain Products GmbH). Posteriormente las descargas epileptiformes eran identificadas visualmente por un electrofisiólogo.

### **3.2.2.- Tomografía de emisión de positrones.**

Tanto a los pacientes como a los controles se les realizó un scanner PET con 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucosa (FDG) en una cámara PET ECAT EXACT 47 Siemens con un FOV de 16.2cm y 5mm de resolución axial, 30 minutos tras la inyección i.v. de 150 $\mu$ Ci/Kg de FDG y durante veinte minutos. La reconstrucción de las imágenes era corregida por atenuación con un scanner de transmisión con <sup>68</sup>Ga-<sup>68</sup>Ge. Los estudios eran realizados en una habitación oscura, en silencio y los pacientes (en estado intercrítico) y controles permaneciendo quietos con los ojos cerrados. Las imágenes fueron evaluadas visualmente por un médico nuclear y un neurólogo.

### **3.2.3.- Otras técnicas diagnósticas e intervención.**

El protocolo de estudio prequirúrgico de los pacientes también incluyó la historia clínica, una exploración neurológica y un estudio neuropsicológico. En la Unidad de Cirugía también se les realizó un EEG de superficie en vigilia y un estudio de vídeo-EEG, intercrítico y crítico. A algunos de los pacientes se les realizó este v-EEG tras la implantación bilateral de electrodos del foramen oval (EFO) de cuatro contactos distanciados 1cm (Ad-Tech<sup>®</sup>) y mantas subdurales para ECoG.

A todos los pacientes se les realizó una Resonancia Magnética con un equipo General Electric de 1.5 Tesla. Las imágenes se obtuvieron siguiendo el protocolo estándar para la epilepsia empleando varias secuencias (T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, Flair) y orientaciones. Neurorradiólogos realizaron la valoración visual de estas imágenes, hallazgos que describo en la tabla 1 y en la base de datos (CD adjunto). Sólo ha sido posible recuperar para este trabajo las imágenes RM en secuencia T<sub>1</sub> (Bloque 3D-GR en T1 con cortes de 1.8 mm, matriz de 256x256 en FOV de 250mm y plano axial) de veintidós de los treinta y ocho pacientes.

A veintiocho de los treinta y ocho pacientes también se les realizó un estudio SPECT de perfusión con <sup>99m</sup>Tc-HMPAO en una gammacámara General Electric 400 XC/T de un cabezal. El resultado de su valoración puede verse en la base de datos. Como no se disponía de las imágenes para determinar el grado y extensión de sus alteraciones, este resultado no ha sido utilizado en este trabajo.

Veintinueve pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente, consistiendo en lesionectomía en casos de cavernoma o lesión tumoral clara (visualizada en la imagen de RM), en otros resección cortical tallada de acuerdo con los hallazgos de la ECoG -en cuanto a la presencia de actividad irritativa/lesiva- y con los datos de la exploración previa o resección cortical y amigdalohipocampectomía mediante técnica de Spencer [190]. Como puede observarse en la base de datos a los pacientes se les hizo un seguimiento postoperatorio a los seis, doce y dieciocho meses clasificando su estado en cuanto a la presencia o no de crisis, basados en la Clasificación de Engel [80].

Igualmente la recopilación de todos estos datos se reúne en el documento “Base de datos” del disco adjunto.

### **3.2.4.- Programas y técnicas de análisis de la activación cerebral.**

1) Valoración de la actividad eléctrica:

- Se determinaron las descargas epileptiformes interictales por un electrofisiólogo con el programa Brain Vision Analyzer 1.04.0002 (Brain Products GmbH) según el siguiente criterio:
  1. Deben ser paroxísticas.
  2. Deben presentar un cambio abrupto de la polaridad.
  3. Deben tener una duración menor de 200 milisegundos.
  4. Su amplitud variable cuando sea de alto voltaje se distinguirá del trazado de fondo, y cuando su amplitud no difiera de la actividad de base, para su reconocimiento se recurrirá a la morfología de la onda.
- Las descargas son marcadas en el máximo de su expresión y extraídas del resto del registro en segmentos-épocas de 4 segundos centrados en la descarga. Todos los canales anteriormente son inspeccionados semi-automáticamente para eliminar artefactos (excluir por máximos-mínimos:  $200\mu\text{V}$  en 200ms, excluir por amplitud:  $\pm 100\mu\text{V}$ ) y filtrados (Butterworth Zero Phase Filtres, Low-High Cutoff: 0.5000-35.0000Hz, Time constant 0.3183s, 12dB/oct). A los segmentos se les aplica corrección ocular (Gratton & Coles - Método de regresión que modela el efecto de la actividad de los ojos en la amplitud del EEG a través del cuero cabelludo y utiliza los pesos de los coeficientes de regresión para corregir la amplitud del EEG en los electrodos), corrección de línea base para ajustar desplazamientos en la señal por polarización de los electrodos, inestabilidad del hardware, etc. y finalmente son referidos al promedio de todos los electrodos.
- Los segmentos eran entonces promediados y su relación señal –ruido calculada. La topografía, la amplitud y la distribución en mapas 2D y 3D eran analizadas.
- Análisis por Transformada de Fourier: Aplicación de una transformada rápida de Fourier (Hanning window, 10%, Complex Data, Power Density  $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$ , Resolution: 0.100Hz) a la espiga intercrítica promediada. Obtención del espectro de potencias y exportación de sus valores para su uso estadístico.
- Determinación a partir de la transformada de Fourier de la Actividad Media ( $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$ ) de los tramos de cuatro segundos de las descargas promediadas en los rangos Delta (0.5-4 Hz), Theta (4-8 Hz), Alfa (8-13 Hz) y Beta (13-24 Hz). Valor obtenido para las proyecciones FI, FD, TD, TI y Occipital a partir de la media de dos electrodos como indican las siguientes expresiones:

$$\text{FI} = (\text{FP}_1 + \text{F}_7) / 2$$

$$\text{TI} = (\text{T}_7 + \text{TP}_7) / 2$$

$$\text{FD} = (\text{FP}_2 + \text{F}_8) / 2$$

$$\text{TD} = (\text{T}_8 + \text{TP}_8) / 2$$

$$O = (O_1+O_2)/2$$

La elección de esta fórmula se obtuvo tras optimizar la localización entre la media de uno y cuatro electrodos.

- Determinación de los cocientes de actividad Delta/Theta, Theta/Alfa, etc. en todos los pacientes para las regiones proyectadas FI, FD, TD, TI y Occipital descritas.
- Determinación de la “Asimetría eléctrica” a partir de la expresión:

$$\frac{(Delta + Theta)_{ipsilateral} - (Delta + Theta)_{contralateral}}{(Delta + Theta)_{ipsilateral} + (Delta + Theta)_{contralateral}} * 100$$

siendo “Delta” y “Theta” la actividad media en las proyecciones quirúrgica (ipsilateral) y contralateral.

- Medida de la coherencia entre canales: Para el estudio de la coherencia medida como correlación entre electrodos se calcula la matriz de covarianza de la DEI dos a dos electrodos para todo el rango de frecuencias.
- Análisis por Transformada Wavelet [31, 91, 150, 181]: Aplicación de la Transformada Wavelet Continua TWC (Función Wavelet Mexican Hat entre las frecuencias 0.5-20 Hz en 40 pasos) al promedio de las espigas epileptiformes. Obtención del espectrograma tiempo-frecuencia-intensidad que representa la TWC de la DEI promediada del paciente; en el eje de abscisas el tiempo (4s) y en el eje de ordenadas la frecuencia (0.5-20Hz). Utilización de una escala de color azul/negativo-rojo/positivo para la intensidad. Normalizando la escala de intensidad al máximo de potencia de la descarga determinamos la frecuencia inferior y la frecuencia superior que presenta la descarga, la latencia de la descarga definida como el tiempo entre la aparición del primer cambio de polaridad y el pico máximo de la descarga, la duración de la descarga definida como el intervalo entre el primer cambio anterior a la espiga y el último cambio de polaridad posterior a la espiga observable en la TWC y la intensidad, dada por la potencia máxima que toma la intensidad en el pico de la espiga.
- Detección de indicadores de significación fisiológica a partir de la valoración de la descarga intercrítica y la Transformada Wavelet: Extracción de propiedades de la transformada -latencia, duración, frecuencia e intensidad- según el grupo patológico estudiado.

## 2) Valoración de la actividad metabólica:

Para la determinación de las alteraciones en la actividad metabólica se utiliza como ya se ha comentado en el apartado 1.3.2. la metodología de mapas estadísticos paramétricos. Se trata de una técnica ampliamente aceptada en la literatura que proporciona resultados más “intrínsecos”, más independientes del observador. Así tanto para los estudios individuales como para los grupales se procede como sigue:

- Las imágenes son analizadas utilizando Statistical Parametric Mapping (SPM2; Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) [89] implementado en Matlab (Mathworks, Inc., Natick, MA, USA). Todas las imágenes tanto de resonancia magnética como de tomografía de emisión de positrones de todos los pacientes y sujetos control son realineadas, normalizadas al mismo espacio estereotáxico mediante la transformación afín a una plantilla (template) creada a partir del promediado de doce sujetos (ICBM, NIH P-20 project) seguida por una estimación no lineal de las deformaciones y finalmente suavizadas las imágenes metabólicas (gausiana con un FWHM -anchura a mitad del pico- de 16mm) para mejorar la relación señal-ruido [193].
- A continuación, tras el preprocesado de las imágenes, y según el aspecto a estudiar, se diseña una matriz de imágenes y aplicando un Modelo Lineal General y diferentes vectores contrastes se estiman los efectos a evaluar. Tras aplicar una inferencia estadística (“Random Field Theory”) se obtienen los mapas estadísticos paramétricos.
  - Para obtener las regiones hipometabólicas estadísticamente significativas de cada paciente se aplica un test T-Student comparando vóxel a vóxel la imagen del paciente con las correspondientes al grupo control. Los umbrales de corte son nivel de significación a  $p_{no\ corregido}$  y  $n^{\circ}$  de vóxeles mínimo [173, 202].
  - Para los estudios grupales de las imágenes PET preprocesadas se efectuarán diferentes análisis que incluirán los casos que cumplan la propiedad a estudiar y se aplicarán diferentes modelos estadísticos (T-Student, Regresión lineal,...). Igualmente se aplica una inferencia estadística según el caso.
- En todos los casos anteriores se aplica una normalización de intensidad por escalado proporcional [87].

### 3) Fusión de las imágenes de RM y PET:

Para la fusión de las imágenes se utiliza un algoritmo MMM (Multi Modality Matching) con el programa Vinci 1.95.0 (Volume Imaging in Neurological Research, Co-Registration and ROIs included. Max-Planck-Institute for Neurological Research Cologne). Este algoritmo encuentra la transformación que mejor empareja la imagen PET a la imagen RM del paciente mediante un co-registro lineal que se consigue utilizando un método de optimización iterativo (Downhill Simplex Method) que busca la transformación espacial afín que maximiza una función de alineado de las dos imágenes. Información mutua, diferencia del cuadrado de sumas y coeficientes de correlación son empleados en esta función.

#### 4) Determinación de las fuentes de la densidad de corriente:

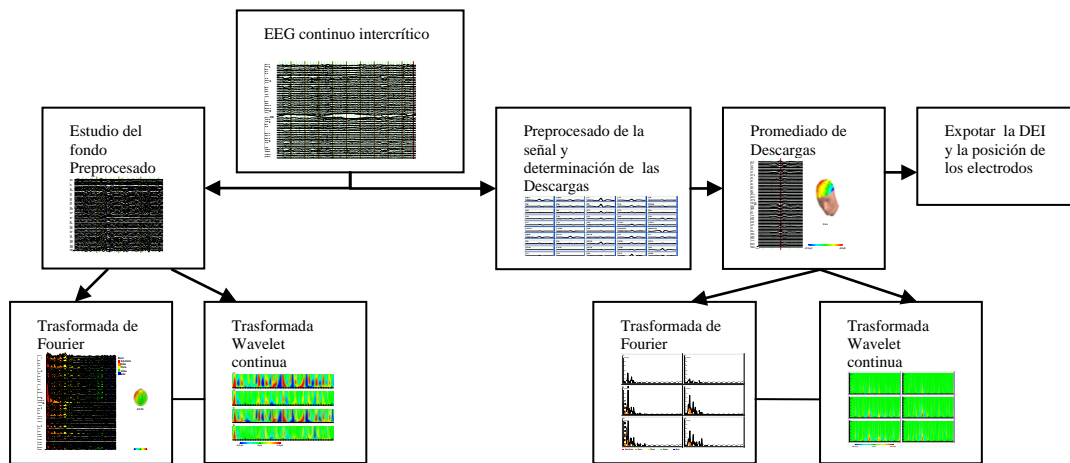
- La descarga epiléptica promediada y la localización de los electrodos según el Sistema 10/20 son importados al programa Curry V5.0.2. (Current Reconstruction and Imaging, Compumedics GmbH, Neuroscan, Hamburgo, Alemania). La estimación del ruido para la determinación del peso de los sensores y la reconstrucción de las fuentes se realiza a partir de la desviación estándar del valor de la señal menor del veinte por cien en todo el rango (20% del percentil).
- Igualmente la imagen de PET y la imagen de RM co-registradas son incluidas. La determinación de tres puntos en ambas imágenes (meato auditivo externo izquierdo y derecho y puente nasal, más tres puntos adicionales) fijan el sistema de referencia.
- A partir de la imagen de RM-T<sub>1</sub> generamos por segmentación y aplicando un Método de Elementos de Frontera (Boundary Element Method BEM) un modelo realista de la cabeza que nos traza la forma real de la piel, el hueso y el cerebro (incluyendo en este último el líquido cefalorraquídeo) y nos genera un conductor volumétrico. El modelo asume que las conductividades son constantes e isométricas dentro de cada compartimento, tomando un valor de 0.33s/m para la piel, 0.0042s/m para el hueso y 0.33s/m para el cerebro. Los modelos resultantes constan de más de veinte mil triángulos para la superficie de la corteza [121].

- En aquellos pacientes que no se dispone de la imagen de RM correspondiente aplicamos un modelo BEM interpolado generado a partir de una imagen promediada de resonancias magnéticas procedentes del Instituto Neurológico de Montreal consistente en 8043 nodos y 16074 triángulos.
- La localización de las fuentes se calcula en todo el cerebro con un distanciamiento entre las fuentes de 3mm.
- La solución del problema inverso y la obtención de la distribución de la densidad de corriente se realiza a partir del método sLORETA, que estima la densidad de corriente a partir de un algoritmo de reconstrucción de norma mínima y basa la inferencia de la localización a partir de los valores estandarizados de la densidad de corriente estimada. Es un método rápido, distribuido, discreto y lineal que reporta imágenes de la actividad en forma de un estadístico “F” (Amplitud al cuadrado de la densidad de corriente estimada dividida por su varianza,  $J^2/S_j$ ) con buena localización para focos profundos.
- El umbral (>50%) de los resultados es utilizado para determinar los centros ponderados y los FWHM y volúmenes de la distribución reconstruida.

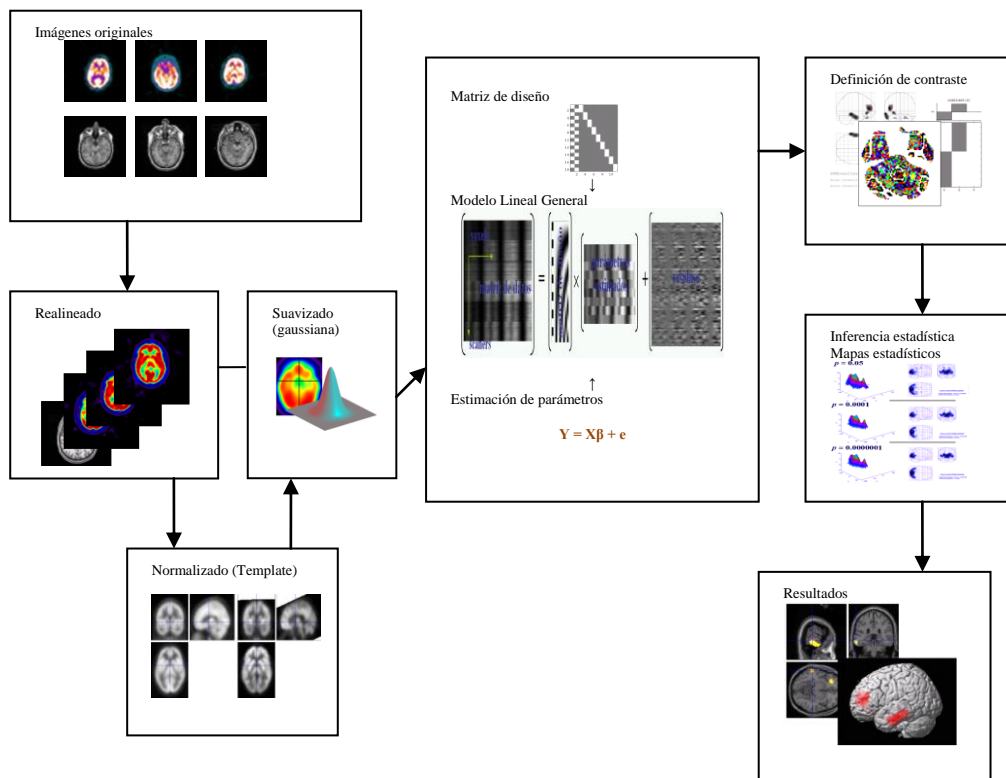
##### 5) Correlaciones entre los hallazgos del registro EEG y de la imagen de PET:

Este objetivo podemos plantearlo desde distintas metodologías, ninguna de ellas exenta de la dificultad que plantea por ejemplo la comparación de variables discretas con los correspondientes valores de una distribución continua que además tiene una participación espacial. Nosotros lo hemos abordado desde dos sistemáticas, por un lado, la comparación directa de los valores de unas variables con otras calculando diferentes estadísticos y reuniendo los grupos por su localización final del foco e intervención. Y por otro lado, efectuando una estimación más compleja, que incluye no sólo la localización del foco sino también la disposición espacial de la actividad metabólica; para ello realizamos regresiones lineales dentro de un modelo general lineal que evalúa en cada vóxel de la imagen PET la relación del metabolismo con el valor de la variable eléctrica considerando obteniendo las áreas donde se encuentra una relación lineal entre variables eléctricas y metabólicas.

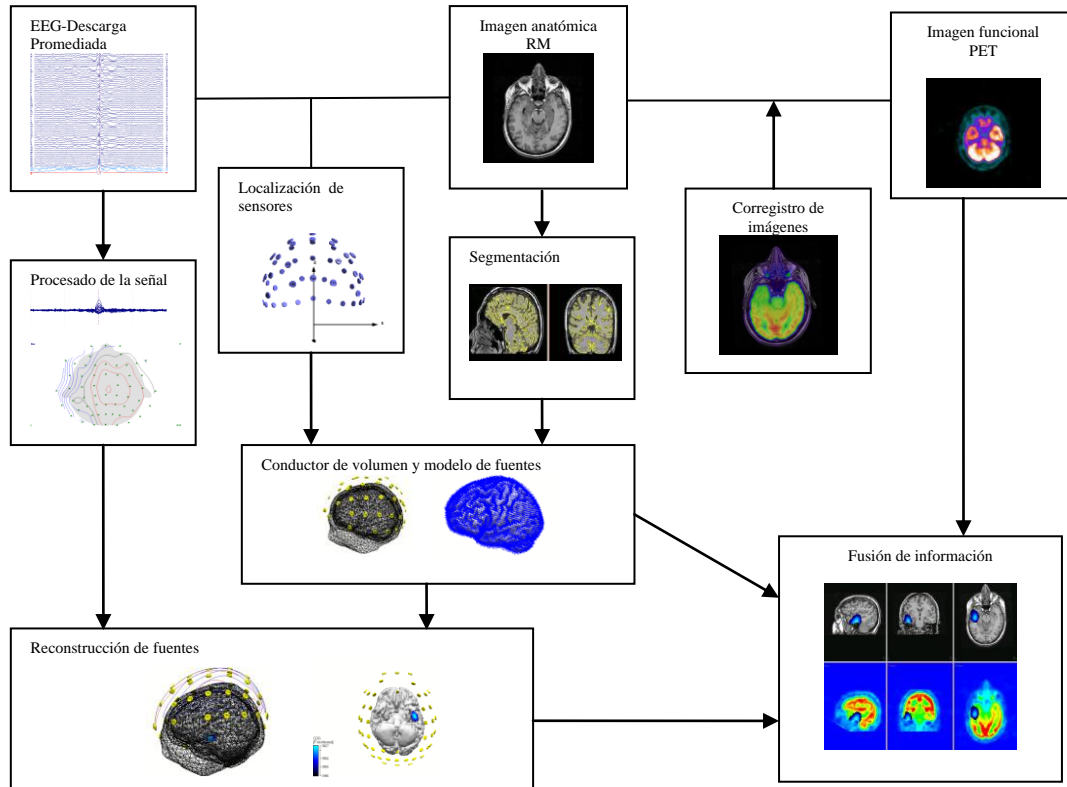
Las figuras 3, 4 y 5 representan esquemáticamente los principales pasos seguidos en el análisis de las diferentes técnicas utilizadas en este trabajo.



**Figura 3.** Esquema representativo del procesado y análisis del registro EEG. Por un lado estudio del registro basal del EEG, por otro determinación de las descargas epilépticas interictales y promediado. Analisis por transformada de Fourier y Wavelet.



**Figura 4.** Esquema representativo del procesado y análisis de las imágenes. A partir de las imágenes de los pacientes y controles originales se realiza el realineado, la normalización espacial y el suavizado para introducir las en los diferentes estudios tanto individuales como grupales. Se diseña el ensayo y se aplica el modelo lineal general. Tras establecer el efecto que queremos estudiar aplicamos una inferencia estadística y obtenemos las regiones signitvativas.



**Figura 5.** Esquema representativo de la reconstrucción de la densidad de corriente de la DEI. Tras la localización de los electrodos, la construcción del volumen conductor a partir de la RM y establecido el modelo de fuentes se aplica el algoritmo sLoreta en la reconstrucción de la densidad de corriente que se superpone a las imágenes de RM y PET previamente corregistradas.

### 3.3.- DISEÑO DE LOS ESTUDIOS

Se trata de un trabajo retrospectivo de estudios observacionales de casos- controles y de estudios de cohortes de tipo longitudinal y de tipo concurrente, en los que se han incluido subgrupos de la población de estudio antes descrita.

Como se ha señalado en el apartado 3.1.3. se efectúa una investigación retrospectiva a partir de una base de datos de pacientes epilépticos de muy diversa etiología, por ello se practican dos tipos de estudios: “Estudios Individuales” y “Estudios Grupales”.

En el “Estudio Individual” o “estudio de un caso” se evalúa a cada uno de los pacientes por separado con el objetivo principal de caracterizar la zona irritativa, la zona de déficit funcional y la zona lesiva y con ellas determinar la localización del foco

epiléptico. Para ello, se tomará cada una de las pruebas realizadas y se evaluarán, como se ha descrito anteriormente, independientemente de las otras técnicas, de la historia clínica y de la intervención y evolución quirúrgica, obteniendo de sus hallazgos una localización que posteriormente será comparada con el área intervenida. En concreto:

- A) Se analizará el registro electroencefalográfico – se seleccionan y se localizan las descargas epilépticas intercríticas – y de la información extraída, de su representación espacial, de su análisis matemático y su reconstrucción se determinará la zona irritativa.
- B) Se comparará la imagen FDG-PET del paciente con la imagen de los diez sujetos control mediante Statistical Parametric Mapping y de sus resultados se determinará la zona de déficit funcional.
- C) Con la fusión de las imágenes PET-RM se determinará la localización de lesiones y su metabolismo limítrofe.
- D) Se cotejarán estos resultados conseguidos con cada una de las técnicas con la localización de la intervención quirúrgica.

Por otro lado, en los “Estudios Grupales” procederemos en un sentido diferente. En este punto nos interesará resaltar aquellas propiedades, electrofisiológicas y metabólicas, que pudieran presentar los pacientes cuando es considerado algún rasgo en común entre ellos como pueda ser alguna variable de la historia clínica, la localización final del foco, el tipo de lesión, etc. Para estos estudios se seleccionarán los casos que presenten esta cualidad y se estudiarán conjuntamente a partir de los resultados obtenidos del estudio individual.

Debido a la diferente lateralización y localización del foco epiléptico en la población de estudio, es necesaria una clasificación o agrupación previa de los pacientes para la aplicación de muchos estudios grupales. Tras la valoración de la información - historia clínica, localización del foco epiléptico a partir de las pruebas diagnósticas, v-EEG, área de intervención quirúrgica y evolución postquirúrgica, etc.- se consideró la localización de la intervención quirúrgica como la mejor prueba de referencia o “Gold standard” para la agrupación general de los pacientes. La localización del foco, determinada por el grupo de expertos para su intervención quirúrgica tras la evaluación de todas las pruebas [190], es ratificada por la buena

evolución postquirúrgica de la mayoría de pacientes, medida ésta a partir de la Escala Engel.

Precisamente, un total de veintiocho pacientes son intervenidos y seleccionados, y con ellos se realizan estos estudios grupales. La localización del foco se clasifica entonces en: “Frontal Izquierda” (FI), “Frontal Derecha” (FD), “Temporal Izquierda” (TI) o “Temporal Derecha” (TD). (El paciente P6, al que se le practica una transección supial rolándica izquierda, no se le incluye en estos estudios por tratarse del único caso de foco centro-parietal). De esta forma, cuando hablemos de variables ipsilaterales, nos referiremos al valor de las variables en la zona de intervención, y cuando hablemos de variables contralaterales, al valor en la zona homóloga del hemisferio contrario.

En concreto, los estudios grupales que realizaremos serán los siguientes:

- A) Para la valoración electrofisiológica intercrítica directamente desde el EEG:
- Análisis de frecuencias de las descargas epilépticas en relación al “gold standard” y en relación a la patología (hallazgo en la RM).
  - Valoración de la actividad eléctrica en los diferentes rangos de frecuencia y valoración de la asimetría eléctrica en función del “gold standard”, parámetros de historia clínica o patología.
  - Reconocimiento de los patrones de coherencia entre electrodos para los grupos del “gold standard”.
  - Evolución temporal de las descargas con Transformada Wavelet: extracción de algunas propiedades para las agrupaciones del “gold standard” y patología.
- B) Para la evaluación conjunta del metabolismo:
- Caracterización del metabolismo talámico, del hipocampo y cerebelo.
  - Caracterización del metabolismo en función de algunos parámetros de la historia clínica.
  - Análisis del metabolismo y su localización en relación a los grupos del “gold standard”.
  - Determinación de la asimetría metabólica para los grupos del “gold standard”.
  - Evaluación del comportamiento global del metabolismo.

C) En la integración multimodal de las técnicas:

- Evaluación del metabolismo en función de los hallazgos de la resonancia magnética.
- Evaluación del comportamiento de la densidad de corriente en función de la localización, la patología o la historia clínica.
- Estimación de las correspondencias entre parámetros electrofisiológicos y metabólicos para los principales grupos del “gold standard” (pacientes temporales derechos y pacientes temporales izquierdos).
- Una valoración de la concordancia entre las diferentes técnicas junto con los resultados de la intervención quirúrgica.

Por último, algunas consideraciones estadísticas. En general, las medias irán siempre acompañadas de su desviación estándar salvo que se indique lo contrario. La coma decimal será representada por un punto por motivos gráficos. La estadística aplicada será acotada en un nivel de significación menor de 0.05 salvo que se indique lo contrario. Para los estudios de variables categóricas multinominales, se empleará el índice Kappa  $\kappa$  y para las variables continuas, Test de Student, Análisis de varianza o Regresiones lineales como se indicará en cada caso. Los análisis estadísticos rutinarios serán realizados con los programas Microsoft® Excel 2002, SPSS 13.0 y Origin 7.0.

Todas las imágenes y cortes de imágenes que se muestran tanto en esta memoria como en el disco adjunto aparecen en “Convenio Neurológico”, donde la izquierda del paciente corresponde con la izquierda de la imagen. (Las imágenes pueden ir acompañadas de las letras A, P, I, D que designan orientación anterior, posterior, izquierda y derecha respectivamente).

## **4.- RESULTADOS**

### **4.1.- ELECTROENCEFALOGRAFÍA**

#### **4.1.1.- Localización y caracterización del foco a partir de las descargas epileptiformes intercríticas.**

*Localización del foco desde el mapa superficial de espigas:*

Fueron seleccionadas una media de sesenta y nueve descargas epileptiformes en cada registro (con un mínimo de cuatro para el paciente P37 y un máximo de doscientas once para el paciente P34). El potencial medio de todos los pacientes en el máximo de la descarga promediada fue de  $22 \pm 20 \mu\text{V}$  (tomando los valores en el electrodo con mayor amplitud, referenciados a  $C_2$ ). El electrodo de máxima expresión y la amplitud de la DEI promediada de todos los casos puede observarse en la tabla 2.

A partir del estudio de estos valores, de la proyección interpolada de los electrodos en un mapa cerebral y del análisis de los resultados de las transformadas de Fourier y Wavelet se determinó la localización del foco o zona irritativa en treinta y siete pacientes como se detalla en la tabla 2 - columna "Localización"- (salvo el caso P25 que su registro EEG no era determinante).

En el documento "Resultados individuales" del disco adjunto pueden observarse la DEI promediada proyectada en un mapa cerebral, su Transformada de Fourier y su Transformada Wavelet para cada uno de los pacientes. Se han seleccionado los electrodos más representativos. La figura 6 de esta memoria muestra como ejemplo al paciente P8.

El análisis de la actividad electroencefalográfica intercrítica de fondo o actividad basal fue evaluado en el trabajo de investigación realizado para la obtención del Diploma de Estudios Avanzados [91], resultados que se presentaron también en la "LVI Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología" - Furió MC, Rojo P, Sola

RG, Pozo MA. “Localización de la zona epiléptica con el análisis tiempo-frecuencial (Transformada Wavelet) de la actividad del EEG intercrítico”. Revista de Neurología 2004; 19 (9):599 -. En este trabajo, se aplicaba la Transformada Wavelet al promediado de tramos al azar de cuatro segundos del registro EEG continuo sin la selección previa de patrones epileptiformes. La consecución más relevante de este estudio fue la posibilidad de determinar correctamente la localización “lobular” (TD, TI, F) del foco en el 71% de los casos analizados (n=33), reduciendo el umbral de intensidad de la transformada y aún a pesar de la reducida relación señal-ruido con la que se trabajaba, concluyendo que, dentro de los generadores que contribuyen a la actividad electroencefalográfica “basal” [127], debe incluirse en los electrodos con proyección espacial del foco una componente más continua a menor frecuencia relacionada con la actividad epileptiforme.

A continuación se describen los resultados de los estudios grupales con las propiedades de las DEI promediadas.

#### *Análisis de frecuencias de las descargas epilépticas:*

Extrayendo el valor de la frecuencia para la cual la potencia de la transformada de Fourier de la DEI promediada en el electrodo antes descrito es máxima, y agrupando los pacientes según la clasificación “gold standard” obtenemos para la frecuencia una media de (tomando dos cifras significativas):

$$\text{TD: } 4.4 \pm 3.4 \text{ Hz,} \quad \text{TI: } 6.4 \pm 3.9 \text{ Hz} \quad \text{y} \quad \text{F: } 3.6 \pm 3.1 \text{ Hz}$$

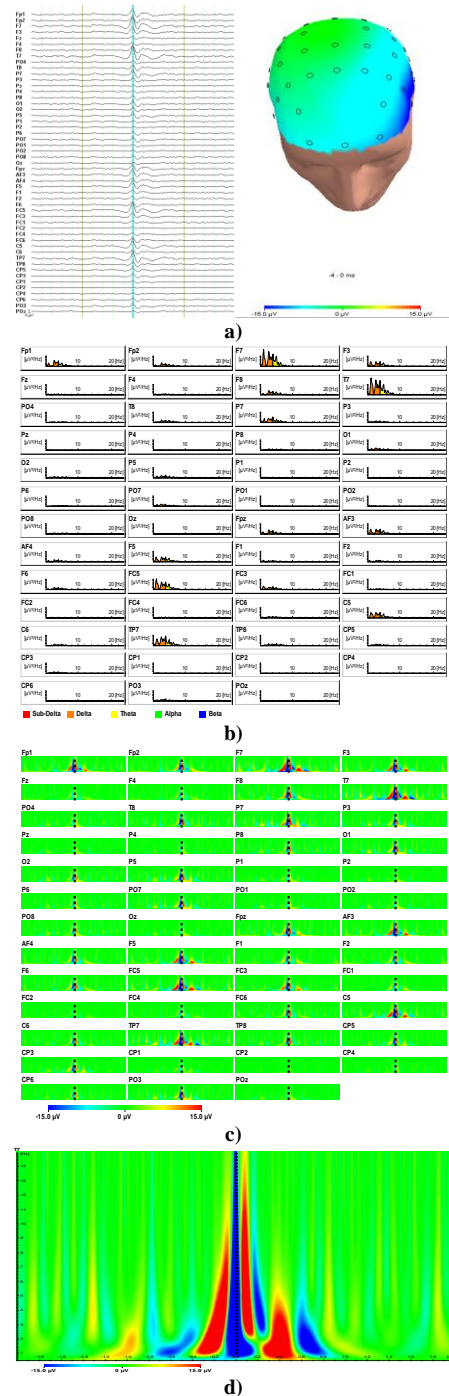
sin diferencia significativa (Anova,  $F_{(2,25)} = 1.474$ ,  $p = 0.248$ ) entre los grupos.

Clasificando los pacientes según los hallazgos en la RM -incluyendo los pacientes intervenidos y no intervenidos quirúrgicamente-, como Lesión/Alteración/Normal (para la definición de lesión quirúrgica, alteración o normal ver la referencia [190]), se obtuvo una media para la frecuencia arriba descrita de:

$$\text{L: } 4.6 \pm 3.6 \text{ Hz,} \quad \text{A: } 5.1 \pm 3.0 \text{ Hz,} \quad \text{N: } 6.2 \pm 4.2 \text{ Hz}$$

sin diferencia significativa (Anova,  $F_{(2,31)} = 0.466$ ,  $p = 0.6$ ) entre ellos. Aunque sin diferencia significativa, se aprecia una frecuencia menor (~ 3Hz) para las lesiones bien delimitadas.

ID	Nº DEI	E	AMPLITUD( $\mu\text{V}$ ) $\pm$ SD	LOCALIZACIÓN
P1	33	T7	-6.81 $\pm$ 0.12	TI
P2	87	TP7	25.30 $\pm$ 0.03	TI
P3	29	T7	-7.6 $\pm$ 0.4	TI
P4	87	T7	-16.22 $\pm$ 0.04	TI
P5	68	T7	-54.07 $\pm$ 0.15	TI
P6	32	F7	6.74 $\pm$ 0.08	F
P7	71	T7	-26.66 $\pm$ 0.04	TI
P8	111	T7	-18.11 $\pm$ 0.06	TI
P9	116	FPz	-53.37 $\pm$ 0.09	Mul(F-TI)
P10	68	F7	4.40 $\pm$ 0.07	FTI
P11	71	P8	-2.26 $\pm$ 0.02	TD
P12	19	TP7	-7.65 $\pm$ 0.12	TI
P13	142	FP1	-7.60 $\pm$ 0.05	F
P14	36	PO7	-23.83 $\pm$ 0.07	TI
P15	26	TP8	3.63 $\pm$ 0.07	TD
P16	33	F8	-23.43 $\pm$ 0.14	TD
P17	97	P8	18.57 $\pm$ 0.04	TD
P18	47	TP8	24.92 $\pm$ 0.07	TD
P19	96	TP7	-12.41 $\pm$ 0.02	TI
P20	52	TP7	-18.98 $\pm$ 0.06	TI
P21	60	F8	-16.06 $\pm$ 0.07	FTD
P22	52	P8	-4.39 $\pm$ 0.05	TI
P23	33	AF3	23.58 $\pm$ 0.07	FTI
P24	48	T8	-95.3 $\pm$ 0.5	TD
P25	27	PO4	-18.3 $\pm$ 0.9	No definido
P26	60	TP7	-25.97 $\pm$ 0.11	TI
P27	47	FP1	22.48 $\pm$ 0.07	FTI
P28	20	T8	-4.81 $\pm$ 0.13	TD
P29	120	F8	-82.20 $\pm$ 0.14	FD
P30	59	T7	-15.79 $\pm$ 0.03	Multi(FD-TI)
P31	158	T8	-39.31 $\pm$ 0.13	TD
P32	86	F8	12.27 $\pm$ 0.05	FTD
P33	66	TP8	-22.02 $\pm$ 0.06	TD
P34	211	F7	-10.72 $\pm$ 0.10	FTI
P35	108	F8	-29.54 $\pm$ 0.09	F
P36	48	T7	-36.48 $\pm$ 0.04	TI
P37	4	T7	-4.7 $\pm$ 0.4	TI
P38	96	TP7	-6.52 $\pm$ 0.07	TPI



**Tabla 2 izquierda.** Resultados de las descargas epilépticas intercríticas. **ID-** Número de identificación del paciente. **Nº DEI-**Número de descargas seleccionadas y promediadas. **E-** Electrodo que presenta la máxima amplitud. **AMPLITUD ( $\mu\text{V}$ ), SD-** Valor de la amplitud promedio en el máximo de la descarga, desviación estándar del promedio. **LOCALIZACIÓN-** Localización del foco a partir de las descargas epilépticas intercríticas del EEG (T temporal, F frontal, P parietal, Multi multifocal, I izquierda, D derecha).

**Figura 6 derecha.** Ejemplo del análisis de las descargas epilépticas intercríticas, paciente P8. a) DEI promediada e interpolación 3D en el máximo de la descarga (puede observarse la localización temporal izquierda). b)

Transformada de Fourier de la DEI promediada (puede observarse máxima potencia en el rango delta en los electrodos F7, T7, TP7). c) Transformada wavelet continua de la DEI promediada (puede observarse la evolución temporal de la descarga-eje de abscisas-, su frecuencia-eje de ordenadas- e intensidad (escala color frío-/cálido+).

d) Ampliación del electrodo T7 para su correcta visualización.

*Relación de las actividades delta, theta, alfa y beta y asimetría eléctrica:*

Las actividades medias ( $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$ ) de los diferentes rangos de frecuencia para los electrodos que proyectan en la localización “gold standard” son:

Rango frecuencia	Localización gold standard				Promedio global en % de cada rango
	FI	FD	TI	TD	
delta	0.024±0.012	1.6±1.8	0.8±1.7	1±3	53
theta	0.06±0.03	1±1	0.5±0.9	1.2±1.8	37
alfa	0.1±0.4	0.3±0.4	0.2±0.3	0.2±0.4	9
beta	0.015±0.015	0.03±0.03	0.012±0.010	0.01±0.02	1

**Tabla 3.** Actividad media en  $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$  de cada rango de frecuencia en la proyección del foco para cada grupo de pacientes clasificados según el gold standard. Última columna, porcentaje normalizado de la actividad media de cada rango de frecuencia de todos los pacientes intervenidos.

No hay diferencias significativas en la relación “(delta/theta)<sub>ipsilateral</sub>” entre los grupos “gold standard” TD, TI, FD y FI ( $F_{(3,24)}=0.46$ ,  $p=0.713$ ), pero sí para la relación “(delta/theta)<sub>contralateral</sub>” entre los grupos ( $F_{(3,24)}=4.0$ ,  $p=0.019$ ):

Relación de actividades Media±SD	Localización gold standard			
	FI	FD	TI	TD
(delta/theta) <sub>ipsilateral</sub>	0.5±0.4	2±1	4±9	2±1
(delta/theta) <sub>contralateral</sub>	0.5±0.2	3±3	1.7±1.1	1.0±0.8

**Tabla 4.** Media del cociente entre la actividad delta y la actividad theta ipsilateral y contralateral al foco para los diferentes grupos.

Sólo para los pacientes TD es significativo un T-Student test pareado para la relación “delta/theta” ipsilateral y contralateral (T-pareada,  $T_{10}=2.494$ ,  $p=0.032$ ).

Cuando comparamos los pacientes TD y TI exclusivamente no observamos diferencias significativas entre ellos para ninguna de las variables:

- (delta/theta)<sub>ipsilateral</sub>
- (delta/theta)<sub>contralateral</sub>
- (theta/alfa)<sub>ipsilateral</sub>
- (theta/alfa)<sub>contralateral</sub>
- ((delta+theta)/(alfa+beta))<sub>contralateral</sub>

Si encontramos diferencias significativas para la relación:

→  $((\text{delta}+\text{theta})/(\text{alfa}+\text{beta}))_{\text{ipsilateral}}$  ( $F_{(1,19)}=5.73$ ,  $p=0.027$ , TD:  $11\pm 16$  vs TI:  $21\pm 30$ ).

No hay diferencias significativas en la “asimetría eléctrica” (definida en la §3.2.4.) cuando tomamos la localización “gold standard” como factor ( $F_{(3,24)}=0.379$ ,  $p=0.769$ ). La asimetría eléctrica de cada grupo es:

$$\text{TD}=14\pm 40 \quad \text{TI}=30\pm 40 \quad \text{FD}=18\pm 30 \quad \text{FI}=32\pm 19$$

Tampoco al comparar únicamente los pacientes intervenidos temporales derechos con los pacientes temporales izquierdos ( $F_{(1,19)}=0.444$ ,  $p=0.513$ ).

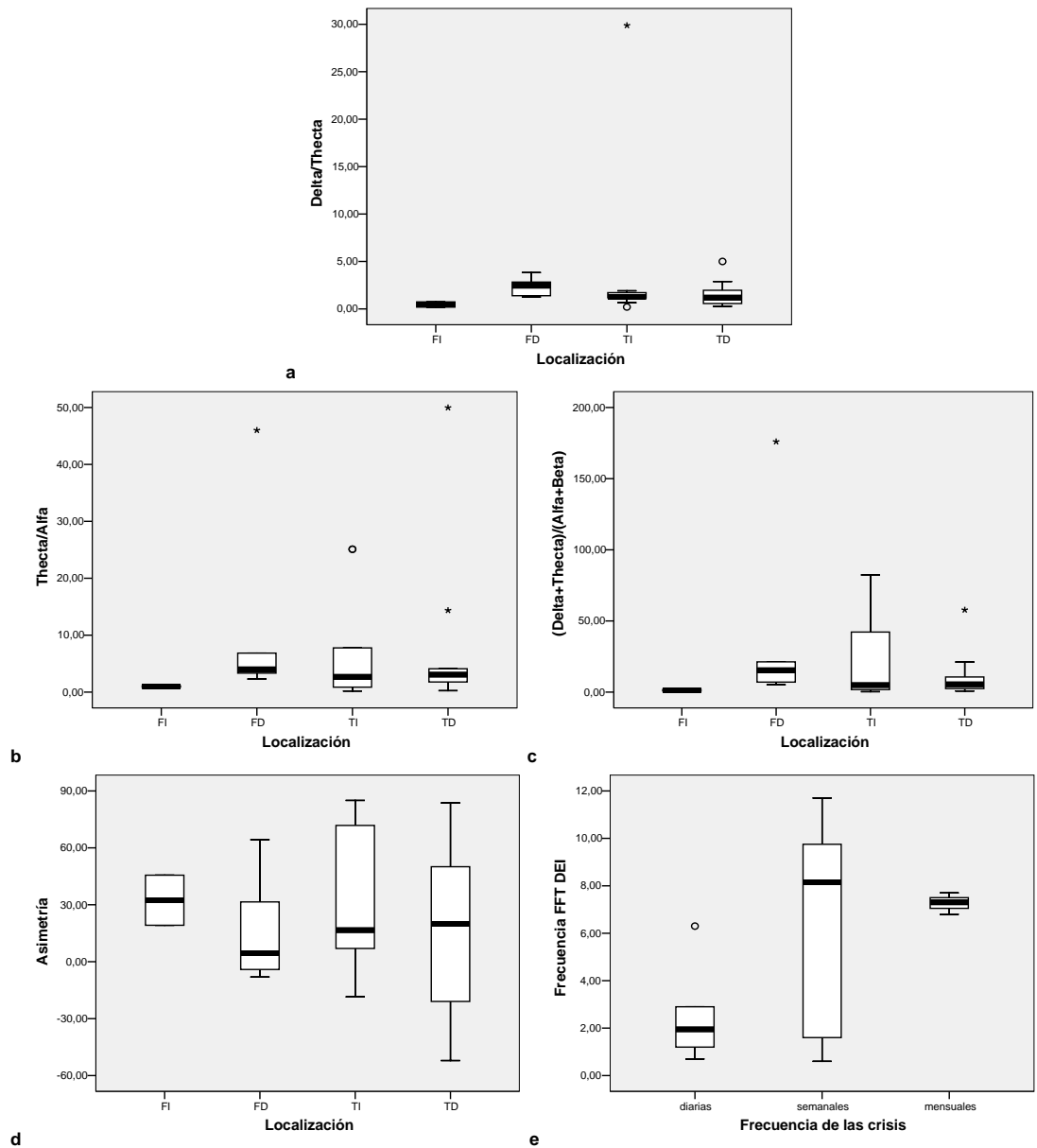
Los pacientes P1, P20, P22, P25, P33 y P36 con epilepsia temporal y los pacientes P13 y P30 con epilepsia frontal presentan asimetría eléctrica negativa, es decir, la suma de su actividad delta y theta es mayor en la región contralateral al área intervenida quirúrgicamente.

No se han encontrado otras relaciones de la asimetría con la edad de inicio, años de evolución, frecuencia de las crisis o hallazgos en la imagen de RM.

Existe una relación inversa de la asimetría con la frecuencia del máximo de potencia de la DEI ( $R=0.719$ ,  $p=0.019$ ) para los pacientes TI y de significación menor ( $p=0.08$ ) para los temporales derechos.

Teniendo en cuenta los parámetros de la historia clínica, se observa que existe una ligera relación inversa entre la frecuencia del máximo de potencia de la DEI y la incidencia de las crisis epilépticas (clasificando ésta como diarias, semanales, o mensuales) para los pacientes temporales (Ver diagrama de cajas e) de la figura 7).

A continuación, se presentan los diagramas de cajas de diferentes variables teniendo en cuenta la localización “gold standard” o la incidencia de crisis:



**Figura 7.** Diagramas de cajas de las variables deducidas a partir de la Transformada de Fourier de las descargas epilépticas intercríticas promediadas agrupando los pacientes según el gold standard o la frecuencia de las crisis. a) Cociente entre la actividad delta y la actividad theta medias en el lado ipsilateral. b) Cociente entre la actividad theta y la actividad alfa medias en el lado ipsilateral. c) Cociente de la actividad de baja frecuencia frente a la actividad alfa y beta. d) Asimetría eléctrica, ipsilateral vs contralateral. e) Valor de la frecuencia pico de la descarga en función de la frecuencia de las crisis para los pacientes temporales. Ver expresiones en § 3.2.4.

### Medidas de coherencia entre electrodos:

La coherencia electroencefalográfica refleja la coordinación funcional entre regiones cerebrales medida a partir de la coherencia o correlación de la señal electroencefalográfica entre dos electrodos. En este momento analizamos la sincronización del evento intercrítico entre pares de electrodos evaluando la matriz de covarianza de la transformada de Fourier (el análogo a una  $r$  de Pearson compleja con valores que van desde -1 para la máxima anticorrelación hasta 1 para la máxima

correlación) de la descarga epiléptica interictal promediada para todas las combinaciones de dos electrodos. A partir de la matriz, determinamos los principales patrones de coherencia entre regiones cerebrales para cada uno de los pacientes. Tras la evaluación de los patrones más sobresalientes cabe destacar:

Los pacientes en general presentan un patrón de correlación de señal electrodo a electrodo como el mostrado en la figura 8 a), elevada correlación positiva entre electrodos frontales, entre electrodos centro-parietales y entre los parieto-occipitales, elevada correlación negativa entre los electrodos frontales y los centro-parieto-occipitales. Los pacientes P3, P10, P13, P22, P24 y P29 presentan cambios significativos de este patrón; los pacientes P13 y P29 pueden observarse en las figuras b) y c) respectivamente. También resaltamos el caso P32 por tener unas correlaciones positivas y negativas muy superiores a la media. Estos hallazgos serán valorados conjuntamente al resto de análisis en la sección 5.1.

La correlación entre el electrodo de máxima amplitud de la descarga y su homólogo contralateral oscila entre -0.710 para el paciente P3 (T7-T8) y 0.904 para el paciente P13 (Fp1-Fp2), con una media para todos los pacientes de  $0.31 \pm 0.06$  ( $0.5 \pm 0.3$  para los valores absolutos). Un máximo de correlación igual a uno se encuentra en los pacientes P24 (electrodos PO1-PO3), P25 (electrodos TP8-CP5), P29 (electrodos PO1-POz) y P31 (electrodos CPz-CP2).

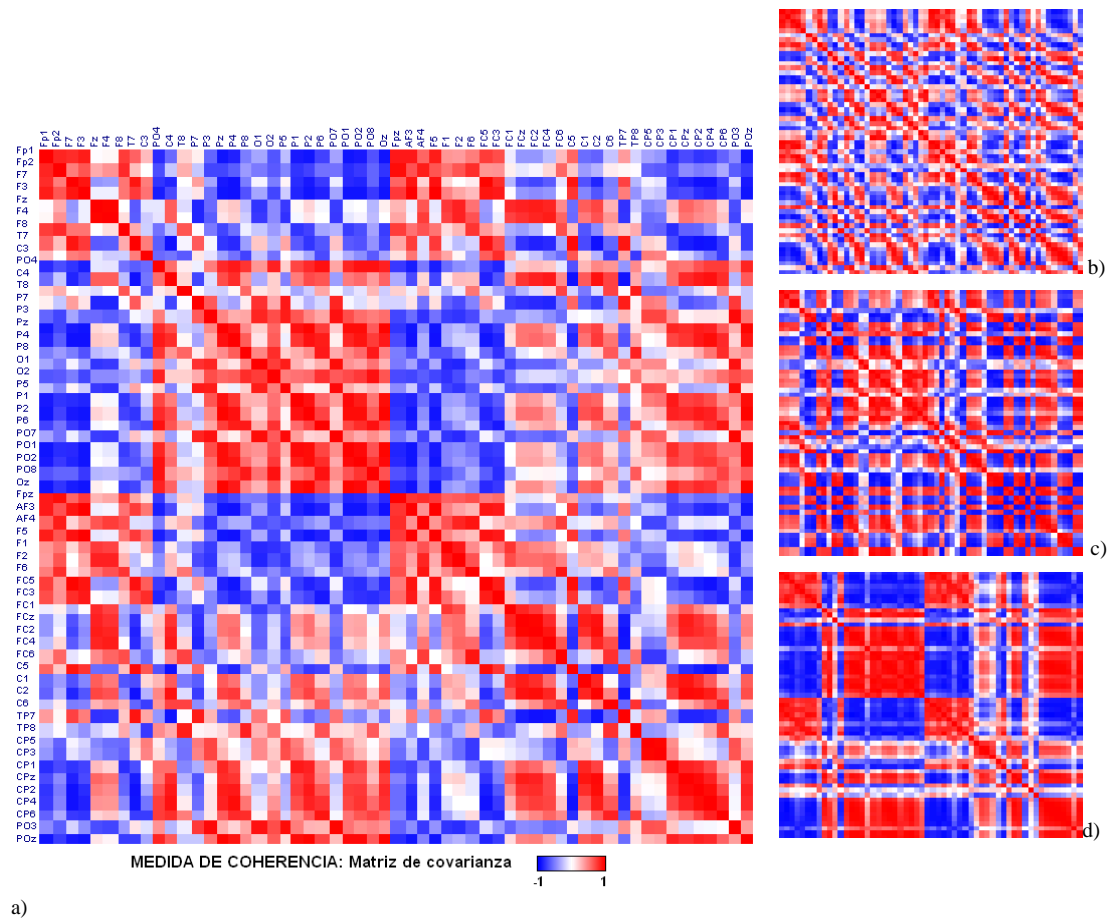
Cuando comparamos cuantitativamente los valores de coherencia para los electrodos más significativos (en nuestro caso los pares T7-T8, T7-F7 y T8-F8) entre los diferentes grupos de pacientes obtenemos:

Coherencia entre electrodos (media del grupo de pacientes)	Localización gold standard			
	FI	FD	TI	TD
Electrodo máx amplitud-contralateral	0.3±0.2	0.3±0.7	0.3±0.5	0.2±0.5
T7-T8	0.5±0.2	0.0±0.5	0.1±0.4	0.3±0.4
F7-T7	0.6±0.2	0.75±0.13	0.7±0.3	0.73±0.11
F8-T8	0.0±0.7	0.7±0.2	0.5±0.3	0.76±0.11

**Tabla 5.** Media y DE de la coherencia entre electrodos para los diferentes grupos “gold standard”. Primera columna pares de electrodos estudiados.

Del estudio estadístico de los valores de coherencia entre electrodos resulta:

Sólo hay diferencia significativa entre los grupos para el valor de la coherencia entre los electrodos F8-T8 ( $F_{(3,24)}=7.056$ ,  $p=0.001$ ). Hay una correlación del 38% entre los valores de “coherencia F8-T8” y los de “coherencia F7-T7” para los veintiocho pacientes ( $F=6.045$ ,  $p=0.019$ ). Al comparar las cuatro variables de coherencia arriba descritas (tabla 5) entre los pacientes TI y TD, únicamente es significativa la variable “coherencia F8-T8” ( $T_{19}= -3.618$ ,  $p=0.002$ ), por tanto no hay diferencia en la “coherencia T7-T8” entre los pacientes izquierdos y derechos. Al cotejar los valores de “coherencia F7-T7” de los pacientes TI con la “coherencia F8-T8” de los TD tampoco se obtiene una diferencia significativa ( $T_{19}= -1.14$ ,  $p=0.268$ ).



**Figura 8.** Matrices de covarianza para la medida de coherencia (correlación de la señal) entre electrodos. Electrodo dispuestos según indica la figura, con la diagonal igual a uno (autocorrelación de cada electrodo consigo mismo) y la imagen simétrica por la diagonal. La figura a), correspondiente al paciente P8, muestra la forma característica para la mayoría de pacientes: elevada correlación positiva entre electrodos frontales, entre electrodos centro-parietales y entre electrodos parieto-occipitales, elevada correlación negativa entre los electrodos frontales y los centro-parieto-occipitales. Las figuras b) y c) muestran las matrices de los pacientes P13 y P29 respectivamente, no ajustándose al patrón anterior. La figura d) corresponde al paciente P32. Su valoración será considerada en el apartado 5.1.

### *Evolución temporal de las descargas y Transformada Wavelet:*

La Transformada Wavelet permite estudiar la evolución temporal de la descarga epileptiforme intercrítica y obtener algunas de sus características electrofisiológicas. En esta tesis se ha limitado a su valoración semi-cuantitativa. Podemos valorar en los espectrogramas de las transformadas Wavelet los siguientes aspectos: Rango de frecuencia de las descargas, latencia y duración de las descargas, intensidad o espectro de potencias, inflexiones y patrones de las descargas, sincronización o desplazamiento y propagación entre electrodos (Definidos en la sección 3.2.4. apartado 1).

Para la cohorte de todos los pacientes el rango de frecuencias de los grafoelementos seleccionados varía entre los  $2.6\pm 1.4$  y los  $12\pm 4$  Hz. La duración de la descarga epiléptica presentó un rango de 0.11 a 0.65 segundos con un promedio de  $0.3\pm 0.2$  segundos. La latencia fue de  $0.15\pm 0.08$  segundos. La variable intensidad máxima de la TWC en el pico de la descarga se encontró en el rango de los 6.3-333.6  $\mu\text{V}$  con una media de  $76\pm 70$   $\mu\text{V}$ , ver además tabla 6.

Los patrones de las descargas epileptiformes intercríticas presentan morfologías de punta y punta-onda principalmente, también aparecen ondas lentas y grafoelementos del tipo TIRDA. La propagación de la descarga fue mayor en los casos de localización frontal, con actividad en electrodos temporales y centro-parietales, frente a la afectación de electrodos colindantes en los temporales (electrodo  $F_{7/8}$ ,  $TP_{7/8}$ ). La repercusión a electrodos contralaterales es sincrónica a este nivel de inspección, pero de menor amplitud.

Teniendo en cuenta la localización de la intervención como factor, encontramos únicamente diferencia significativa entre grupos para la frecuencia máxima de la descarga ( $F_{(3,24)}=3.224$ ,  $p=0.04$ ), ver también tabla 6.

Tanto en el espectro basal como en el espectro de descarga de los pacientes multifocales, se advierte la implicación de múltiples electrodos de ubicación distante, con registros tanto sincrónicos como inpedendientes.

Variable	Localización gold standard				Todos los pacientes
	FI	FD	TI	TD	
Nº pacientes	2	5	10	11	38
Frecuencia inferior (Hz)	3.3±0.4	1.7±0.8	2.9±1.9	2.5±1.5	2.6±1.4
Frecuencia superior (Hz)	18.3±0.3	9±2	12±4	13±3	12±4
Latencia (s)	0.09±0.04	0.18±0.11	0.15±0.11	0.14±0.05	0.15±0.08
Duración (s)	0.20±0.05	0.4±0.2	0.4±0.2	0.3±0.2	0.3±0.2
Intensidad (µV)	58±5	126±120	70±60	89±80	76±70

**Tabla 6.** Resumen de los parámetros obtenidos a partir de la transformada Wavelet continua de la descarga epiléptica intercrítica promediada de cada paciente. Valores de la media y la desviación estándar para los diferentes grupos.

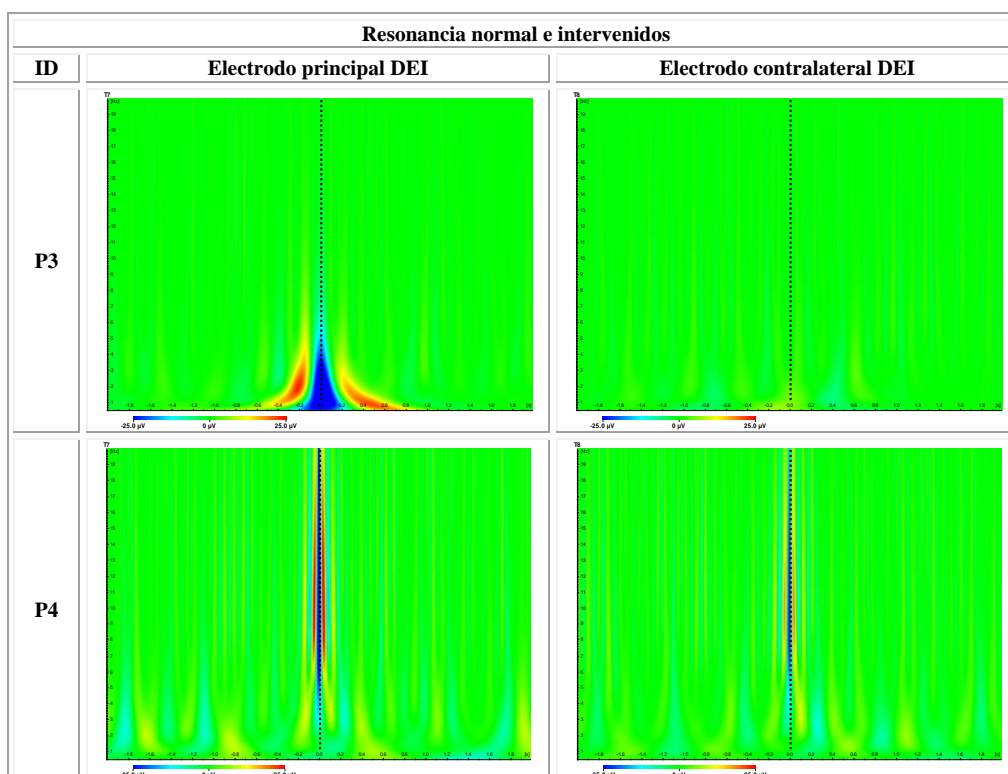
La gran heterogeneidad de las patologías de los pacientes imposibilita un estudio cuantitativo profundo y la posible extracción de resultados demostrativos que den cuenta del comportamiento espacio-temporal de la espiga en relación con el tipo de alteración que provoca la epilepsia. Sin embargo, si queremos dejar constancia en esta memoria de los indicios observados con los subgrupos establecidos, incluyendo una pequeña descripción acompañada de los espectrogramas de los pacientes de los grupos patológicos estudiados: pacientes con resonancias “normales” visualmente (y subgrupo los pacientes intervenidos quirúrgicamente), pacientes con algún tipo de alteración en la imagen de RM (y subgrupo con hallazgos en la RM compatibles con esclerosis temporal mesial o atrofia hipocampal), y por último, pacientes con una lesión clara en la imagen de RM (subgrupos lesión “difusa” o “delimitada e intervenidos”). De ellos extraemos que los espectrogramas muestran una horma diferente para cada grupo, en los primeros la descarga intercrítica es breve y de frecuencia mayor. Las lesiones presentan descargas de menor frecuencia y mayor duración, con un número superior de inflexiones y patrones de punta onda y onda lenta. La morfología de las descargas en los casos de EMT o atrofia en el hipocampo son intermedias entre las dos anteriores, de duración menor que en las lesiones y patrón semejante a las primeras. Hay una diferencia significativa entre los subgrupos para la duración de la descarga ( $F_{(3,16)}=4.463$ ,  $p=0.018$ ). La tabla 7 y las figuras 9, 10 y 11 ilustran estos rasgos. En estas últimas se ha seleccionado el electrodo de máxima expresión de la DEI y su homólogo contralateral para una mejor ilustración.

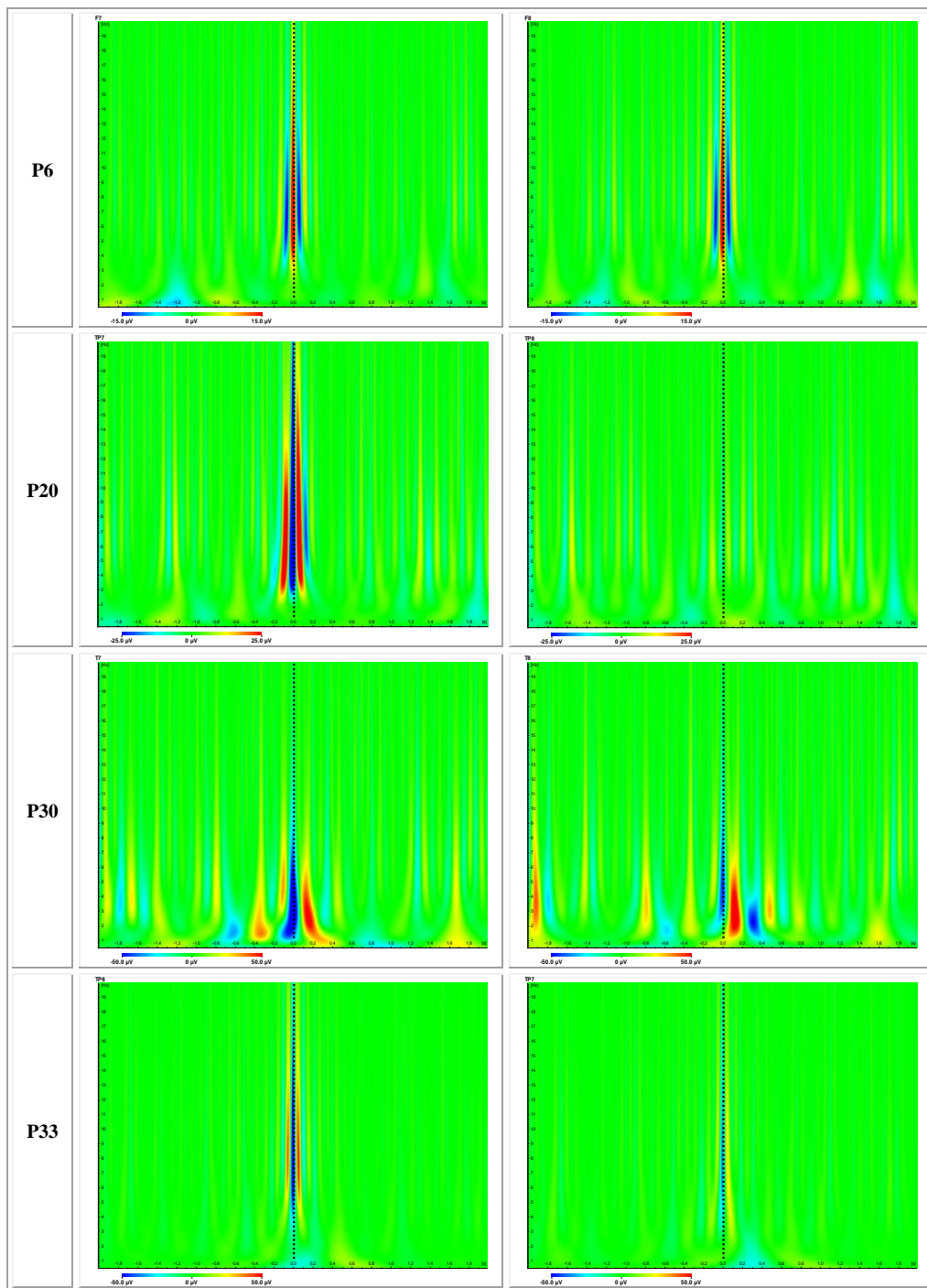
Finalmente, combinando la información de los valores de coherencia obtenidos anteriormente con los grupos establecidos y los valores extraídos de la transformada Wavelet, encontramos que se establece una distinción significativa para la “coherencia

entre los electrodos F7-T7” para los subcasos descritos ( $F_{(3,16)}=3.370$ ,  $p=0.045$ ; RM normal  $0.67\pm 0.10$  vs Esclerosis  $0.72\pm 0.13$  vs Lesión difusa  $0.63\pm 0.19$  vs Lesión delimitada  $0.91\pm 0.02$ ) y casi significativa para el tipo de propagación ( $F_{(2,35)}=3.108$ ,  $p=0.0057$ ; una coherencia de  $0.75\pm 0.15$  con propagación baja a otros electrodos distantes vs  $0.6\pm 0.2$  para propagación media vs  $0.5\pm 0.2$  en propagación alta).

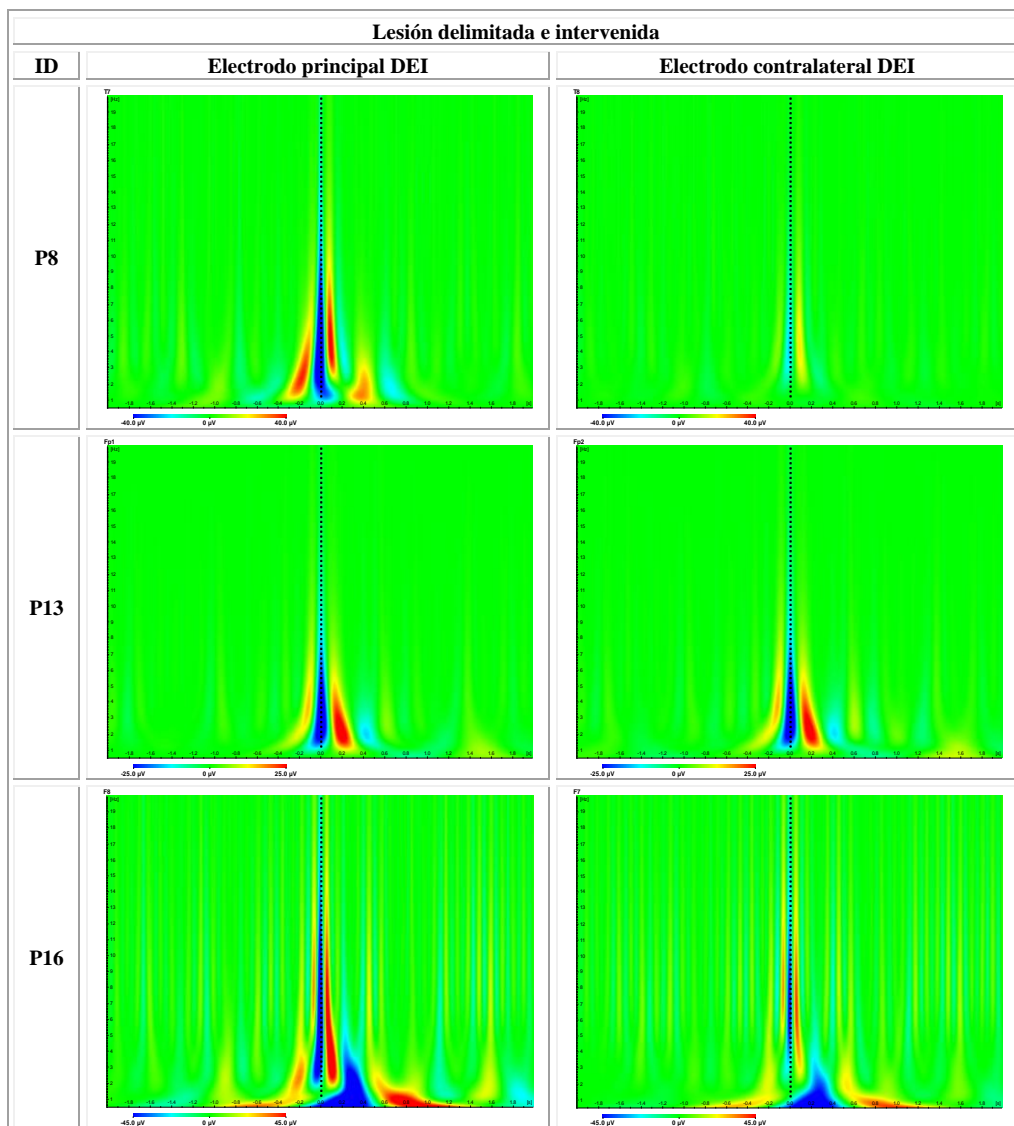
Variable	<u>RM normal</u>	<u>Alteración</u>	<u>Lesión</u>	
	RM normal e intervenidos	Hipocampal o esclerosis	Difusa	Delimitada
Nº casos	8	16	10	
Nº subcasos	6	7	4	3
Frecuencia inferior (Hz)	$3.4\pm 1.5$	$2.7\pm 1.3$	$2.5\pm 1.5$	
	$3.5\pm 1.8$	$2.8\pm 1.4$	$3.2\pm 1.7$	$1.0\pm 0.5$
Frecuencia superior (Hz)	$13\pm 5$	$13\pm 3$	$12\pm 4$	
	$12\pm 6$	$14\pm 3$	$15\pm 2$	$8\pm 2$
Latencia (s)	$0.13\pm 0.08$	$0.15\pm 0.07$	$0.17\pm 0.10$	
	$0.13\pm 0.09$	$0.13\pm 0.05$	$0.15\pm 0.14$	$0.23\pm 0.04$
Duración (s)	$0.26\pm 0.17$	$0.29\pm 0.13$	$0.4\pm 0.3$	
	$0.3\pm 0.2$	$0.25\pm 0.11$	$0.3\pm 0.3$	$0.7\pm 0.2$
Intensidad ( $\mu V$ )	$45\pm 18$	$88\pm 70$	$52\pm 30$	
	$50\pm 18$	$80\pm 90$	$44\pm 13$	$63\pm 20$

**Tabla 7.** Resumen de los parámetros obtenidos a partir de la Transformada Wavelet continua de la descarga epiléptica interictal promediada de cada paciente. Valores de la media y desviación estándar para los diferentes grupos (primera línea de cada casilla) y subgrupos (segunda línea de cada casilla). En los subgrupos únicamente los pacientes intervenidos quirúrgicamente.

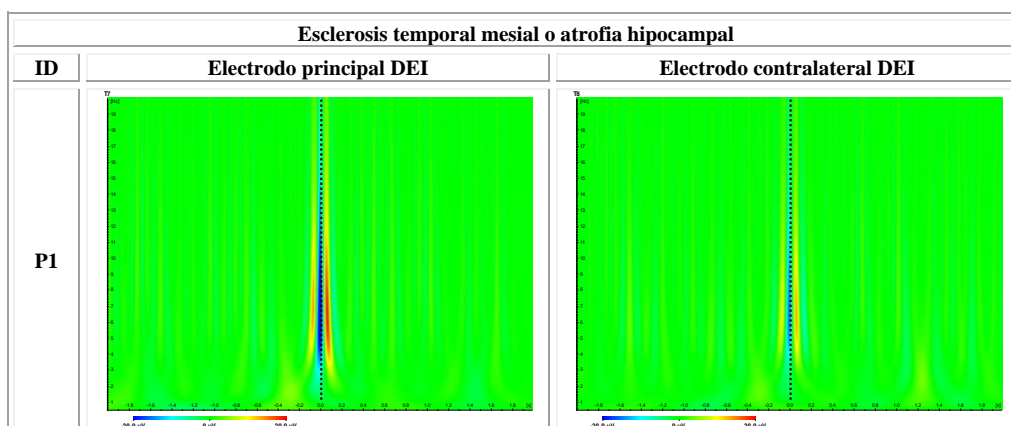


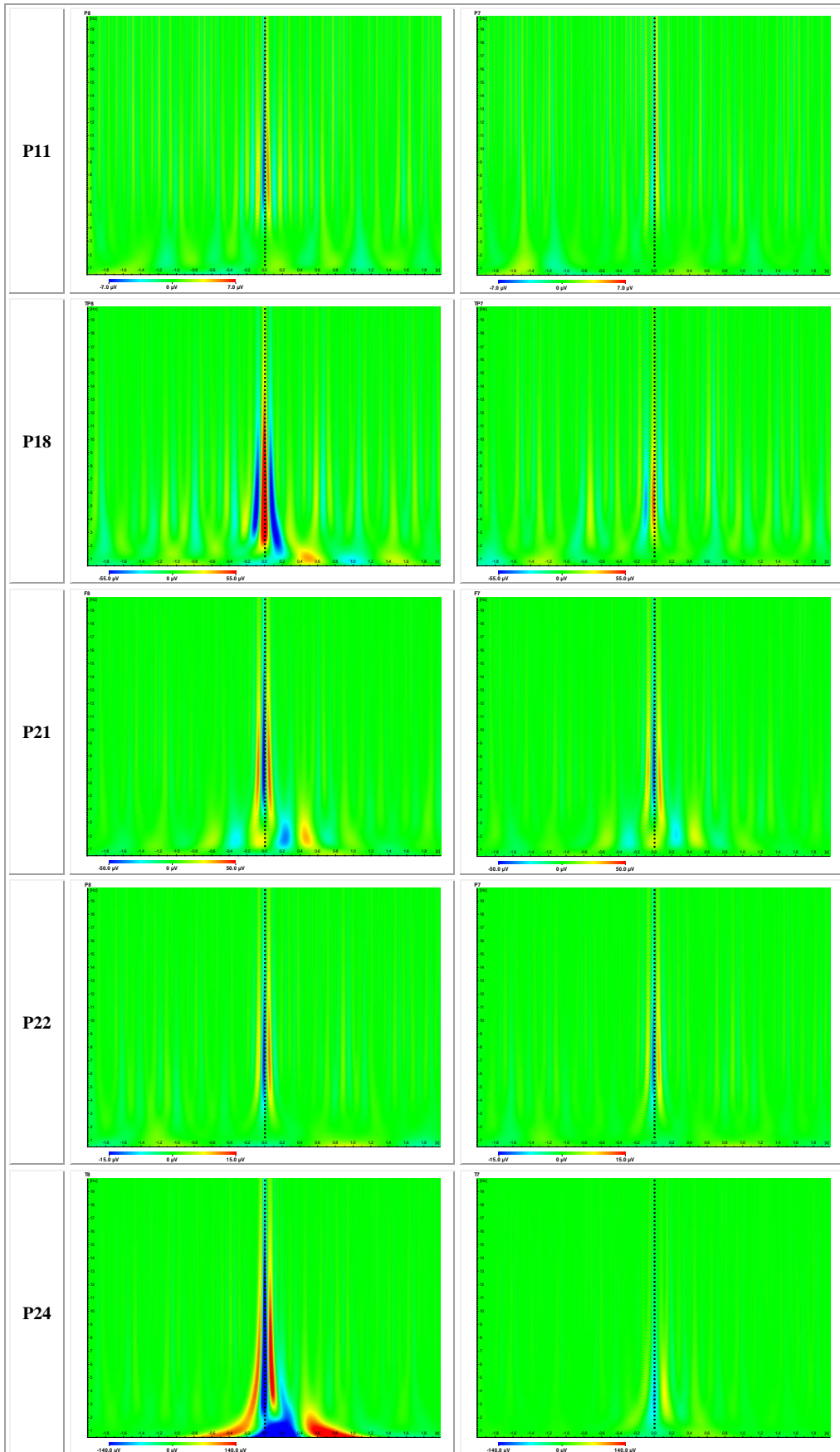


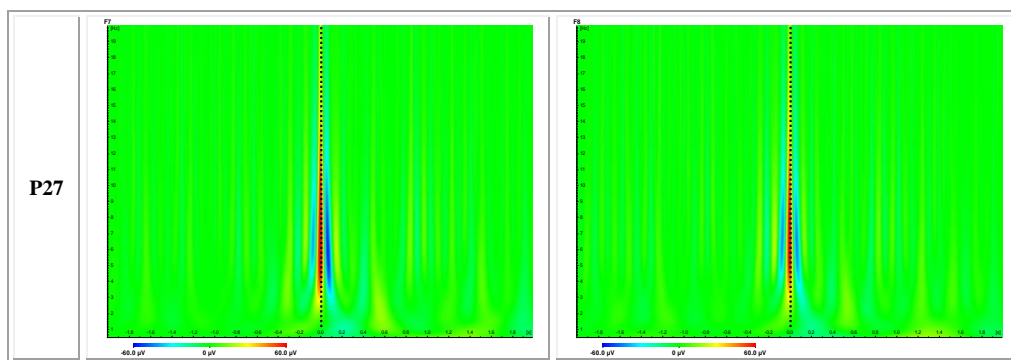
**Figura 9.** Espectrograma de la TWC de la DEI de los pacientes intervenidos quirúrgicamente con una RM clasificada como normal. ID: Identificación del paciente. Representación del electrodo principal de la descarga y su homólogo contralateral. Eje X el tiempo (dos segundos anteriores y dos posteriores al máximo de la descarga), eje Y la frecuencia (0.5-20Hz), en color la intensidad de la transformada (escala fría/cálida en  $\mu\text{V}$ , autoescalada con el máximo de la descarga para la correcta visualización).



**Figura 10.** Espectrograma de la TWC de la DEI de los pacientes intervenidos quirúrgicamente con lesiones delimitadas en la imagen de RM. ID: Identificación del paciente. Representación del electrodo principal de la descarga y su homólogo contralateral. Eje X el tiempo (dos segundos anteriores y dos posteriores al máximo de la descarga), eje Y la frecuencia (0.5-20Hz) y en color la intensidad de la transformada (escala fría/cálida en  $\mu\text{V}$ , autoescalada con el máximo de la descarga para la correcta visualización).







**Figura 11.** Espectrograma de la TWC de la DEI de los pacientes intervenidos quirúrgicamente con hallazgos compatibles con esclerosis o atrofia hipocampal en la imagen de RM. ID: Identificación del paciente. Representación del electrodo principal de la descarga y su homólogo contralateral. Eje X el tiempo (dos segundos anteriores y dos posteriores al máximo de la descarga), eje Y la frecuencia (0.5-20Hz) y en color la intensidad de la transformada (escala azul-verde-roja en  $\mu\text{V}$ , autoescalada para la correcta visualización).

### *Estudio de la actividad eléctrica desde la valoración quirúrgica:*

La correlación de los resultados obtenidos para la localización de la zona irritativa con la localización final del foco e intervención se realizará posteriormente con la reconstrucción de la densidad de corriente (§ 4.3.4.). Aquí, únicamente apuntamos una pequeña valoración de los resultados individuales con la interpolación 3D superficial de la DEI. En quince pacientes, la localización tanto hemisférica como lobular coincide con la zona de intervención quirúrgica. Los pacientes P1, P17, P20, P33 y P36 con una localización del foco incorrecta al compararlos con la clasificación “gold standard” (hemisferio contrario), no presentan ninguna característica diferenciadora, su patrón es de punta onda a una frecuencia de 6-7 Hz con implicación sincrónica de ambos lóbulos temporales y de mayor intensidad en el contralateral. Revisamos ahora los pacientes no intervenidos quirúrgicamente y aquellos que no presentan ausencia de crisis o mejoría tras la operación (grado III-IV en la Escala Engel): Los pacientes P19, P26, P34 y P38 no intervenidos por mostrar multifocalidad en el v-EEG son localizados TI, TI, FTI y TPI respectivamente tras la valoración de la proyección y de las transformadas de la descarga. Los pacientes P10, P12, P23 y P35 con lesiones no operables muestran coincidencia de localización (mismo hemisferio) con el v-EEG. Los pacientes P29 y P32 con grado III de Engel eran intervenidos del lóbulo frontal derecho y la situación con el estudio de la DEI era frontal y frontotemporal derecho respectivamente.

## **4.2.- TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE POSITRONES**

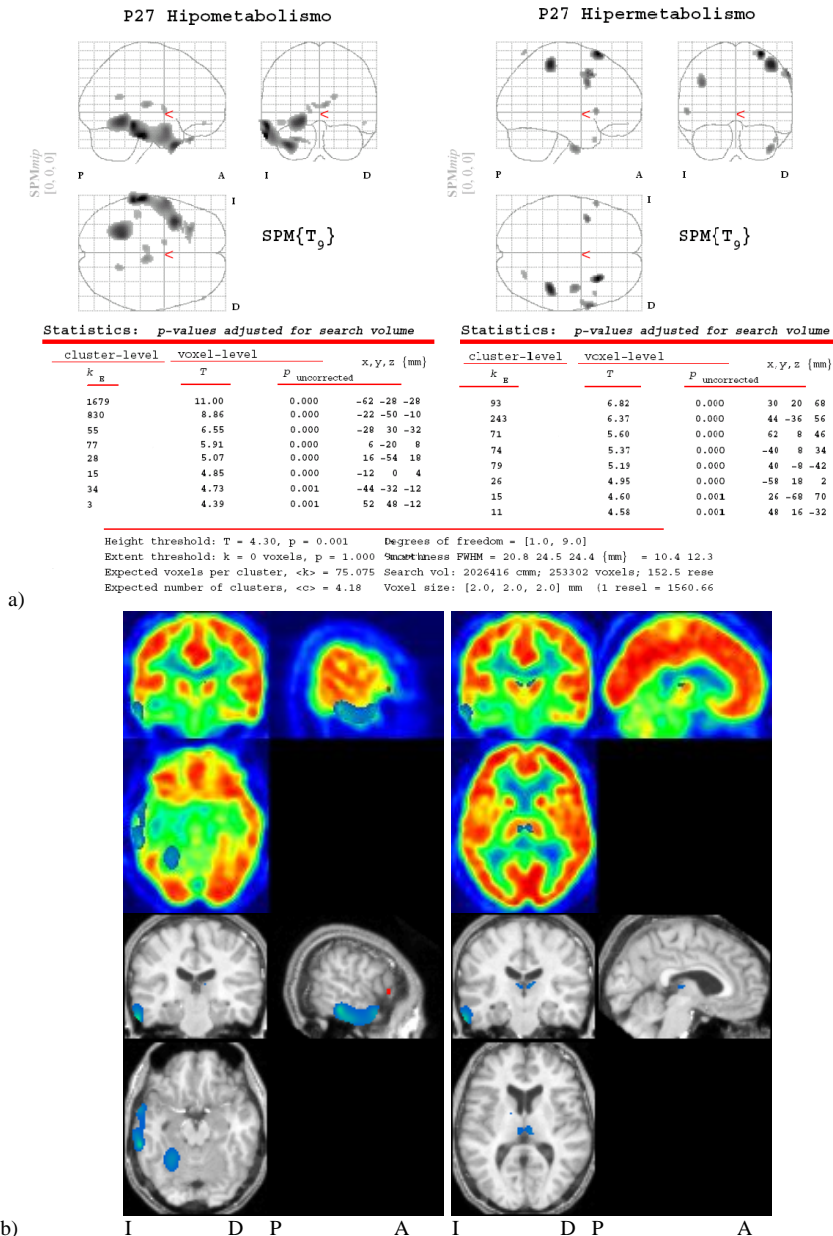
### **4.2.1.- Localización del foco: Extensión y grado del hipometabolismo.**

En la tabla 8 pueden observarse los resultados del estudio individual de cada paciente que determina las regiones con alteraciones significativas del metabolismo con respecto al grupo control. (Anteriormente se ha realizado un estudio para la determinación de los umbrales que se aplicarán a los pacientes caracterizándolos previamente en el grupo control. Comparando cada uno de los sujetos sanos con el grupo control - T-Student -ninguno de los diez controles dio regiones significativas para un nivel de significación de  $p_{\text{no corregido}} < 0.01$ ).

En el estudio individual “Un paciente/Grupo control” (Comparación de poblaciones: T-Student Test, Suavizado 16mm, Normalizado proporcional,  $p_{\text{no corregido}}$  de \*, \*\*, \*\*\*,  $n^{\circ}$  vóxeles  $> 0$ ) los niveles de significación, valores U de la tabla 4, se han determinado en  $* \equiv p < 0.001$ ,  $** \equiv p < 0.002$  y  $*** \equiv p < 0.003$  según cada paciente para una mejor localización. La columna “Áreas de Brodmann”, de esta misma tabla, describe las regiones cerebrales que presentan alteración metabólica. En la tabla sólo están referenciadas las correspondientes áreas de Brodmann y los núcleos que subyacen en estas áreas hipo/hiper-metabólicas detectadas, pero en ellas también se encuentran vóxeles de sustancia blanca. La columna “Máx. T” resume el máximo valor encontrado de la distribución T, y la columna “p”, el nivel de significación no corregido para comparaciones múltiples obtenido en ese vóxel de máximo T.

Desde el análisis de la localización, el grado y la extensión del hipometabolismo de estos resultados, determinamos la localización del foco epiléptico (zona de déficit funcional), clasificándola como TD, TI, FD, FI, Otra o No definida. (Columna “Localización” de la tabla 8). En el documento “Resultados individuales” del disco adjunto, pueden observarse los resultados de cada uno de los pacientes superpuestos en su correspondiente imagen de RM (en los casos que no disponemos de la resonancia del paciente, los resultados se superponen en una resonancia patrón). Las imágenes que se presentan en este anexo muestran los resultados a un umbral específico para cada

paciente, siempre menor de 0.001 o 0.007. Notar que para definir la zona de déficit funcional -tabla 8-, aplicamos un nivel de significación más estricto, y únicamente reducimos este umbral en las imágenes adjuntas para una mejor visualización. La figura 12 representa como ejemplo los resultados del estudio SPM “un paciente/grupo control” para el caso P27.



**Figura 12.** Ejemplo de los resultados obtenidos con Statistical Parametric Mapping al comparar la imagen PET de un paciente (P27) con las del grupo control. a) Proyección de las regiones hipometabólicas (izquierda) e hipermetabólicas (derecha) en un cerebro de cristal. (P posterior, A anterior, I izquierda, D derecha). En la parte inferior, las tablas correspondientes con el n° de vóxeles k<sub>B</sub>, valor de T, significación p<sub>no corregido</sub> y coordenadas x,y,z en el sistema MNI de estas regiones. b) Proyección de las regiones hipometabólicas (escala azul) e hipermetabólicas (escala roja) sobre las imágenes de PET y de RM del paciente.

**Tabla 8 página siguiente.** Tabla con los resultados obtenidos con SPM para la imagen PET de cada paciente al compararla con las del grupo control. Primera columna, identificación del paciente. Segunda columna, U valor de corte de la inferencia estadística (\*≡ p<0.001, \*\*≡ p<0.002 y \*\*\*≡ p<0.003). A continuación, las áreas de Brodmann significativas (hipometabólicas e hipermetabólicas) para ese valor de corte con el valor máximo absoluto de T y el valor de p<sub>no corregido</sub> del vóxel más significativo (n° del área de Brodmann, I/D Izquierda/Derecha). Última columna, localización final de la zona de déficit funcional y posible localización del foco epiléptico a partir de estos hallazgos.

ID	U	HIPOMETABOLISMO			HIPERMETABOLISMO			LOCALIZACIÓN
		Área de Brodmann	Max T	p	Área de Brodmann	Max T	p	
P1	**	11D, 47D.	6.32	0.0009	21I, 38I, 11D, 13I, 6I, 44I.	6.80	0.0009	FD
P2	*	21I, 7ID, 6I, 1I, 3I, 4I.	8.79	0.0009	13D, 20D, 21ID, 22D, 38ID, 47D, 11ID, 36D, 37D, 25D, 32D.	7.76	0.0009	No definido
P3	**	21I, 38I, 20I.	9.39	0.0009	38D, 11D, 24D, 25D, 32D, 13D, 22D, 19R, 3D, 4D, 6DI, Caudado ID, Globo Pálido I, Putamen I.	7.24	0.0009	TI
P4	**	6I.	6.75	0.0009	20D, 21D, 22D, 38D, 25ID, 32ID, 34ID, 47D, 13D, 47D, Caudado ID, Comisura anterior, Globo Pálido ID, Putamen ID, Hipotálamo, Tálamo D.	10.74	0.0009	FI
P5	*	20I, 21I, 10I, 47I, 9I, 8I, Tálamo D.	9.75	0.0009	20D, 21D, 13D, 25ID, 32D, 34D, 47D, 17ID, 18ID, Amígdala D, Caudado ID, Tálamo ID, Comisura Anterior, Cuerpo Calloso ID, Globo Pálido ID, Putamen ID, Hipotálamo, Hipocampo D, Caudado D.	11.92	0.0009	TI
P6	**	11D, 47D.	6.27	0.0009	21I, 38ID.	6.10	0.0009	FD
P7	**	20D, 11I, 47I, 21D.	4.49	0.001	17ID, 18ICD, 19ID, 23ID, 30ID, 31I, 22D, 44D, 11D, 2ID, 3ID, 4ID, 6ID, 40D.	8.45	0.0009	Multi (FI, TD)
P8	**	20I, 21I.	7.86	0.0009	21D, 22D, 38D, 25ID, 32D, 22I, 42I, Caudado D.	5.91	0.0009	TI
P9	*	20D, 21D, 37D, 17D.	6.45	0.0009	20I, 21I, 22I, 42I, 38I, 11ID, 25ID, 32ID, 47D, 10I, 18I, 19I, 27I, 29I, 30I, 31I, 37I, 13I, 45I, 6ID, 8I, 9I, Hipocampo I, Caudado I, Tálamo I, Cuerpo calloso.	11.78	0.0009	TD
P10	*	20I, 21I, 19I, 22I, 39I, 8I, 9I, 10I, 46I, 40I.	8.51	0.0009	6D, 11D, 13ID, 20D, 21D, 22D, 25ID, 32D, 36D, 38D, 41D, 43D, 44D, 47D, 18D, 19ID, 35D, 37D, 4D, 2D, 3D, 40D, Caudado D, Comisura Anterior D, Cuerpo Calloso, Globo Pálido ID, Putamen ID, Tálamo ID, Hipotálamo, Cerebelo I.	10.55	0.0009	FI-TI
P11	**	11D, 47D, 6I, 22I.	6.94	0.0009	20ID, 21I, 38I, 19D.	6.74	0.0009	FD
P12	**	20I, 21I, 10I.	9.12	0.0009	1D, 2D, 3D, 5D, 40D, 8I, Cerebelo I.	5.67	0.0009	TI
P13	*	6ID, 8ID, 9ID, 10ID, 24ID, 32ID, 1D, 40D, Caudado D, Cuerpo Calloso.	16.95	0.0009	6ID, 10ID, 11ID, 13ID, 18ID, 19ID, 20ID, 21ID, 22ID, 25D, 28D, 30ID, 32ID, 34D, 35D, 36ID, 37ID, 38ID, 41D, 43D, 44ID, 47ID, 9I, 42I, 45I, 2I, 40I, 4D, Hipocampo ID, Amígdala D, Cerebelo ID, Caudado I, Globo Pálido I, Putamen I.	14.51	0.0009	FD
P14	*	21I, 38I, 44I, 45I, Tálamo ID.	5.94	0.0009	1D, 2D, 40D.	6.82	0.0009	TI
P15	**	20D, 21D, 38D, 22I, 42I.	7.36	0.0009	6D, 9D, 22D, 38D, 44D, 45D, 47D, 25ID, Caudado D.	5.89	0.0009	TD
P16	**	20D, 11I, 47I.	7.17	0.0009	Tálamo I, Cuerpo Calloso I.	4.99	0.0009	TD
P17	**	20I, 21I, 8D.	9.22	0.0009	21I, 38I, 11ID.	7.78	0.0009	TI
P18	**	7I, 40D, 6ID, 8ID, 3I, 4I.	9.79	0.0009	20I, 11D, 19D, 37D, 21I, 22I, 38I, 47I, 19I, 30I.	5.45	0.0009	FD, TD
P19	***	11I.	3.55	0.003	-	3.75	0.002	FI
P20	*	20D, 21D, 11D, 47D.	10.31	0.0009	-	5.09	0.0009	FTD
P21	**	19D, 3ID, 4I, 6ID, 1D, 2D.	8.00	0.0009	21I, 38I, 11D, Caudado I, Cuerpo Calloso I.	6.83	0.0009	TD
P22	*	4I, 6I, 9I, 10I, 11I, 19I, 20I, 21I, 22I, 38I, 42I, 43I, 44I, 45I, 46I, 47I, 37I, Tálamo I.	10.43	0.0009	1D, 2D, 3D, 4D, 5D, 6D, 8D, 9D, 13D, 19D, 20D, 21D, 22D, 37D, 38D, 39D, 40D, 42D, 44D, 18D, Cuerpo Calloso D.	14.89	0.0009	FTI

<b>P23</b>	*	9I, 10ID, 11ID, 13I, 24D, 25D, 32ID, 42I, 45I, 46I, 47ID, 10D, 46D, 6I, 9I, 8I, Caudado I, Globo Pálido I, Putamen I.	15.77	0.0009	3I, 4I, 6I, 13I, 18I, 19ID, 20ID, 21I, 22I, 27I, 28I, 29I, 30I, 34I, 35I, 36I, 37I, 38I, 41I, 42I, 43I, Cerebelo ID, Hipocampo I, Amígdala I, Caudado I, Cuerpo Calloso I, Globo Pálido I, Cuerpo Geniculado Lateral I, Putamen I.	28.03	0.0009	FI
<b>P24</b>	*	20D, 21D, 11D, 47D.	7.83	0.0009	21I, 22I, 19I, 39I, 2ID, 40ID, 6D.	6.41	0.0009	TD
<b>P25</b>	**	20D.	6.27	0.0009	21ID, 38ID, 13D.	4.70	0.001	TD
<b>P26</b>	*	17D, 18D, 7D, 30D, 31ID, 19D, 40ID, 6D.	9.99	0.0009	20D, 38ID, 21I, 11ID, 19ID, 36ID, 37ID, 30I, 24D, 25ID, 32ID, 34D, 13I, Hipocampo ID, Caudado ID, Tálamo I, Cuerpo Calloso I, Comisura Anterior, Globo pálido ID, Putamen ID.	11.03	0.0009	POD
<b>P27</b>	*	20I, 21I, 38I, 19I, 30I, 36I, 37I, Cerebelo I, Globo Pálido, Putamen I, Tálamo ID, Cuerpo Calloso D.	11.00	0.0009	20D, 21D, 38D, 45I, 47I, 6D, 9I, 1D, 2D, 3D, 40D, 6D.	6.82	0.0009	TI
<b>P28</b>	**	11I, 47I.	4.84	0.0009	20D, 21ID, 38ID, 13I, 37ID, 19ID, 30I, 25ID, 32D, Cerebelo ID, Caudado ID.	6.56	0.0009	No definido
<b>P29</b>	*	20D, 10ID, 11ID, 24ID, 25I, 32ID, 44D, 46D, 47ID.	18.64	0.0009	11D, 2ID, 3ID, 4ID, 6I, 9I, 21I, 22I, 37ID, 38I, 40ID, 42I, 43I, 44I, 45I, 17D, 18ICD, 19ID, 23D, 30D, 39I, 13ID, 5D, Cerebelo D.	9.91	0.0009	FD,TD
<b>P30</b>	**	6D.	6.09	0.0009	20ID, 21ID, 22D, 38ID, 45I, 47I.	9.65	0.0009	FD
<b>P31</b>	*	20D, 21D, 22D, 42D, 37D, 7D, 18D, 30D, 31D, 40D.	9.77	0.0009	21ID, 38ID, 11I, 47ID, 13ID, 25ID, 44I, 45I, 6I, Putamen ID, Tálamo I, Caudado I, Globo Pálido I,	8.92	0.0009	TD
<b>P32</b>	**	10D, 11D, 6I, 8I, 9I, Cerebelo D.	5.66	0.0009	13D, 20ID, 21ID, 22D, 36D, 37ID, 38ID, 11ID, 24ID, 25ID, 32ID, 19ID, 30ID, 18D, 1D, 2D, Cerebelo D, Hipocampo D, Tálamo ID, Caudado ID, Comisura Anterior, Globo Pálido I, Putamen I, Hipotálamo, Cuerpo Calloso.	9.16	0.0009	FD, FI
<b>P33</b>	*	20I, 21I, 11D, 47D	10.00	0.0009	25D, 3I.	5.41	0.0009	Multi(TI,FD)
<b>P34</b>	*	20D, 21ID, 38ID, 6ID, 8ID, 9ID, 10ID, 11ID, 24ID, 32ID, 42ID, 44D, 46ID, 47ID, 37D.	12.98	0.0009	20I, 7ID, 17ID, 18ICD, 19ID, 20D, 22I, 23ID, 27D, 29ID, 30ID, 31I, 36ID, 37ID, 39ID, 11D, 13ID, 24ID, 25ID, 32ID, 38D, 45I, 47D, 4ID, 6ID, 21I, 42I, 43I, 2ID, 40ID, 1ID, 3ID, 5ID, Cerebelo ID, Hipocampo D, Caudado ID, Putamen ID, Cuerpo Calloso.	16.10	0.0009	Multi ( FID, TID)
<b>P35</b>	*	20D, 21D.	6.53	0.0009	25ID, Caudado I, Globo Pálido I, Putamen I.	5.67	0.0009	TD
<b>P36</b>	*	1D, 2D, 3D, 4D, 6D, 9D, 13D, 19D, 20D, 21D, 22D, 37D, 38D, 39D, 40D, 41D, 42D, 43D, 44D, 10D, 11D, 47D, 8D.	24.86	0.0009	6ID, 9ID, 10ID, 11ID, 13ID, 20ID, 21I, 22ID, 24ID, 25ID, 32ID, 37ID, 38I, 42ID, 44I, 45I, 46I, 47ID, 17D, 18ID, 19ID, 23D, 29ID, 30ID, 31D, 36D, 39D, 27I, 40I, 8I, Caudado I, Cuerpo Calloso, Globo Pálido I, Putamen I, Cerebelo ID, Hipocampo D, Cuerpo Calloso, Tálamo ID.	13.07	0.0009	TD
<b>P37</b>	***	20I.	7.26	0.0009	4D, 6D, 9D, 13D, 20D, 21ID, 22ID, 34D, 38D, 41D, 42D, 43D, 44D, 45D, 47ID, 18ID, 19ID, 23D, 30D, 31D, 36D, 37D, 11ID, 24ID, 39ID, 40D, 8I, 1D, 3D, Amígdala D, Caudado ID, Globo Pálido D, Putamen ID, Cerebelo ID, Tálamo I, Globo Pálido I, Cuerpo Calloso.	9.61	0.0009	TI
<b>P38</b>	***	39D.	7.33	0.0009	20D, 38D, 25ID, 32D, 6D, 40D.	4.69	0.001	No definido

#### 4.2.2.- Naturaleza del hipometabolismo.

En este apartado se muestran los resultados de los estudios grupales realizados con las imágenes FDG-PET de los pacientes y los controles.

##### *Metabolismo del hipocampo, tálamo y cerebelo:*

De los estudios del apartado anterior extraemos aquellos pacientes que presentan alteración metabólica en regiones de gran interés. Los pacientes P5, P13, P23 y P37 muestran un ligero hipermetabolismo en el complejo amigdalino. Dos de los cuatro temporales, en el hemisferio contralateral.

Los pacientes P5, P9, P13, P23, P26, P32, P34 y P36 muestran hipermetabolismo en uno o los dos hipocampos, los que presentan alteración en los dos hipocampos son pacientes multifocales o frontales.

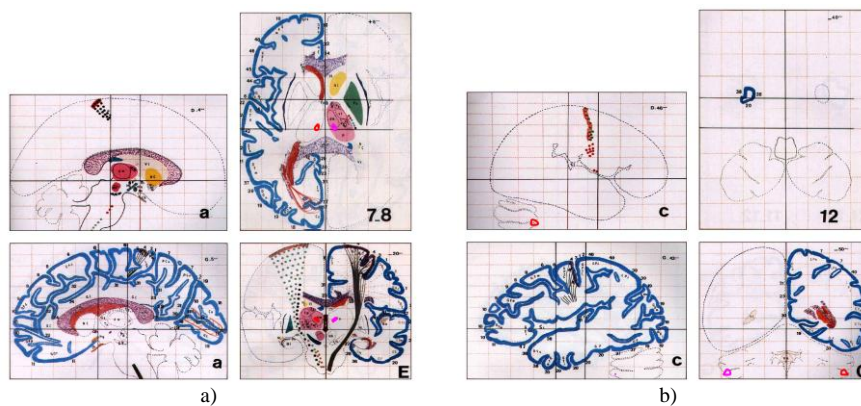
Todos los pacientes que presentan hipometabolismo en este estudio en uno o varios núcleos talámicos son temporales izquierdos con hallazgos en la imagen de RM indicadores de esclerosis mesial temporal o atrofia del hipocampo. Cuando comparamos estos cuatro pacientes con el grupo control observamos (Comparación de poblaciones: T-Test, Suavizado 16mm, normalizado proporcional,  $p_{\text{corregidoFWE}} < 0.09$ ,  $n^{\circ} \text{vóxeles} > 0$ ): Dos regiones hipometabólicas en el hemisferio izquierdo en el giro temporal medio (Área de Brodmann 21) y en los núcleos talámicos dorsal medial y pulvinar. No aparecen regiones significativas hipermetabólicas a este umbral. (Ver figura 14). La edad de comienzo de las crisis de estos cuatro pacientes es inferior a la media de los treinta y ocho pacientes pero sin diferencia significativa ( $6 \pm 7$  años vs. a  $10 \pm 7$  años,  $T_{36} = -1.40$ ,  $p = 0.17$ ).

Los pacientes que presentan hipermetabolismo en núcleos talámicos manifiestan en general extensas alteraciones estructurales. La localización focal es variada, tanto frontal como temporal.

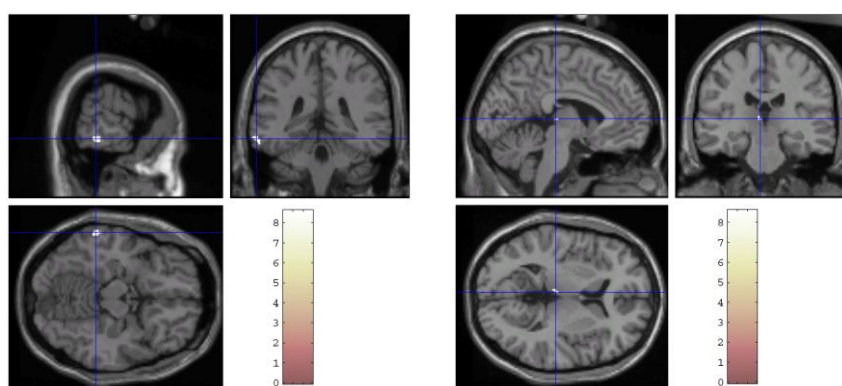
ID	Núcleos Talámicos			
	Núcleo	H	Met.	L
P4	Núcleo dorsal medial, Pulvinar.	D	+	Contra
P5	Pulvinar. Núcleo anterior ventral, Núcleo lateral ventral, Núcleo anterior. Pulvinar, Núcleo posterior lateral.	D	-	Contra
		ID	+	Ipsi-contra
		I	+	Ipsi
P9	Pulvinar.	I	+	Contra
P10	Núcleo anterior ventral, Núcleo dorsal lateral, Núcleo posterior lateral, Núcleo lateral ventral, Núcleo de línea media, Núcleo anterior. Núcleo dorsal medial, Pulvinar.	D	+	
		ID	+	
P14	Núcleo dorsal medial, Pulvinar.	ID	-	Ipsi-contra
P16	Pulvinar.	I	+	Contra
P22	Núcleo Dorsal medial, Pulvinar.	I	-	Ipsi
P26	Pulvinar.	I	+	
P27	Núcleo dorsal medial, Pulvinar.	ID	-	Ipsi-contra
P31	Núcleo anterior ventral.	I	+	Contra
P32	Núcleo dorsal medial, Pulvinar.	ID	+	Ipsi-contra
P36	Núcleo dorsal medial. Núcleo dorsal lateral, Pulvinar, Núcleo de línea media.	ID	+	Ipsi-contra
		I	+	Contra
P37	Núcleo anterior ventral.	I	+	Ipsi

ID	Sistema cerebeloso			
	Región	H	Met.	L
P10	Declive, Culmen	ID	+	Ipsi-contra
P12	Úvula	I	+	
P13	Declive, Culmen	ID	+	Ipsi-contra
P23	Úvula Tuber, Pirámide Declive, Culmen	ID	+	
		D	+	
		I	+	
P27	Declive, Culmen	I	-	Ipsi
P28	Culmen	ID	+	
P29	Declive, Culmen	D	+	Ipsi
P32	Amígdala cerebelosa Culmen	D	-	Ipsi
		ID	+	Ipsi-contra
P34	Declive del vermis, Culmen del vermis, Declive, Culmen	ICD	+	
P36	Declive Culmen	D	+	Ipsi
		ID	+	Ipsi-contra
P37	Amígdala cerebelosa, Tuber, Declive Culmen	D	+	Contra
		ID	+	Ipsi-contra

**Tabla 9 y 10.** Tablas resumen con los pacientes que presentan alteraciones funcionales significativas en los núcleos talámicos o el cerebelo respectivamente en el estudio un paciente frente al grupo control. Primera columna, identificación del paciente. Segunda columna, núcleo o región implicada. H, hemisferio en el que se presenta esta alteración (I/D Izquierdo/Derecho, C Central). Columna Met., desviación del metabolismo (+ hipermetabolismo, - hipometabolismo). Columna L, lateralización de esta alteración con respecto a la localización final del foco epiléptico (Contra: contralateral al foco, Ipsi: ipsilateral al foco, en blanco no definible).



**Figura 13.** Representación sobre un Atlas Talairach de las alteraciones hipometabólicas en: a) el núcleo dorsal medial y pulvinar del paciente P22 y b) en la amígdala cerebelosa del paciente P32. (En rojo la región de interés, en rosa su equivalente simétrico. Izquierda de la imagen es izquierdadel paciente).



**Figura 14.** Hipometabolismo en el giro temporal medio y en los núcleos dorsal medial y pulvinar presente en los cuatro pacientes (P5, P14, P22, P27) con epilepsia temporal izquierda y presencia de esclerosis temporal mesial o atrofia hipocampal ( $p_{\text{corregidoFWE}} < 0.09$ , convenio neurológico, resultados superpuestos en una resonancia patrón).

### *Metabolismo e historia clínica:*

No se han encontrado resultados significativos al estudiar el efecto en el metabolismo de la edad de comienzo y/o los años de evolución de la enfermedad con los grupos de pacientes TD y TI (FDG-PET SPM: Regresiones simples y regresión múltiple con la edad de comienzo y los años de evolución de la enfermedad como variables predictoras, Suavizado 16mm, normalizado proporcional,  $p_{\text{no corregido}}=0.001$ ).

Cuando comparamos los pacientes TI distribuyéndolos según si el comienzo de las crisis -agrupación estimada ajustando dos funciones gaussianas a la edad de comienzo de todos los pacientes- es en la niñez (edad de inicio  $\leq 5$  años) o en la adolescencia ( $10 \text{ años} \leq \text{edad de inicio} \leq 20 \text{ años}$ ) tampoco encontramos diferencias significativas en el metabolismo (Comparación de poblaciones: T-Test, Suavizado 16mm, normalizado proporcional,  $p_{\text{no corregido}}=0.001$ ).

De la evaluación de estos estudios no podemos establecer si se produce un empeoramiento del hipometabolismo con la persistencia de crisis y/o años de evolución de la enfermedad.

#### *Metabolismo y localización:*

Analizamos en este punto la naturaleza del metabolismo teniendo en cuenta la localización “gold standard”, comparamos los pacientes intervenidos del lóbulo temporal izquierdo y del lóbulo temporal derecho respectivamente con los controles. (Comparación de poblaciones: T-Test, Suavizado 16mm, normalizado proporcional,  $p_{\text{corregidoFWE}} < 0.09$ ,  $n^{\circ}$  vóxeles  $> 0$ ):

- Los pacientes TI manifiestan una región hipometabólica común en la circunvolución fusiforme y la circunvolución temporal media e inferior, áreas de Brodmann 20 y 21 izquierda ( $T_{18}=6.22$ ,  $p_{\text{corregidoFWE}}=0.033$ ,  $n^{\circ}$  vóxeles= 103) y ninguna hipermetabólica a este nivel de significación. Ver figura 15 a).

- Los pacientes TD manifiestan una región hipometabólica común en la circunvolución fusiforme y la circunvolución temporal inferior, área de Brodmann 20 derecha ( $T_{19}=5.87$ ,  $p_{\text{corregido}}=0.058$ ,  $n^{\circ}$  vóxeles= 22) y una región hipermetabólica en el hemisferio contralateral, áreas de Brodmann 21 y 38 ( $T_{19}=6.14$ ,  $p_{\text{corregidoFWE}}=0.039$ ,  $n^{\circ}$  vóxeles= 57). Ver figura 15 c) y d) respectivamente.

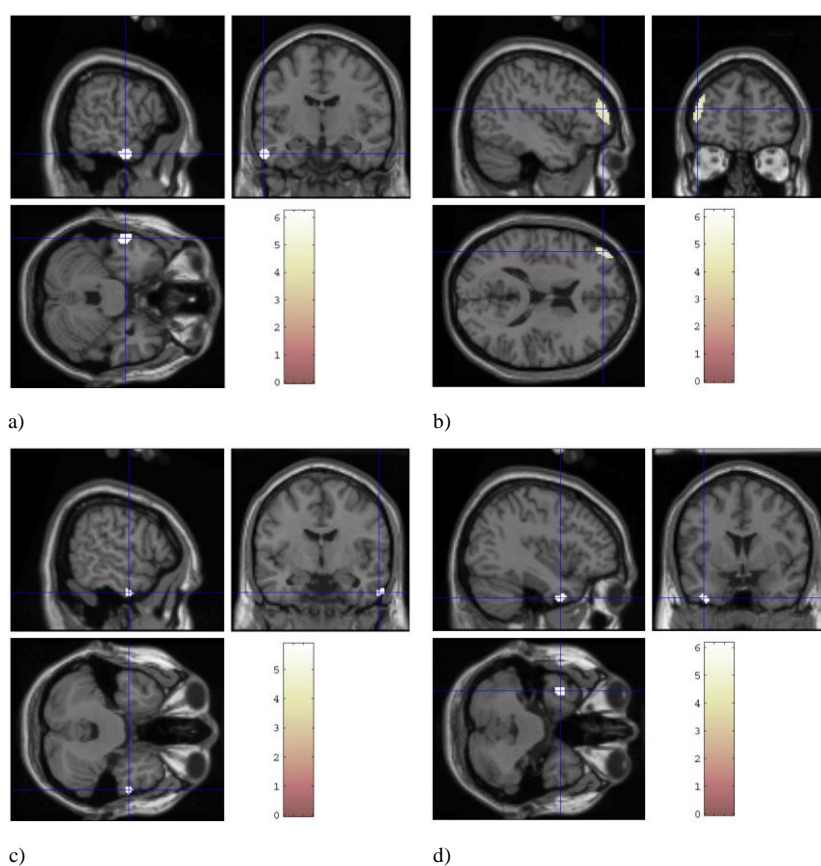
Sí reducimos el umbral de significación -  $p_{\text{no corregido}}=0.001$ -, los pacientes TI proyectan hipometabolismo en regiones frontales ipsilaterales, proyección que no se observa en la región homóloga derecha de los pacientes TD. Ver figura 15 b).

Cabe remarcar que la localización del máximo hipometabólico, tanto en los pacientes temporales izquierdos como en los pacientes temporales derechos, se encuentra en regiones laterales (en contraposición a regiones mesiales).

Notar también, que la mayoría de los pacientes frontales derechos tienen importantes alteraciones estructurales e incluso algunos son reintervenidos quirúrgicamente, por ello no comparamos las imágenes de los pacientes con epilepsia frontal del hemisferio derecho con las del grupo control. Tampoco realizamos el estudio

de pacientes con foco frontal izquierdo frente a controles debido al reducidísimo número de pacientes dentro de este grupo.

Los siguientes pacientes presentan alguna muestra de hipometabolismo bilateral: los pacientes P13, P23, P26, P29 y P34 son de localización frontal o no intervenidos quirúrgicamente; los pacientes P7, P15, P17 y P21 presentan hipometabolismo de menor grado y extensión en regiones contralaterales al foco temporal; por último, los pacientes P11, P16 y P33 presentan hipometabolismo en regiones allendes al foco temporal.



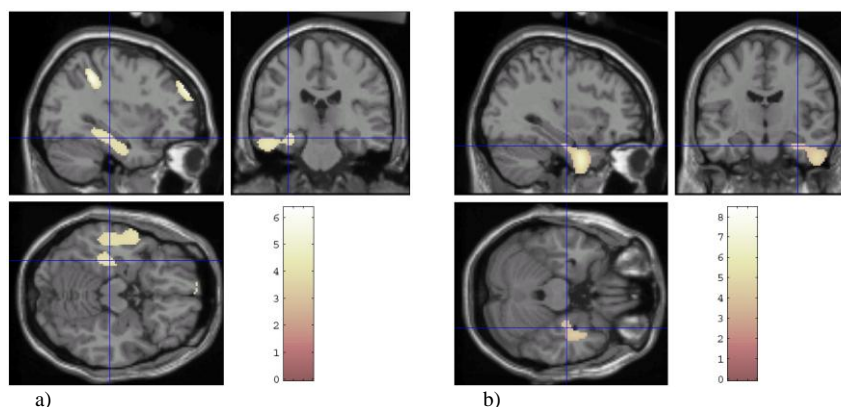
**Figura 15.** Metabolismo y localización del foco. Resultados de comparar las imágenes de los pacientes temporales izquierdos y los temporales derechos con el grupo control. a) Localización del máximo hipometabólico, lóbulo temporal (área de Brodmann 20 y 21) de los pacientes temporales izquierdos. b) Proyección del hipometabolismo a la zona frontal izquierda (áreas 10, 46, 11, 47) al reducir el nivel de significación  $p_{no\ corregido}$ . c) Localización del máximo hipometabólico, lóbulo temporal (área de Brodmann 20) de los pacientes temporales derechos. d) Zona hipermetabólica presente en la región contralateral (área de Brodmann 21 y 38) de los pacientes temporales derechos. (Imágenes en convenio neurológico, resultados superpuestos en una resonancia patrón).

### Metabolismo y asimetría:

A continuación determinamos la asimetría interhemisférica de los grupos de pacientes con epilepsia temporal derecha y con epilepsia temporal izquierda considerando la asimetría interhemisférica existente en el grupo control [136]. (Test T-Student Dos grupos “Temporales (I y D) /Controles” dos condiciones “Imagen/Imagen sagital rotada”. Con contraste (-111-1): Suavizado 16mm, normalizado proporcional,  $p_{no\ corregido} < 0.001$ ,  $n^{\circ}$  vóxeles  $> 10$ ):

- Para los pacientes TI obtenemos hipometabolismo relativo en el lóbulo parietal izquierdo ( $T=6.35$ ,  $p_{no\ corregido} < 0.0009$ ,  $K_E$  ( $n^{\circ}$  vóxeles)=523, máx x,y,z (-34,-42,44), AB 40), en el lóbulo frontal izquierdo ( $T=5.86$ ,  $p_{no\ corregido} < 0.0001$ ,  $K_E=300$ , máx x,y,z (-34,50,34), AB 9, 10, 46) y en el lóbulo temporal y límbico izquierdo ( $T=4.44$ ,  $p_{no\ corregido} < 0.0001$ ,  $K_E=1940$ , máx x,y,z (-60,0,-28), el hipocampo, la amígdala y las AB 19, 20, 21, 28, 34, 35, 36, 37, 38). Figura 16 a).

- Para los pacientes TD obtenemos hipometabolismo reativo en el lóbulo temporal y límbico derecho ( $T=8.43$ ,  $p_{no\ corregido} < 0.0009$ ,  $K_E=2022$ , máx x,y,z (40,4,-38), el hipocampo y las AB 20,21,38) y lóbulo parietal derecho ( $T=3.86$ ,  $p_{no\ corregido} = 0.001$ ,  $K_E=31$ , máx x,y,z (44,-62,44), AB 40). Figura 16 b).



**Figura 16.** Hipometabolismo relativo al hemisferio contralateral teniendo en cuenta la asimetría interhemisférica del grupo control. a) Hipometabolismo relativo de los pacientes con epilepsia temporal izquierda. b) Hipometabolismo relativo de los pacientes con epilepsia temporal derecha. Imágenes en convenio neurológico, resultados superpuestos en una imagen de resonancia patrón.

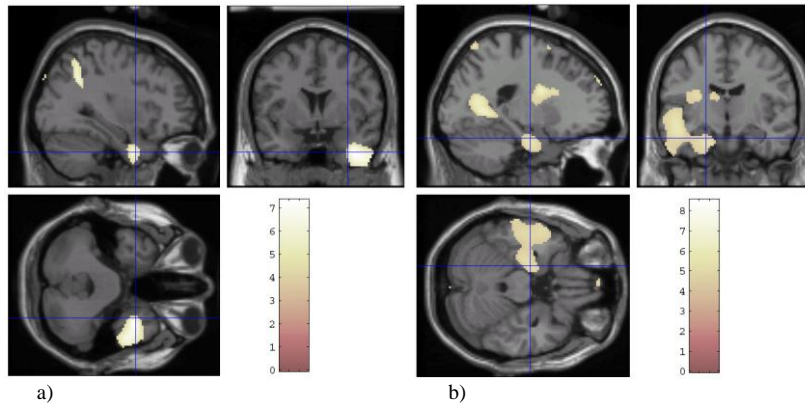
Comparamos ahora los pacientes temporales derechos con los pacientes temporales izquierdos. Rotamos -corte sagital- las imágenes de los pacientes con foco derecho para corresponder la situación hemisférica del foco (Test T-Student: Suavizado 16mm, normalizado proporcional,  $p_{no\ corregido} < 0.001$ ,  $n^{\circ}$  vóxeles  $> 10$ ): Aparecen

desigualdades en la conjunción temporo-parieto-occipital correspondiente con precuña y corteza de asociación somatosensorial ( $T=4.98$ ,  $p_{\text{no corregido}}=0.0009$ ), en la corteza frontal asociativa y premotora ( $T=4.74$ ,  $p_{\text{no corregido}}=0.0009$ ) y en las áreas de Wernike ( $T=4.59$ ,  $p_{\text{no corregido}}=0.0009$ ) y de Broca ( $T=4.33$ ,  $p_{\text{no corregido}}=0.0009$ ).

En los dos ajustes siguientes estudiamos la relación de los pacientes temporales con su imagen especular, es decir, comparamos las imágenes de los pacientes con sus imágenes rotadas:

Comparación pareada de los pacientes con epilepsia temporal del lóbulo derecho con sus respectivas imágenes rotadas (Test T-Student Pareado: Suavizado 16mm, normalizado proporcional,  $p_{\text{no corregido}} < 0.001$ ,  $n^{\circ}$  vóxeles  $> 10$ ). Figura 17 a): Hipometabolismo relativo derecho en el lóbulo temporal, AB 20, 21, 38 ( $T=7.33$ ,  $p_{\text{no corregido}}=0.0009$ ), en el cuerpo calloso ( $T=4.89$ ,  $p_{\text{no corregido}}=0.0009$ ), en el lóbulo parietal, AB 7, 40 ( $T=6.87$ ,  $p_{\text{no corregido}}=0.0009$ ) y en el lóbulo frontal, AB 9 ( $T=5.34$ ,  $p_{\text{no corregido}}=0.0009$ ).

Comparación pareada de los pacientes temporales del lóbulo izquierdo con sus respectivas imágenes rotadas (Test T-Student Pareado: Suavizado 16mm, normalizado proporcional,  $p_{\text{no corregido}} < 0.001$ ,  $n^{\circ}$  vóxeles  $> 10$ ). Figura 17 b): Hipometabolismo relativo izquierdo en el área temporopolar ( $T=4.52$ ,  $p_{\text{no corregido}}=0.0009$ ), hipocampo, amígdala, giro temporal, giro parahipocampal, el “área de Broca”, el caudado, los núcleos anterior ventral y anterior del tálamo, putamen, globo pálido lateral, cuerpo calloso y AB 6, 9, 13, 24, 28, 32, 34, 42 ( $T=8.28$ ,  $p_{\text{no corregido}}=0.0009$ ). También en el lóbulo frontal, AB 10 y 11 ( $T=5.09$ ,  $p_{\text{no corregido}}=0.0009$ ), AB 8,9,10,44,45,46 y “área de Broca” ( $T=8.10$ ,  $p_{\text{no corregido}}=0.0009$ ), en el lóbulo frontoparietal, AB 3 y “área de Wernicke” ( $T=8.18$ ,  $p_{\text{no corregido}}=0.0009$ ), en la corteza visual V2 y V3 ( $T=6.56$ ,  $p_{\text{no corregido}}=0.0009$ ) y lóbulo parieto-occipital, AB 18, 19, 23,27, 29, 30, 31 y cuerpo calloso ( $T=8.52$ ,  $p_{\text{no corregido}}=0.0009$ ).



**Figura 17.** Comparación con las imágenes especulares. a) Hipometabolismo relativo de los pacientes “gold standard” temporales derechos frente a su imagen especular pareada. b) Hipometabolismo relativo de los pacientes “gold standard” temporales izquierdos frente a su imagen especular pareada. Resultados superpuestos en una imagen de resonancia patrón.

### *Comportamiento del metabolismo:*

En los estudios estadísticos anteriores, las imágenes de los pacientes eran normalizadas en intensidad para eliminar la variancia global que entre ellos pudiera haber debido a la diferencia de dosis inyectada, peso del paciente,... En este punto analizamos esta intensidad. Las imágenes control presentan una actividad de  $9000 \pm 2000$  Bq/cc para el valor medio de actividad de todos sus vóxeles. El valor correspondiente para los pacientes es de  $6000 \pm 1600$  Bq/cc ( $T_{46} = 5.08$ ,  $p = 6.8 \cdot 10^{-6}$ ). No hay diferencias significativas entre los pacientes cuando consideramos localización o patología.

A partir de los valores obtenidos en el apartado 4.2.1. analizamos el comportamiento integral del hipometabolismo/hipermetabolismo significativo. Ajustamos la curva obtenida de sumar todos los vóxeles significativos de cada paciente (sin tener en cuenta su localización y a un umbral  $p_{\text{no corregido}} < 0.01$  con un valor  $T > 3$  y  $K_E > 10$  para reducir vóxeles sin correlato fisiológico) y ordenamos los pacientes de menor a mayor número de vóxeles significativos:

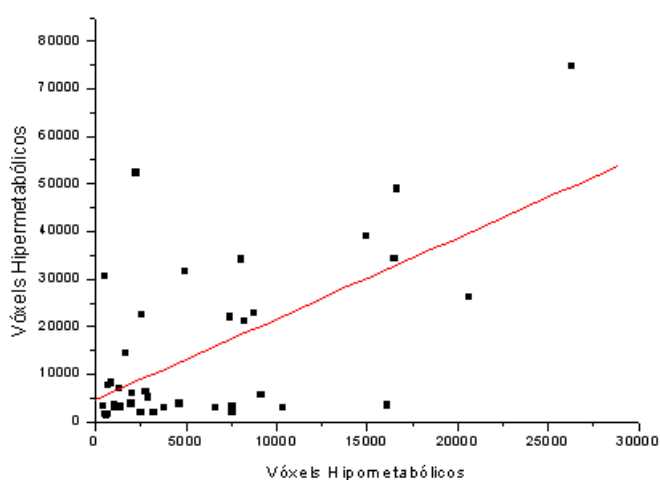
El comportamiento de esta curva es exponencial ( $y = 440e^{0.10x}$ ,  $R^2 = 0.99$ ) para el hipometabolismo y también exponencial para el hipermetabolismo ( $y = 983e^{0.11x}$ ,  $R^2 = 0.96$ ). La media de vóxeles significativos para los treinta y ocho pacientes es de 6000 frente a 15000 para el hipo e hipermetabolismo respectivamente.

Por otro lado, aparece una correlación lineal del 62% entre la correspondiente extensión hipometabolismo↔hipermetabolismo para todos los pacientes cuando sólo tenemos en cuenta como factor la suma de los vóxeles significativos

$$\text{Hipermetabolismo} = [1.7 \pm 0.4] * \text{Hipometabolismo} + [5000 \pm 3000]$$

$$R^2 = 0.38, F = 22.37, P < 0.0001 \text{ Figura 18.}$$

Teniendo en cuenta la localización “gold standard” del foco no hay diferencias entre los grupos para el hipometabolismo global, si para el hipermetabolismo ( $F = 3.37$ ,  $p = 0.035$ ), siendo mayor en los pacientes frontales derechos y temporales izquierdos. No hay relaciones significativas con la patología ni con el metabolismo medio.



**Figura 18.** Correlación entre la extensión hipometabólica e hipermetabólica de todos los pacientes cuando únicamente incluimos como factor la suma de vóxeles significativos, no su disposición espacial ni tipo de epilepsia.

Valoramos por último que regiones cerebrales son “más/menos probables” de manifestar alteraciones metabólicas en estos pacientes. Esto permitiría estudiar, si trabajáramos con una amplísima cohorte homogénea de pacientes y de controles, si el metabolismo cerebral en la epilepsia está intrínsecamente organizado en redes funcionales dinámicas y anticorrelacionadas. En nuestro caso, únicamente queremos averiguar si de los diferentes hallazgos pueden establecerse unos patrones topográficos de comportamiento neurometabólico y de activación que determinen “regiones hostiles” y “regiones propensas” a presentar alteraciones metabólicas con correlato anatómico-funcional (vías aferentes/eferentes y regulación periférica). Para ello tomamos la imagen contraste (imagen que contiene los parámetros estimados que precede a la imagen de inferencia estadística, ver figura 19) de cada estudio individual “Un paciente/Grupo control” y la clasificamos según el grado en que se expresa dentro de cuatro patrones topográficos, a saber:

\* Patrón A: Hipometabolismo temporal con alteración (hipermetabolismo) de la actividad en la región contralateral (P3, P6, P9, P22, P27, P31, P37) (rotamos los derechos).

\* Patrón B: Hipometabolismo frontal y temporal con alteración (hipermetabolismo) de la actividad parieto-occipital (P5, P7, P8, P12, P14, P16, P18, P19, P20, P29, P33, P34).

\* Patrón C: Hipometabolismo fronto-central con alteración de la actividad (hipermetabolismo) en ambos polos temporales (P1, P2, P4, P10, P11, P13, P21, P23, P30, P32).

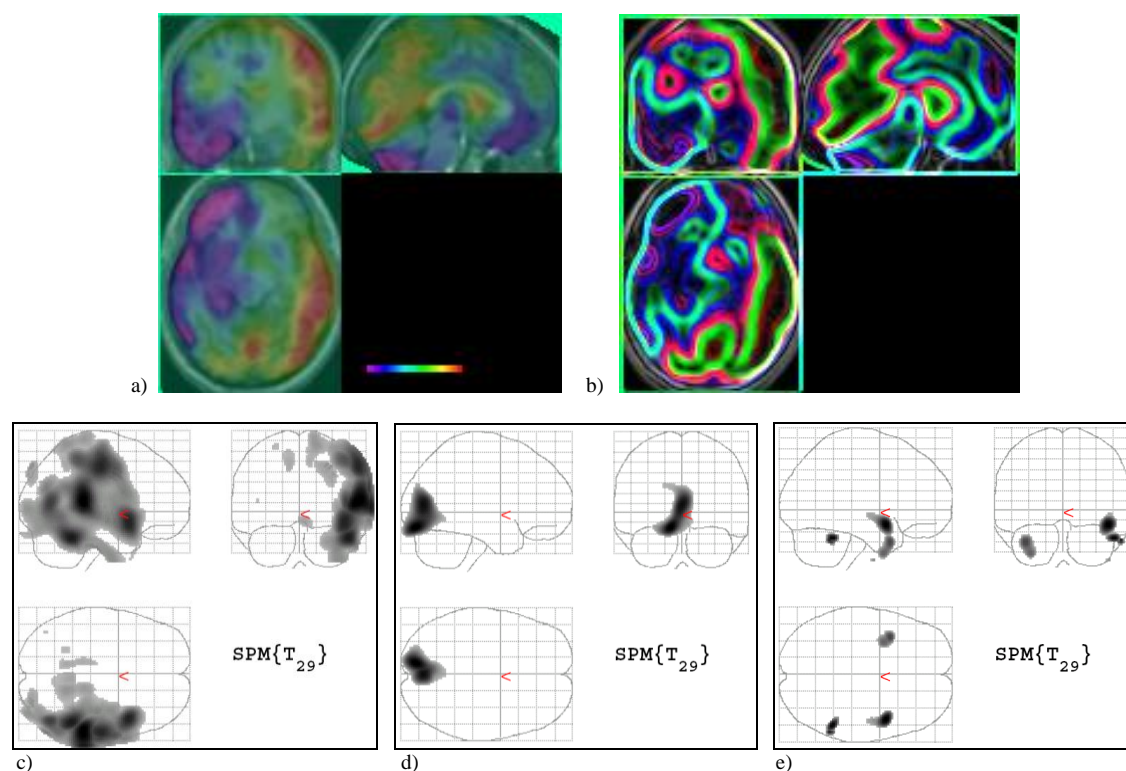
\* Patrón D: Hipometabolismo temporal posterior o parieto-occipital y alteración de la actividad (hipermetabolismo) en el área frontal (P15, P17, P26, P38).

Los pacientes P24, P25, P28, P35 y P36 no se ajustan a ninguno de estos perfiles. Para comprobar si son verosímiles estos patrones realizamos un estudio de segundo nivel “One way anova” con las imágenes contraste de los cuatro grupos. Con este test intentamos probar la existencia o no de homogeneidad entre grupos de las medias de la variable hipermetabolismo sobre los distintos tipos de distribución. En la prueba ANOVA la hipótesis nula ( $H_0$ ) es que los grupos tienen similar metabolismo medio en cada vóxel. Aplicando tests Post-Hoc del ANOVA de Una Vía (ONEWAY) con vectores contraste efectuamos comparaciones múltiples entre los grupos. Los resultados obtenidos son (One way anova: imágenes contraste hipermetabolismo [paciente/controles, no grand mean scaling, no threshold masking, no implicit mask, omit global calculation]):

Cualidad del grupo	T máximo	P <sub>corregido</sub>	Coordenadas máximo	Figura
A	8.60	P<0.0009	58 -36 10	19 c)
B	6.1	P=0.001	-12 -86 -16	19 d)
C	4.98 / 4.79	P=0.017 / P= 0.027	46 6 -14 / -38 10 -32	19 e)
D	No hay regiones de interés para un valor de p corregido			-

**Tabla 11.** Resultados del análisis Anova de los diferentes patrones de metabolismo, en filas los cuatro grupos estudiados, en columnas el valor T del contraste que marca la región hipermetabólica común de ese patrón frente al resto de grupos con su correspondiente nivel de significación corregido para múltiples comparaciones y las coordenadas de los máximos. En el grupo C se incluyen los dos máximos temporal derecho e izquierdo. La última columna indica la imagen de la figura 19 que corresponde a la proyección de estas regiones sobre un cerebro de cristal.

El resultado de esta exploración permite afirmar que: “cabe la posibilidad de la existencia de unos patrones de comportamiento del metabolismo cerebral global en función del área primaria afectada por la patología, es decir, la distribución integral del metabolismo puede estar afectada por la localización y propiedades de la disfunción local epiléptica”.



**Figura 19.** a) Ejemplo de la imagen contraste del estudio individual “Un paciente/ controles” del paciente P22 superpuesta a su resonancia magnética. b) Dibujo simbólico de los bordes o patrón de la imagen contraste (patrón A). c), d) y e) Representación sobre un cerebro de cristal de los resultados del análisis Anova para los patrones A, B y C respectivamente. (Convenio neurológico).

#### *Estudio del metabolismo desde la valoración quirúrgica:*

La paridad de encuentros entre la técnica PET y la zona de intervención se detalla en la sección 4.3.4. En este punto valoramos cómo es el metabolismo de los casos donde la localización del déficit funcional a partir de PET- SPM no corresponde con la localización final del foco y la intervención quirúrgica. Los pacientes P1, P4, P9, P11 y P17 presentan hipometabolismo en el mismo hemisferio que el foco pero su valor extremo se encuentra en el lóbulo temporal en los casos frontales y en el área frontal en los casos de epilepsia temporal. También valoramos el metabolismo en los pacientes que no tienen buena evolución quirúrgica. Los pacientes P29, P30 y P32 presentan a los seis meses de la intervención un factor II o III en la “Escala Engel”; son pacientes intervenidos del lóbulo frontal derecho. El paciente P29, con una intervención previa,

presenta hipometabolismo frontal y también en una pequeña región de la corteza temporal derecha. El paciente P30 no presenta un patrón metabólico localizado y tiene disminuciones de metabolismo dispersadas por regiones frontales, temporal izquierda, parietales y occipitales. Lo mismo ocurre en el caso del paciente P32.

### **4.3.- INTEGRACIÓN MULTIMODAL**

#### **4.3.1.- MRI-PET: fusión de imágenes anatómicas y funcionales.**

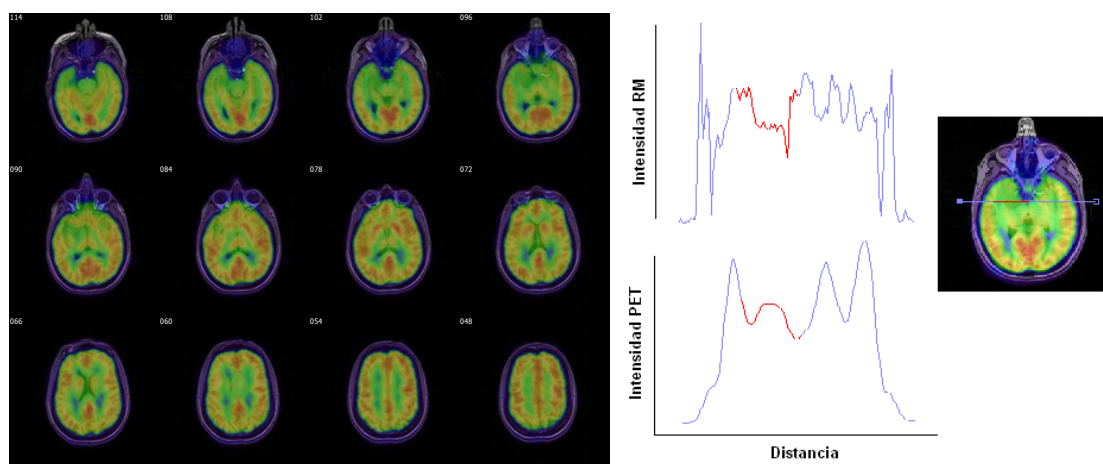
##### **Naturaleza de la lesión epileptiforme y metabolismo.**

En el disco adjunto pueden observarse las imágenes y videos de la fusión de la imagen de RM y la imagen de PET-FDG para los pacientes que se dispone de ambas. Desde la localización del hipometabolismo mediante Statistical Parametric Mapping (§ 4.2.1.) y la evaluación de las imágenes fusionadas es posible determinar la proximidad a la lesión de las zonas de mayor hipometabolismo y también concernir su expansión en relación al tipo de lesión. En nuestros pacientes, podemos apreciar que el hipometabolismo está distanciado de las lesiones bien delimitadas, el punto de máxima expresión de este hipometabolismo no se encuentra en la lesión. En el caso de pacientes con atrofia, displasia, y lesiones no firmemente delimitadas, el hipometabolismo está asociado a la alteración pero es de mayor irradiación. Por último, en los casos de alteraciones en el hipocampo y esclerosis mesiales el hipometabolismo es adyacente a estas regiones pero su máximo hipometabolico está apartado y localizado en la neocorteza temporal.

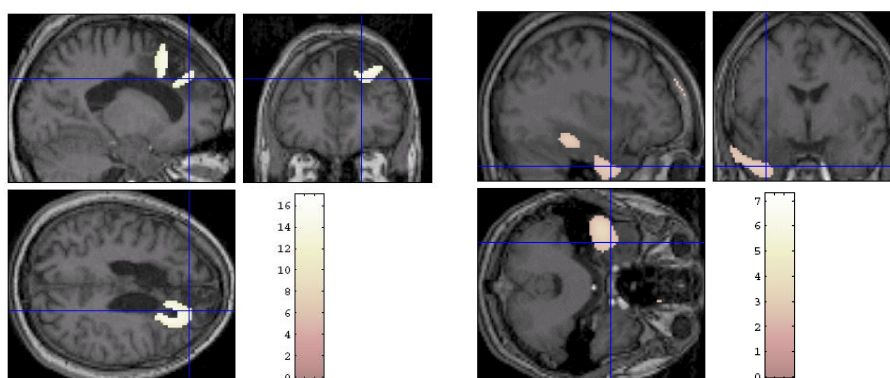
En la figura 20 izquierda podemos ver un ejemplo de los resultados de la fusión de las imágenes para el caso P8 con un glioma en la región temporal mesial izquierda, en la parte derecha de la figura aparecen los gradientes espaciales de afectación en la lesión y proximidades. En la figura 21, podemos observar dos ejemplos de los hallazgos descritos arriba.

Cuando evaluamos el metabolismo de los pacientes que presentan una resonancia normal (sin alteraciones estructurales en T<sub>1</sub>), que han sido o no intervenidos quirúrgicamente, con los controles apreciamos (Comparación de poblaciones: T-Test,

Suavizado 16mm, normalizado proporcional,  $p_{\text{no corregido}} < 0.001$ ,  $n^{\circ}$  vóxeles  $> 10$ ): No aparece ninguna región hipometabólica común significativa en estos pacientes (recordar que hay pacientes con focos temporales derechos/izquierdos, frontales, rolándico y multifocales) pero si aparecen regiones hipermetabólicas de significación en el área subgenual (AB 25, de dudosa valoración,  $T=6.78$ ,  $p_{\text{no corregido}} < 0.0001$ ), en el lóbulo temporal izquierdo ( $T=4.49$ ,  $p_{\text{no corregido}} < 0.0001$ , AB 21, 38) y en el lóbulo anterior y posterior derecho del cerebelo ( $T=4.44$ ,  $p_{\text{no corregido}} < 0.0001$ , culmen y declive). En estos pacientes aparecen en general variados cúmulos de hipometabolismo.



**Figura 20. Izquierda** Fusión de las imágenes de Resonancia Magnética y FDG-PET del paciente P8 (Izquierda es izquierda). Puede observarse hipometabolismo temporal izquierdo en la zona del glioma. **Derecha** Representación gráfica del gradiente lineal de afectación (línea azul) sobre un corte transversal en el glioma (línea roja).



**Figura 21.** Localización de la zona de déficit funcional (hipometabolismo) de dos pacientes con lesiones. **Izquierda** Paciente P13 con foco epiléptico en el lóbulo frontal derecho en presencia de restos tumorales. **Derecha** Paciente P37 con epilepsia TI y hallazgos en la RM de displasia en el lóbulo temporal izquierdo. (Convenio neurológico).

Debido a que no disponemos de la imagen de RM de todos los pacientes, a la gran variabilidad de patologías de estos y a falta de una base de imágenes de RM del grupo control no podemos realizar los estudios de volumetría (Voxel Based Morphometry) que permitirían valorar la relación de pérdida o disminución de sustancia gris y/o blanca con las alteraciones del metabolismo.

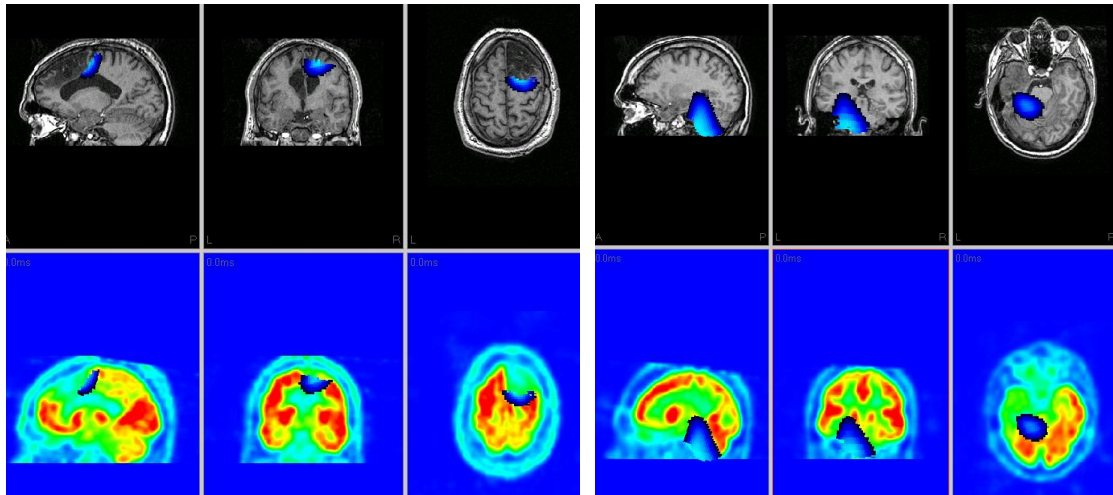
#### **4.3.2.- Localización de los generadores cerebrales del electroencefalograma -modelo distribuido de densidad de corriente sLORETA-. Balance con las imágenes anatómicas y funcionales.**

A continuación se presentan los resultados de los cálculos de la densidad de corriente obtenida con el algoritmo de normalización sLORETA y calculada para la descarga intercrítica promediada de cada paciente en el máximo de su expresión. En el documento “Resultados individuales” del disco adjunto pueden encontrarse las imágenes de esta reconstrucción para cada paciente, proyectadas sobre la imagen de su resonancia magnética (en los casos que se dispone) y sobre la imagen de su tomografía de emisión de positrones. El umbral de la densidad representada en estas imágenes viene dado por el % del valor de la distribución F que aparece en la tabla 12. (Por ejemplo, para un valor del 90%, en la imagen se representan aquellos vóxeles cuyo valor de F se encuentra entre el máximo y el 90% del valor máximo de la distribución). En esta memoria, podemos observar la figura 22 que muestra la densidad de corriente obtenida para los pacientes P13 y P37 en una escala azul, a un umbral del 66% y 89% respectivamente.

La tabla 12 resume para todos los pacientes las coordenadas x,y,z del punto de máxima valor de la distribución F en un sistema de coordenadas interno definido por los puntos preauriculares y puente nasal del sujeto (sistema PAN), el valor de la relación señal-ruido para la reconstrucción, el volumen en mililitros que ejercen más del 50% de la distribución y el valor de su momento dipolar equivalente en  $\mu\text{Amm}$ , el valor de F en el punto máximo de la distribución y el umbral de las imágenes que se acompañan en el disco adjunto. Finalmente, en la última columna llamada “Localización”, se determina la localización del foco a partir únicamente de estos resultados de la densidad de corriente. Las localizaciones se clasifican en frontal, temporal, occipital o parietal del hemisferio derecho o izquierdo, multifocal o no definido.

ID	sLORETA						LOCALIZACIÓN
	Coordenadas Max. (mm )	SNR	V(ml) 50%/100%	q (µAmm ) 50%/100%	F	%	
P1	(-39.0,6.0,48.0)	8.9	285.2	3.366e+006	1.33e+003	95	TI
P2	(-18.0,54.0,24.0)	8.6	170.4	9.512e+005	1.18e+003	85	FI
P3	(-39.0,0.0,24.0)	13.4	218.4	6.904e+006	4.47e+003	90	TI
P4	(39.0,-69.0,66.0)	12	23.7	4.635e+006	8.33e+003	18	TI-OD
P5	(-36.0,12.0,9.0)	12.2	233.7	7.694e+006	5.59e+003	91	TI
P6	(-6.0,-6.0,102.0)	8.4	488.1	1.588e+006	415	72	Rolándico
P7	(30.0,69.0,99.0)	6.1	53.8	1.450e+006	1.94e+003	40	Multi (TI, TD, FD)
P8	(-39.0,57.0,60.0)	16.6	15.1	1.010e+007	4.46e+004	32	TI
P9	(-6.0,42.0,111.0)	16	82.4	3.855e+006	4.3e+003	60	FD
P10	(-18.0,0.0,84.0)	8.2	186.2	4.259e+005	894	90	TPI
P11	(15.0,-6.0,72.0)	4.9	484.1	6.507e+005	153	85	TD
P12	(9.0,-6.0,129.0)	6.4	114.7	6.559e+005	482	57	TD-TI
P13	(9.0,36.0,90.0)	15.9	26.6	9.421e+006	3.52e+004	66	FD
P14	(-27.0,3.0,123.0)	11	132.5	2.870e+005	1.24e+003	66	FPI
P15	(-54.0,51.0,45.0)	7.6	567.7	2.043e+006	680	78	FI-Rolándico
P16	(60.0,27.0,24.0)	8.3	411.4	3.549e+006	646	89	TD
P17	(54.0,39.0,33.0)	10.4	91.8	3.334e+006	2.54e+003	69	TD
P18	(15.0,18.0,24.0)	8	356.8	9.106e+005	542	90	TD
P19	(-27.0,15.0,30.0)	5.9	483.2	2.211e+005	176	92	TI
P20	(-30.0,0.0,39.0)	11.1	429.4	1.797e+006	900	90	TI
P21	(21.0,9.0,63.0)	8.7	437.8	3.477e+006	742	93	TD
P22	(-57.0,15.0,96.0)	8.3	35	1.039e+007	5.01e+004	20	Multi (FD, TI, OD)
P23	(-15.0,75.0,99.0)	5.1	226.9	1.223e+006	261	95	FI
P24	(39.0,30.0,15.0)	20.8	85.2	1.191e+007	1.59e+004	59	TD
P25	(9.0,78.0,102.0)	11.6	18.4	2.058e+007	1.53e+005	74	Multi (F, TD)
P26	(-45.0,-33.0,93.0)	11.8	75.4	3.493e+005	3.21e+003	54	TI-POI
P27	(-36.0,-21.0,108.0)	11.8	126.1	1.168e+006	3.56e+003	65	TI
P28	(30.0,30.0,45.0)	4.8	315.3	7.348e+005	288	73	FTD
P29	(39.0,54.0,30.0)	10.8	44.6	2.077e+007	4.05e+004	60	FD
P30	(18.0,72.0,102.0)	2.5	18.3	4.754e+005	1.35e+003	27	Multi (FD, TI)
P31	(30.0,-9.0,102.0)	20.2	58.5	1.057e+006	5.18e+003	58	PD
P32	(-6.0,-66.0,66.0)	23.6	10.2	4.017e+008	2.98e+006	10	Occipital
P33	(12.0,-15.0,96.0)	15.3	259.6	9.130e+006	3.07e+003	53	TPD-TOI
P34	(0.0,-60.0,69.0)	26.2	6.6	1.239e+007	9.58e+004	13	Multi (FI, OD)
P35	(45.0,57.0,48.0)	13.1	17.2	1.458e+007	3.58e+004	37	FTD
P36	(-27.0,15.0,132.0)	7.5	18.0	1.012e+006	6.42e+003	47	No definido
P37	(-12.0,-36.0,0.0)	4.4	606.5	4.339e+005	128	89	TI
P38	(-18.0,-9.0,75.0)	12.8	237.2	3.067e+006	1.14e+003	74	TPI

**Tabla 12.** Resultados de la Densidad de Corriente en el máximo de la DEI para la normalización sLORETA. **ID-** Identificación del paciente. **Coordenadas-** Coordenadas x, y, z en mm en el sistema PAN (derecha, frente, arriba). **SNR** – Valor de la relación señal ruido utilizado en la reconstrucción sLoreta. **V-** Volumen en ml de los puntos que ejercen el 50% de la distribución. **q-** valor del momento dipolar equivalente en µA por mm para ese umbral. **F-** Valor del máximo de la distribución F de la reconstrucción sLORETA. **%-** Umbral de la densidad en las imágenes adjuntas. **Localización-** Determinación final del foco o zona irritativa a partir de la reconstrucción de la densidad de corriente de la descarga epiléptica intercrítica (F frontal, T temporal, P parietal, O occipital, Multi multifocal, D derecha, I izquierda).



**Figura 22.** Resultados de la reconstrucción de la densidad de corriente sLORETA en el máximo de la descarga intercrítica para los pacientes P13 y P37 en una escala azul donde el azul claro determina la zona de máximo valor de la distribución. Están proyectadas en sus respectivas imágenes de RM y PET. (BEM realista a partir de la imagen de RM). Puede observarse que la densidad de corriente en el paciente P13 encuentra su máximo en los bordes de resección de una tumorectomía frontal derecha previa. El paciente P37 presenta una displasia en el lóbulo temporal izquierdo y el máximo de la densidad de corriente es adyacente.

### *Comportamiento de la densidad de corriente:*

Con este algoritmo encontramos una relación potencial del valor de la distribución  $F$  con el volumen que ejerce el 50% o FWHM de la distribución ( $y=913826x^{-1.24}$ ,  $R^2=0.69$ ) y una relación exponencial de  $F$  con el valor del momento dipolar ( $y=690e^{3e-7x}$ ,  $R^2=0.68$ ).

Valoramos el valor medio de la densidad de corriente para los diferentes grupos “gold standard”:

Localización	SNR	V(ml) 50%/100%	q (μAmm) 50%/100%
FI	10±1	(13±6)e+1	(2±2)e+6
FD	14±8	(4±3)e+1	(1±2)e+8
TI	11±4	(2±2)e+2	(5±4)e+6
TD	11±5	(3±2)e+2	(5±6)e+6

**Tabla 13.** Resumen de los valores medios y desviación estándar de los valores relación señal-ruido, volumen y momento dipolar equivalente de la reconstrucción de la densidad de corriente sLoreta de los pacientes agrupados por el “gold standard”.

No hay diferencias significativas entre los grupos para el volumen ni para el momento dipolar de la densidad de corriente, (la mayor diferenciación es para el

volumen de la densidad de corriente,  $F_{3,24}= 2.6$ ,  $p=0.075$ ). No hay divergencias entre los pacientes con foco temporal derecho y los pacientes con foco temporal izquierdo.

De la valoración de las coordenadas del máximo de la densidad podemos advertir con mayor frecuencia una afectación mesial de la densidad de corriente en los pacientes con focos epilépticos temporales frente a una afectación lateral (a diferencia del hipometabolismo que es más patente en la región lateral). Junto con la apreciación del máximo de la densidad en regiones mesiales se observa también una propagación de la actividad eléctrica hacia regiones frontales.

La concordancia con los casos de lesiones es buena, con una densidad confinada y adyacente a las lesiones. Cuando evaluamos los parámetros de la densidad en relación con las lesiones y alteraciones que presentan los pacientes en la imagen de RM no hay diferencias significativas para ninguna de las variables de la reconstrucción atendiendo a la patología (normal, lesión, alteración) o subpatología (lesión delimitada, difusa, esclerosis o normal). Sólo aparecen diferencias en el valor de la distribución F entre los subgrupos “lesión” y “esclerosis o alteración hipocampal y resonancia normal” ( $39e+3$  vs.  $7e+3$  respectivamente,  $T_{17}=1.9$   $p=0.069$ ).

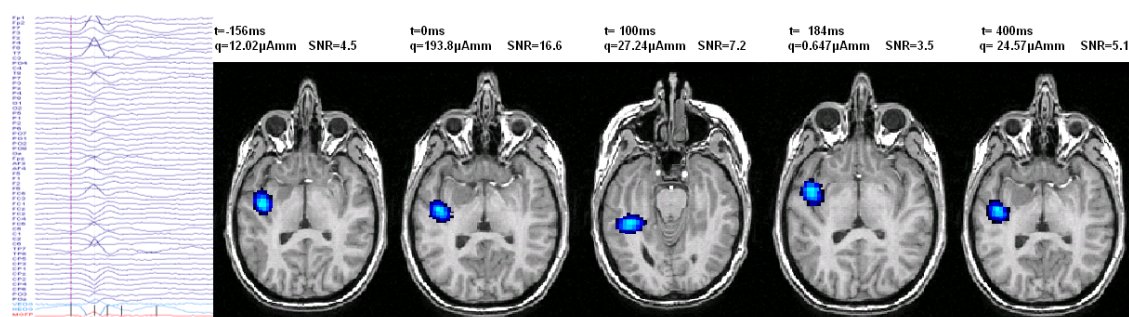
Por otro lado, al evaluar la densidad de corriente teniendo en cuenta algunos factores de la historia clínica (edad del paciente, edad de comienzo de la enfermedad, años de evolución de la enfermedad) no se han encontrado correlaciones entre ellas.

La densidad de corriente y la actividad metabólica de las imágenes FDG-PET de los pacientes no presentan globalmente una alta correspondencia espacial. Sólo en un diecinueve por ciento de los casos estudiados existe una estrecha aproximación entre el área de elevada densidad de corriente y la zona de hipometabolismo -por ejemplo, los pacientes P3, P5, P13, P16, P27, P29 y P35- llegando raramente a cubrirse. En estos casos, los máximos de ambas alteraciones están próximos pero no coinciden. En un cincuenta por ciento aproximadamente, la consonancia de ambas variaciones es aceptable. Las relaciones cuantitativas entre la densidad de corriente y hallazgos de la imagen FDG-PET se exponen detalladamente en la sección 4.3.3.

### *Evolución temporal de la densidad de corriente en la DEI:*

El vértice de la espiga del EEG es a menudo utilizado como indicador del lugar de comienzo ictal [149] pero su propagación temporal a regiones más o menos próximas está poco estudiada a nivel de la reconstrucción de la densidad de corriente. En este último punto describimos cualitativa y brevemente como a partir de la distribución espacial de la densidad de corriente calculada en diferentes puntos temporales de la descarga epileptica interictal pueden estudiarse las complejas interacciones dinámicas que se producen en diferentes regiones cerebrales. Esta valoración no ha sido posible realizarla en cada uno de los pacientes, por lo que ha de considerarse únicamente como un pequeño apéndice.

La normalización de la densidad para los diferentes valores de la relación señal-ruido (SNR) que se presentan en los puntos temporales que consideramos de la descarga es un punto central para esta valoración. En nuestro caso, la SNR es sumamente importante en el cálculo del algoritmo sLORETA puesto que al aplicar la estandarización ponderamos el valor de la densidad con el inverso de la SNR obteniendo la ya mencionada distribución F. Por lo anterior, utilizamos únicamente un algoritmo LORETA para visualizar el efecto de la propagación a lo largo de la descarga. La figura 23 representa esta circunstancia, calculamos la densidad normalizada para cinco puntos relevantes de la evolución de la descarga epileptica interictal del paciente P8 y observamos como el máximo de la densidad de corriente reconstruida se desplaza espacialmente con el tiempo.



**Figura 23.** Propagación de la descarga epileptica interictal. Representación de los electrodos y del máximo de la densidad de corriente calculada en cinco puntos temporales de la descarga. Reconstrucción para el paciente P8, algoritmo Loreta, BEM interpolado, t tiempo en ms anterior o posterior al máximo de la descarga, q momento dipolar, SNR valor de la relación señal-ruido en ese punto, cortes transversales de la RM donde izquierda es izquierda y umbral normalizado).

### 4.3.3.- Correlaciones de hallazgos del registro EEG y de la imagen de PET.

Con los resultados de los apartados 4.1 y 4.2. y la sección 4.3.2. escrutamos ahora la posibilidad de una conexión cuantitativa entre las propiedades eléctricas y metabólicas del foco, relacionando los valores obtenidos de las transformadas de las descargas, intensidad y difusión de la densidad de corriente,... con el grado y extensión del hipometabolismo.

Los estudios con la primera metodología, es decir, comparaciones directas vía la estadística convencional no han reportado relaciones significativas para ninguna de las variables. A continuación los resultados para la segunda metodología con SPM. Comenzamos con las propiedades matemáticas de las espigas interictales:

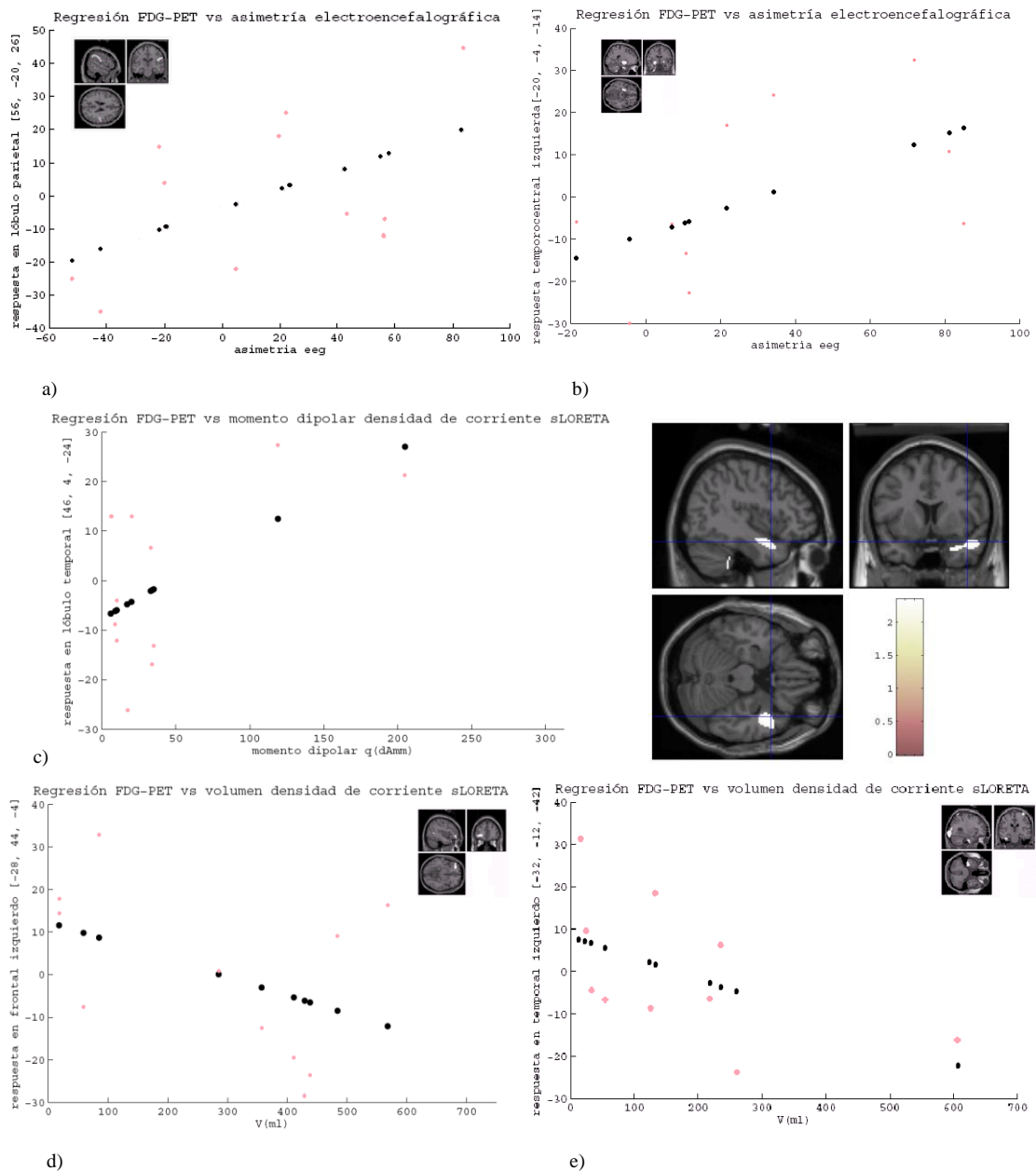
Relación de las propiedades matemáticas obtenidas con el análisis de las descargas epilépticas intercríticas (amplitud, asimetría, latencia, coherencia,...) - variable independiente- con el metabolismo -variable dependiente- agrupando los pacientes por el “gold standard”.

De estos análisis realizados, únicamente es relevante la relación del metabolismo con la asimetría eléctrica, definida en la sección § 3.2.4.: en los pacientes TD (Regresión lineal simple: imágenes suavizadas a 16mm, normalización proporcional, X Asimetría eléctrica, Y Metabolismo,  $p_{\text{no corregido}} < 0.07$ ) encontramos una región en el área temporal derecha cuyo metabolismo tiene una tendencia a aumentar con la asimetría eléctrica ( $T=1.87$ ,  $p_{\text{no corregido}} = 0.046$ ,  $K_E = 134$  vóxeles, coordenadas máximo 56,-20,26, AB2,2 y 40). Para los pacientes TI, encontramos una variedad de regiones que incluyen el cerebelo, gran parte del giro temporal izquierdo y diferentes áreas de Brodmann del lóbulo temporal además de estructuras sublobares, con un valor máximo de T igual a 2.17 ( $p_{\text{no corregido}} = 0.03$ ) para el cerebelo hasta un valor en otras regiones de  $p < 0.06$ . Resultados que se presentan en las figuras 24 a) y b) respectivamente.

Por último, nos centramos en cómo la señal metabólica correlaciona con la actividad eléctrica neuronal a partir de las propiedades de la densidad de corriente (apartado 4.3.2.) realizando correlaciones lineales con los pacientes TD y TI intervenidos.

Relación del metabolismo con la intensidad de la densidad de corriente (momento dipolar) en pacientes TD (Regresión lineal simple: imágenes suavizadas a 16mm, normalización proporcional, X Momento dipolar (dAmm), Y Metabolismo,  $p_{\text{no corregido}} < 0.03$ ): encontramos una región en el lóbulo temporal derecho, áreas de Brodmann 21, 28 y 38, con una correlación positiva ( $T=2.33$ ,  $p_{\text{no corregido}} = 0.022$ ,  $K_E = 416$  vóxeles, coordenadas máximo 48,4,-22) y otra mucho menor en la amígdala cerebelosa derecha ( $T=2.34$ ,  $p_{\text{no corregido}} = 0.022$ ,  $K_E = 27$  vóxeles, coordenadas máximo 44,-40,-50). Resultados que pueden observarse en la figura 24c). Si en este estudio excluimos el paciente P36, que presenta importantes deformaciones estructurales, la conexión es significativa incluso para comparaciones múltiples. Para los pacientes TI no aparecen regiones de interés con acentuación suficiente.

Relación del metabolismo con el volumen de la densidad de corriente en pacientes TD (Regresión lineal simple: imágenes suavizadas a 16mm, normalización proporcional, X Volumen (ml), Y Metabolismo,  $p_{\text{no corregido}} < 0.03$ ): No aparecen regiones de interés a este nivel de significación, únicamente aparece una tenue tendencia que correlaciona el volumen con una respuesta negativa en la región frontal izquierda ( $T=1.56$ ,  $p_{\text{no corregido}} = 0.074$ ,  $K_E = 535$  vóxeles, coordenadas máximo -32,46,-26, AB 10, 11, 47) y temporal izquierda ( $T=1.56$ ,  $p_{\text{no corregido}} = 0.073$ ,  $K_E = 46$  vóxeles, coordenadas máximo -66,-20,-30). En el grupo de pacientes TI aparece correlación negativa con el volumen de la densidad de corriente en la región occipital derecha e izquierda ( $T=2.01$ ,  $p_{\text{no corregido}} = 0.039$ ,  $K_E = 112$  vóxeles, coordenadas máximo 14,-96,-26, AB 17, 18), en parietal derecha ( $T=2.13$ ,  $p_{\text{no corregido}} = 0.03$ ,  $K_E = 562$  vóxeles, coordenadas máximo 52,-64,56, AB 7 y 40) y en la zona del foco ( $T=1.82$ ,  $p_{\text{no corregido}} = 0.052$ ,  $K_E = 100$  vóxeles, coordenadas máximo -32,-12,-42, AB 20 y 21). Ver figuras 24 d) y e) respectivamente.



**Figura 24.** Correspondencias entre parámetros electrofisiológicos y metabólicos.

**a)** Relación del metabolismo con la asimetría electroencefalográfica en los pacientes TD.

**b)** Misma relación a) para los pacientes TI.

**c)** Relación del metabolismo con el momento dipolar para los pacientes TD.

**d)** Relación del metabolismo con el volumen de la densidad de corriente en pacientes TD.

**e)** Misma relación d) para los pacientes con epilepsia TI.

Todas las gráficas representan la respuesta metabólica de cada paciente en la región indicada en función del valor electrofisiológico estudiado. Los puntos claros corresponden a los valores reales, los puntos oscuros constituyen la recta de ajuste de la regresión lineal realizada sobre las imágenes PET. Las imágenes corresponden a los cortes sagital, coronal y transversal de las regiones representadas en las gráficas. Los umbrales de cada una pueden cotejarse en el texto previo.

#### **4.3.4.- Paridad de encuentros electrofisiológicos, metabólicos, anatómicos y de intervención y evolución quirúrgica.**

Como comentamos en la introducción, la situación final del foco epiléptico se determina por la concordancia en la localización de las propiedades de éste medidas por las diferentes pruebas diagnósticas. En este último apartado evaluamos la afinidad entre la localización que obtenemos con la técnica de resonancia magnética (inspección visual de alteraciones estructurales), con la técnica de PET-FDG aplicando la metodología de mapas paramétricos SPM y con la técnica de registro electroencefalográfico intercítico de superficie (reconstrucción de sus fuentes de origen desde la densidad de corriente) y la localización final de la intervención quirúrgica del foco y su evolución.

Tomando los veintiocho pacientes intervenidos quirúrgicamente (no incluyendo por tanto el paciente P6 intervenido con una transección supial rolándica izquierda) y estableciendo los grupos según la ubicación hemisférica y lobular de los focos podemos concluir que:

- En 15 pacientes (54%) coincide la localización de la intervención y la valoración cualitativa de la resonancia magnética, en 5 (18%) no es posible determinar la localización (imagen sin cambios específicos) y de los seis casos no coincidentes, en dos la localización es en el mismo hemisferio. De dos pacientes no disponemos ni de su imagen ni de su valoración.

De lo que se concluye que en 17 pacientes (61%) la localización del foco coincide con la presencia de una lesión.

- En 14 pacientes (50%) coincide la localización de la intervención y la valoración del EEG -densidad de corriente-. En un paciente no es posible determinar la localización. De los trece casos no coincidentes (46%) se deriva que 4 pacientes manifiestan actividad eléctrica cortical representativa en el mismo hemisferio y 9 pacientes en ambos hemisferios. Claramente la localización hemisférica y lobular es más precisa con la reconstrucción de la densidad de corriente que con únicamente la proyección e interpolación de la

DEI promediada en un mapa cerebral, donde la valoración se ve afectada por la experiencia y sesgo del especialista supervisor.

- En 15 pacientes (54%) la localización de la intervención y la zona hipometabólica coincide. Un caso es inconclusivo. De los doce casos no concordantes (43%), nueve de ellos tienen una localización en el mismo hemisferio de la intervención quirúrgica.

Si tomamos los restantes pacientes no intervenidos (por multifocalidad, por limitaciones médicas o quirúrgicas u origen incierto del foco) y consideramos la valoración obtenida del video-EEG realizado en la Unidad de Evaluación cabe destacar que, de los nueve casos, cuatro de ellos presentan un v-eeg multifocal y de los cinco restantes, tres son frontales. El resto de pruebas diagnósticas en general concurren en el mismo hemisferio, en ciertos casos aparece implicación contralateral en alguna de ellas y en otros casos una o varias técnicas no son capaces de encontrar el foco.

A continuación se presentan las tablas resumen con los valores de concordancia o grado de acuerdo entre las técnicas calculados con el índice propuesto por J. Cohen o “índice Kappa *K*” [147], determinando las categorías nominales sin orden FD, FI, TD, TI u Otros e incluyendo todos los pacientes. La tabla 14a) presenta el índice de concordancia dos a dos para las tres técnicas utilizadas. La tabla 14b) el índice kappa para cada una de las categorías colapsando la tabla 5x5 de coincidencia entre las técnicas PET-SPM y EEG-DC en 4 tablas 2x2 en las que comparamos cada categoría con las demás para estudiar la contribución de las principales localizaciones de los focos a la concordancia de la clasificación. El grado de acuerdo clasificado según la referencia [147] será valorado en la discusión.

Descripción	Índice Kappa
Concordancia técnicas PET-SPM y EEG-DC	0.588
Concordancia técnicas PET-SPM y RM	0.664
Concordancia técnicas EEG-DC y RM	0.545

a)

Descripción	Índice Kappa
Concordancia PET-SPM y EEG-DC en localización FD	0.609
Concordancia PET-SPM y EEG-DC en localización FI	0.351
Concordancia PET-SPM y EEG-DC en localización TD	0.565
Concordancia PET-SPM y EEG-DC en localización TI	0.649

b)

**Tabla 14.** a) Tabla resumen de la concordancia en la localización del foco entre las pruebas diagnósticas dos a dos. b) Concordancia entre los dos métodos (PET-SPM y EEG-DC sLORETA) para cada una de las principales localizaciones.

De los puntos anteriores podemos valorar la capacidad localizadora de estas pruebas. Como no disponemos de una población al azar que incluya aleatoriamente sujetos sanos y sujetos con epilepsia, para determinar la sensibilidad y la especificidad de las técnicas PET-FDG-SPM y EEG-DC obtenidas con estos pacientes definimos la sensibilidad como el porcentaje de detección de hipometabolismo/densidad respectivamente en el lóbulo ipsilateral al intervenido, y la especificidad como el porcentaje de no detección de hipometabolismo/densidad de corriente en el hemisferio contralateral al intervenido [136]. Los resultados obtenidos para el análisis de las imágenes PET-FDG con Statistical Parametric Mapping son de una sensibilidad del 75% y una especificidad del 86%. En el caso de la densidad de corriente obtenida a partir del electroencefalograma intercrítico de superficie alcanza una sensibilidad del 68% y una especificidad del 57%.

La tabla 15 recapitula la relación de pacientes teniendo en cuenta la evolución tras el acto quirúrgico o no intervención y la resolución de las pruebas diagnósticas - 15a) - y en particular esta razón para la congruencia entre las dos metodologías valoradas e integradas en este trabajo -15b)-. Los pacientes P6 y P30 presentan una evolución II en “Escala Engel” a los seis meses, los pacientes P29 y P32 presentan una evolución III en “Escala Engel” a los seis meses, el resto de pacientes intervenidos (un total de 25 pacientes) evolucionaron favorablemente tras la escisión del foco epiléptico (Engel I). Nueve de los treinta y ocho pacientes incluidos en este trabajo no obtuvieron una valoración positiva del Comité de Evaluación Prequirúrgico para el tratamiento de la epilepsia y erradicación de las crisis con cirugía.

<b>Resultados evaluación</b>	<b>Congruencia Pruebas- foco</b>	<b>Pacientes</b>
<b>Buena evolución</b>	Las pruebas coinciden	P3, P5, P8, P13, P16, P18, P21, P24, P25, P27, P37
	Alguna prueba no coincide	P1, P2, P4, P7, P9, P11, P14, P15, P17, P20, P22, P31, P33, P36
<b>Regular o mala evolución Engel ( II-III)</b>	Las pruebas coinciden	P29
	Alguna prueba no coincide	P6, P30, P32
<b>No operados Multifocales</b>	Las pruebas coinciden	P23, P35
	Alguna prueba no coincide	P10, P12, P19, P26, P28, P34, P38

a)

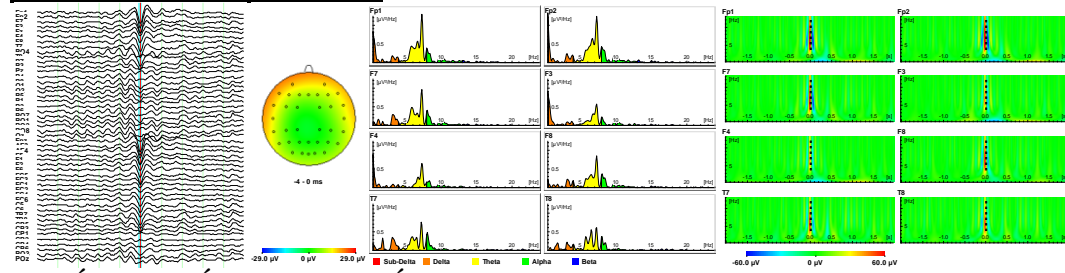
	<b>Coincide PET-SPM / EEG-Densidad sLORETA</b>		<b>No coincide PET-SPM / EEG-Densidad sLORETA</b>	
	<b>Nº Casos</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Nº Casos</b>	<b>Pacientes</b>
<b>Buena evolución</b>	10	P3, P5, P8, P13, P16, P18, P21, P24, P27, P37	15	P1, P2, P4, P7, P9, P11, P14, P15, P17, P20, P22, P25, P31, P33, P36
<b>Regular o mala evolución Engel ( II-III)</b>	2	P6, P29	2	P30, P32
<b>No operados</b>	2	P23, P35	7	P10, P12, P19, P26, P28, P34, P38

b)

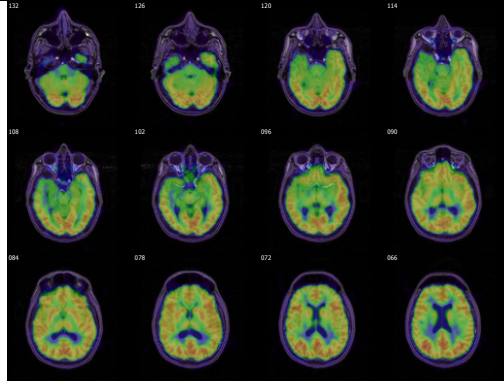
**Tabla 15. a)** Relación de pacientes según la congruencia de las técnicas en la localización del foco epiléptico clasificados según su evolución postquirúrgica o multifocalidad. **b)** Resumen de los casos de coincidencia o no entre las dos técnicas utilizadas en este trabajo para los diferentes tipos de evolución postquirúrgica o no intervención.

## PACIENTE 27

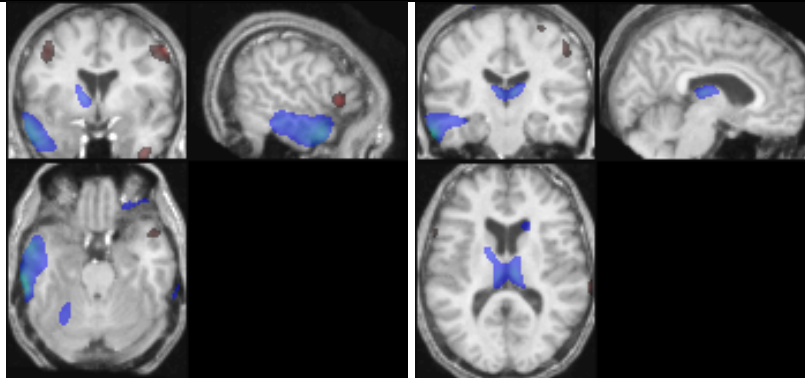
### LOCALIZACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DEL FOCO A PARTIR DE LAS DESCARGAS INTERICTALES



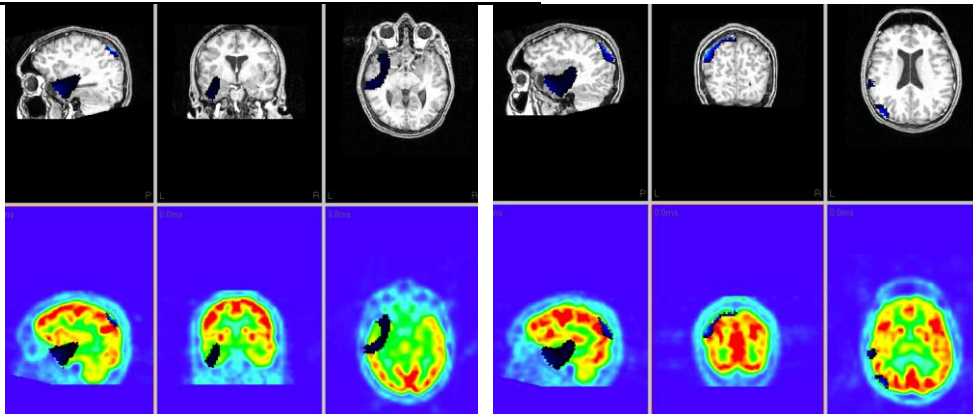
### FUSIÓN DE IMÁGENES ANATÓMICAS (RM) Y FUNCIONALES (PET)



### LOCALIZACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DEL FOCO A PARTIR DEL METABOLISMO



### INTEGRACIÓN MULTIMODAL: EEG-PET-RM



**Figura 25.** Ejemplo de los resultados individuales para el paciente P27. Primera fila, descarga epiléptica intercrítica promediada y su proyección en un mapa cerebral, representación en los electrodos más significativos de la Transformada de Fourier y la Transformada Wavelet. Segunda fila, principales cortes transversales de la fusión de las imágenes de RM y PET del paciente. Tercera fila, resultados del estudio PET-SPM paciente/controles, proyección de las regiones significativas (escala fría/cálida) en la RM normalizada del paciente. Cuarta fila, reconstrucción de la densidad de corriente sLoreta y superposición en las imágenes de RM y PET del paciente. Cortes sagitales, coronales y transversales. Imágenes en convenio neurológico. Paciente con epilepsia temporal izquierda, intervenido y con buena evolución postquirúrgica.

(Los resultados individuales de los otros pacientes pueden consultarse en el disco adjunto).

## 5.- DISCUSIÓN

### 5.1.- ESTUDIOS INDIVIDUALES Y ESTUDIOS DE UN CASO

En este apartado valoramos los resultados del estudio singular realizado a cada paciente para la determinación y localización del foco epiléptico desde las diferentes pruebas diagnósticas. Partimos de la evidencia de que la epilepsia no es una única enfermedad bien caracterizada, sino más bien un conjunto de síntomas desarrollados por causas muy diversas, y con este enfoque los anhelos anatomopatológicos y fisiopatológicos de este apartado se limitaran a dotar de cierta objetividad la nosotaxia *more botanico* de los casos más sobresalientes.

#### *Estudio de pacientes con lesiones estructurales delimitadas:*

Los pacientes con importantes alteraciones estructurales, como es el caso de restos tumorales y lesiones bien delimitadas, presentan una mayor potencia para las descargas epilépticas en las frecuencias bajas del espectro. Algunos autores han señalado que los tumores y el volumen tumoral están asociados con una mayor intensidad de la señal en la banda delta, indicando una correlación de la energía del rango delta con la severidad de la lesión; estos hallazgos han sugerido que la patología subyacente a estas ondas lentas no es la presencia de la masa tumoral sino el daño producido por el tumor en la materia blanca-gris colindante [64]. En nuestro caso, dos pacientes presentan alteraciones fundamentales con restos epileptogénicos en los bordes de resecciones tumorales previas y con patrones de las descargas epilépticas interictales en los que dominan las bajas frecuencias. Por otro lado, algunos estudios han encontrado que el dominio espectral delta y theta tiene orígenes independientes relacionados respectivamente a lesiones y edemas [83].

La localización de las diferentes técnicas en los casos de lesiones limitadas ha sido bastante concordante. Encontramos que los casos de tumores y otras lesiones delimitadas presentan la zona de máximo hipometabolismo adyacente a la lesión, igualmente el foco eléctrico o zona irritativa se situa, aunque no en la misma lesión, sí en regiones colindantes. Los pacientes P12 y P19, con sendos quistes en la región

frontal, no muestran patrones metabólicos y electrofisiológicos próximos a la lesión pero esto puede estar en consonancia con el hecho de que la epileptogénesis secundaria está mejor demostrada en pacientes con pequeñas lesiones extratemporales [81].

#### *Estudio de pacientes con lesiones estructurales difusas:*

En los casos de displasia (P10, P37), el foco igualmente es próximo a la anomalía, aunque las displasias deben alterar la excitabilidad eléctrica en zonas corticales distantes, como podemos observar en la reconstrucción de la densidad de corriente. Las alteraciones metabólicas en las zonas perilesionales comparten varias características de las malformaciones corticales, donde regiones con metabolismo normal son entremezcladas con regiones con un metabolismo heterogéneo anormal.

La propagación de las descargas epilépticas en casos de ectopia se produce a través de proyecciones anómalas [81]. En el paciente P26, con una ectopia en la región temporoccipital derecha, la máxima proyección de la descarga eléctrica intercrítica implica el lóbulo temporo-occipital izquierdo (electrodo TP7), y el estudio de la transformada wavelet y la reconstrucción de la densidad nos muestra la implicación de regiones parieto-occipitales izquierdas. El área de hipometabolismo se extiende desde el lóbulo derecho occipital hasta regiones parietales con una intensidad y propagación que incluyen zonas occipitales del hemisferio izquierdo.

#### *Epilepsia rolándica:*

El paciente P6, único caso de epilepsia rolándica en este trabajo, ofrece un patrón metabólico poco concluyente con pequeñas muestras de hipometabolismo en zonas distantes. La localización de la zona irritativa desde la proyección en superficie presenta inconvenientes por el hecho de utilizar como electrodo de referencia en el registro intercrítico  $C_z$ . Sin embargo, la no influencia de la elección del electrodo de referencia en la reconstrucción de la densidad de corriente con el algoritmo sLORETA, permite una mejor localización del foco con esta técnica diagnóstica en los casos de epilepsia central como puede comprobarse en este caso.

### *Algunas consideraciones de los pacientes multifocales:*

Dentro de nuestro grupo de pacientes se presentan dos picos en la distribución de frecuencias de las edades de comienzo de las crisis, por un lado un comienzo en los primeros años de vida (< de 5 años de edad) y por otro, el comienzo de la epilepsia en los primeros años de la adolescencia (edad entre 10 y 15 años). Se observa que la mayoría de los pacientes multifocales presentaron su primera crisis comicial antes de los diez años, y que la mayoría de los pacientes con una resonancia normal (T<sub>1</sub>, 1.5 Teslas) tuvieron un debut entre los diez y veinte años de edad.

Al no disponer de un “gold standard” o dechado para los pacientes multifocales se dificulta la valoración de los hallazgos del estudio PET-SPM y EEG-Densidad de corriente, siendo posible únicamente estudiar la concordancia entre ellas y los encuentros de la resonancia magnética. En general, hallamos una correlación imprecisa entre las técnicas en este tipo de pacientes. Aparece algún caso con una posible orientación local no multifocal pero la mayoría presentan resonancias sin alteraciones remarcables (secuencias potenciadas en T<sub>1</sub> en equipos de 1.5 Teslas) y múltiples focos tanto hipometabólicos como electrofisiológicos.

### *Hallazgos metabólicos ipsilaterales, extratemporales, contralaterales y diasquisis:*

De los treinta y ocho pacientes estudiados, seis presentan de forma clara hipometabolismo en más de un lóbulo. El hipometabolismo cortical extratemporal más allá del foco epiléptico, en particular el hipometabolismo en la corteza cerebral contralateral, está asociado con un pobre control postquirúrgico de las crisis en la epilepsia del lóbulo temporal y debe representar una patología subyacente potencialmente epiléptica [52]. El significado que algunos autores otorgan al hallazgo del hipometabolismo bilateral interictal en la epilepsia del lóbulo temporal es el de reflejar un estado avanzado del proceso de la enfermedad, caracterizado por la ruptura del mecanismo de inhibición en el hemisferio contralateral, asociado además con un déficit de memoria secundario [143]. En nuestro caso, la corta evolución postquirúrgica y la falta de información detallada del seguimiento de todos los casos (al tratarse de una unidad de referencia centralizada, algunos pacientes realizan su reconocimiento postquirúrgico en sus hospitales de origen), no ha permitido valorar a largo plazo la

naturaleza de estas alteraciones, no ha sido posible verificar si algún caso clínico ha resuelto con epilepsia multifocal ni ha sido factible un nuevo estudio de imagen PET-FDG tras la escisión del foco primario. Únicamente podemos aseverar que los pacientes P15, P17, P24, P25 a pesar de presentar varios focos hipometabólicos han sido intervenidos con buena evolución postquirúrgica a los seis o doce meses. Igualmente, una lesión epiléptica primaria pueda inducir una alteración sináptica de larga duración en neuronas distantes caracterizada por manifestaciones electroencefalográficas paroxísticas e incluso crisis. En estos casos es necesario el estudio con electrodos intracraneales para la correcta caracterización y localización de la epilepsia.

Como hemos podido observar, muchos pacientes presentan una señal de hipermetabolismo en regiones homólogas del hemisferio contralateral al foco epiléptico, en unos este hipermetabolismo incluye al hipocampo (P5, P9). Algunos autores ya observaron un índice metabólico anormalmente alto en los vóxeles correspondientes al hipocampo contralateral [138].

Se define como diasquisis dinámica producida por una lesión cerebral focal a los efectos remotos anatómicos y de contexto sensitivo. Esta diasquisis dinámica suele revelar irregularidades de la integración funcional, teniendo profundas implicaciones en la inferencia neuropsicológica, en la anatomía funcional y vicariamente, en una posible rehabilitación cognitiva. Uno de los hallazgos más frecuentes relacionados con los fenómenos de diasquisis es el desajuste funcional del cerebelo como consecuencia de las conexiones capitales de éste con el cerebro. De nuestro grupo de estudio, los pacientes P10, P12, P13, P23, P28, P29, P34, P36 y P37 muestran en el cerebelo alteraciones funcionales elevadas ipsilaterales y contralaterales, y los pacientes P27 y P32 presentan hipometabolismo en el hemisferio cerebeloso ipsilateral, las cuales pueden estar en consonancia con una diasquisis cerebelosa cruzada o ipsilateral mediada por el núcleo posterior del tálamo. De esta cuestión hablaremos también más adelante en la valoración grupal.

#### *Algunos hallazgos electrofisiológicos en las epilepsias temporales:*

De la reconstrucción de la densidad de corriente y de su proyección en las imágenes se puede determinar una mayor implicación mesial o lateral de las descargas.

Varios autores concluyen que hay un número considerable de diferencias electroclínicas entre pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial y entre pacientes con epilepsia del lóbulo temporal neocortical, pero ninguna de ellas es suficiente para realizar la distinción en un paciente individual [162]. También podemos destacar la participación del polo temporal en la actividad eléctrica intercrítica de algunos pacientes (por ejemplo, P7, P8, P12, P18, P19, P24, P27, P35). El polo del temporal está conectado principalmente con la amígdala, el hipocampo, el giro temporal superior y la corteza occipital basal, pero también con el giro orbital y la ínsula con la cual forma el complejo ínsula-orbita-polar-temporal. La implicación de la corteza del polo temporal anterior en el comienzo de las crisis es un buen factor pronóstico para la evolución posquirúrgica de la epilepsia temporal. La corteza del polo temporal juega un papel fundamental en las crisis del lóbulo temporal [48]. De estos y otros rasgos hablaremos más detenidamente en las valoraciones grupales.

La amplitud de las ondas del EEG (P5, P9, P24, P29) es mucho mayor en las áreas colindantes a campos corticales deafferentados. Un incremento en la sincronía local en la corteza intacta quizás este envuelto en la actividad paroxística que finalmente propague a la corteza deafferentada.

#### *Algunos casos particulares de localización:*

A continuación destacamos algunos casos por su singularidad. El caso P8 es un ejemplo de cómo todas las técnicas pueden concordar en la evaluación y localización del foco epiléptico, el paciente P29 es otro ejemplo donde las técnicas diagnósticas tienen una alta congruencia pero la escisión de esta área no provoca la supresión de las crisis (Engel III a los seis meses). Los pacientes como el caso P32 son muestra de la dificultad que presentan algunos casos para la determinación del foco epiléptico, se trata de una paciente con una lesión frontal derecha, con presencia de hipometabolismo frontal y muestras electrofisiológicas intercríticas con patrones epileptiformes frontales, pero su intervención, una lobectomía frontal derecha parece no reducir la frecuencia de sus crisis. Como comentamos en el apartado de resultados, esta paciente presentaba un patrón de coherencias extremadamente elevado, y la reconstrucción de la densidad de corriente de esas espigas de superficie nos lleva a fijar nuestra atención en la región occipital. Notablemente en este caso la semiología de la crisis se describe con dos o tres

crisis diarias y nocturnas con auras visuales o alucinatorias, con hipertonía del miembro superior derecho, desconexión del medio y actividad inconsciente compleja. Como podemos observar, el pronóstico de las intervenciones extratemporales es peor que el de las temporales.

Por último, sumar algunos ejemplos más a la dificultad de determinar la localización del foco desde los hallazgos de las diferentes técnicas y a la complejidad que presentan algunos casos para estudiar en ellos patrones epileptiformes ya sean estructurales, electrofisiológicos o metabólicos. Algunos de estos pueden ser el paciente P18, o los pacientes P21 o P22.

## **5.2.- ESTUDIOS GRUPALES**

### **5.2.1.- Electroencefalografía y descargas epilépticas intercríticas.**

*Algunas consideraciones metodológicas:*

Para la caracterización matemática de la descarga epiléptica intercrítica se seleccionan del registro electroencefalográfico intercrítico continuo del paciente aquellos grafoelementos que cumplen una serie de requisitos y que corresponden a patrones de tipo epileptiforme. Una vez seleccionadas y extraídas del resto, estas muestras suelen promediarse para reducir la varianza y mejorar su relación señal-ruido, obteniéndose la conocida “descarga epiléptica intercrítica” o “espiga” promediada. Uno de los inconvenientes de este modo de proceder radica en el hecho de poder incluir en el promediado descargas con diferente patrón de inflexión (punta, punta onda,...) alterando al realizar la media la morfología de la descarga. Aunque en este trabajo no se ha llevado a cabo, se ha observado que la aplicación de una transformada wavelet a cada una de las muestras seleccionadas, determinando su inclusión o no en ese promediado puede mejorar cuantitativamente la correspondencia de la espiga con la entidad electrofisiológica. Realizando este paso intermedio creemos que algunos casos con una mala localización focal podrían corregirse.

### *Patrones epileptiformes y actividad basal del registro electroencefalográfico:*

Las puntas y las ondas agudas son fenómenos neurofisiológicos muy relacionados. Se les atribuye una alta epileptogeneidad aún cuando pueden aparecer en sujetos sin historia previa de crisis convulsivas de tipo epiléptico. La larga duración de una onda aguda permite detallar su carácter polifásico. El pequeño componente positivo que aparece precediendo al componente de mayor duración de la onda, debido a su rapidez, puede confundirse con una punta o incluso con polipuntas cuando las precedentes al componente principal, en lugar de ser ondas únicas, son ondas bifásicas muy rápidas, pero aquí las características espacio-temporales de la transformada wavelet nos permiten estudiar con profundidad estas inflexiones. A su vez, la transformada wavelet permite distinguir e identificar grafoelementos electroencefalográficos no epileptiformes, como las descargas positivas a 6 y a 14 hertzios, que por su morfología pueden ser confundidos con patrones epileptiformes.

La actividad electroencefalográfica de fondo o basal no podemos considerarla simplemente como un “residuo” aditivo a la señal, puesto que sólo de un veinte a un setenta por ciento de las descargas que se generan en la corteza se registran en el EEG de superficie y el resto de descargas se pierde como pequeño “ruido de fondo”. El análisis mediante transformada wavelet permite ajustar de manera más apropiada el umbral de significación y consigue extraer información electrofisiológica de este fondo, ya que los electrodos implicados en la recogida de la actividad eléctrica del foco presentan un nivel inferior más elevado. Así pues, la presencia y las características de la actividad aparentemente no epileptiforme surgida en la misma área cerebral que la actividad epileptiforme manifiesta, representada por ondas muy lentas, está justamente relacionada con el proceso epiléptico subyacente. Es posible que una nueva perspectiva en la extracción de información a partir de estas ondas lentas de la actividad de fondo del EEG permita un beneficio en el diagnóstico clínico. En nuestro estudio hemos comprobado que los electrodos adyacentes al foco presentan en su actividad de fondo mayor intensidad en el rango delta en comparación con los electrodos distantes. De acuerdo con un trabajo realizado en el Montreal Neurological Institute [97], en el que estudian el significado de la actividad de fondo y su relación con las espigas interictales y la localización de atrofia en pacientes con TLE y atrofia temporal mesial y en el que encuentran que la presencia de delta es un indicador válido del foco epiléptico y que

presumiblemente refleje el proceso epileptogénico, nosotros creemos que dentro de la actividad basal de los electrodos, y una vez eliminados los artefactos y ruido electrónico podemos advertir una actividad de muy pequeña intensidad más continua que la presencia de DEI visibles del EEG localizada en los electrodos de proyección del foco [91].

La actividad delta intercrítica de fondo no queda explicada por la reducción del volumen ni de la materia gris ni de la materia blanca [25] y su presencia en la descomposición de la descarga parece ser consecuencia o bien de lesiones o de alteraciones funcionales. La presencia de algunos patrones epileptiformes como TIRDA parecen indicar de forma robusta epilepsia del lóbulo temporal, pero deben ocurrir infrecuentemente también en epilepsias extratemporales [99]. La actividad lenta temporal interictal tiene un valor de lateralización similar a las espigas temporales en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal en quienes la imagen de resonancia magnética es normal o sugestiva de esclerosis temporal mesial [144].

En nuestro estudio no aparecen grandes diferencias en las variables electrofisiológicas calculadas a partir de la transformada de Fourier entre los pacientes temporales de un hemisferio u otro. El cálculo de las relaciones de fuerza entre las diferentes bandas de frecuencia podría resultar un indicador de la cadencia de crisis que se suceden en un período concreto puesto que parece observarse que los pacientes que describen más crisis presentan en el pico de la descarga una frecuencia menor.

Un estudio cuantitativo a partir de los valores de coherencia obtenidos entre electrodos permitiría investigar acerca de un estado funcional diferente e intrínsecamente dinámico asociado al proceso epiléptico, pero en este trabajo nos hemos limitado únicamente a una valoración más descriptiva. Además de las correlaciones por conectividad efectiva, las diferencias entre la coherencia  $F_8-T_8$  entre los grupos “gold standard” podrían indicar que conjuntamente a ésta, podría darse una conectividad funcional que dependa de la localización epiléptica y en suma de la localización funcional subyacente y de la participación global del cerebro en su respuesta.

### *La transformada wavelet de la descarga epiléptica:*

Las características espacio-temporales de los procesos epilépticos durante las crisis y los períodos intercríticos pueden explicar parcialmente la disfunción de la corteza cerebral inducida por la actividad epiléptica y proporcionar discernimiento o perspectiva en la organización espacio-temporal del circuito epiléptico. Utilizando un análisis basado en wavelets, hemos investigado como cambios en la potencia de las diferentes bandas de frecuencia contribuyen al potencial de la descarga epiléptica intercrítica promediada. El análisis en las diferentes patologías de la duración de la oscilación, la implicación no sólo de la banda theta sino también la inclusión de frecuencias alfa y beta y la evaluación de la sincronización entre oscilaciones, manifiesto de una modulación dependiente, ha permitido determinar que la duración de la descarga (onda) es mayor en lesiones y que en los casos de esclerosis es de menor duración pero de gran intensidad.

La comparación morfológica y topográfica de la transformada tiempo-frecuencial entre pares de electrodos permite valorar en que región se produce originariamente la génesis de la espiga intercrítica a una buena resolución temporal. La desigual distribución espacial y apariencia de la señal puede dar cuenta de sus generadores. La wavelet del EEG intercrítico tendrá ondas tanto mayores y tanto más lentas cuanto mayor sea la sincronía de los generadores. Por otro lado, hemos podido comprobar que la actividad media y la sincronización están acopladas estrechamente. La transformada wavelet también es muy útil en los casos de descargas bilaterales puesto que su característica temporal permite estudiar si las descargas son sincrónicas o si una es propagación de la otra.

La sincronización de la actividad neuronal es un hecho esencial en la generación y propagación de la actividad epiléptica, por ello es interesante analizar los cambios en la sincronía de fase entre series temporales de EEG. Una disminución significativa de la sincronía en el área focal es encontrada varios minutos antes de una crisis en la banda de frecuencia de 10-25Hz [51]. Las descargas epilépticas interictales son seguidas por un período refractario que incluye diferentes componentes. Alteraciones de la inhibición neuronal responsable de esta fase refractaria debe ser crítica para la actividad

del foco y debe determinar la transición del período interictal al ictal, aunque el origen y finalidad de la actividad epiléptica intercrítica está todavía por concluirse [71].

Aunque la interpretación del EEG no se puede basar en un mero reconocimiento de imágenes o figuras, el hecho es que hay patrones electroencefalográficos estereotipados, que corresponden más o menos específicamente a un tipo de mecanismo fisiopatológico, y cuya presencia apunta hacia un grupo de causas [100]. Por ejemplo, la actividad delta regional, tanto continua y polimórfica como intermitente y rítmica, es la alteración electroencefalográfica más común causada por masas lesionales, con localizaciones talámicas y de materia blanca y refleja deafferentación de la corteza involucrada [142].

### **5.2.2.- Tomografía de emisión de positrones con FDG y Statistical Parametric Mapping.**

*Algunas consideraciones metodológicas:*

Para la comparación sistemática del método aplicado para determinar las zonas de déficit funcional metabólico (Statistical Parametric Mapping – SPM{t}) con otros métodos de análisis y para determinar las limitaciones de nuestros experimentos es de aplicación todo lo expuesto en la referencia [187]. De acuerdo con estos autores, hay principalmente dos limitaciones en este tipo de estudios. Por un lado, la normalización del metabolismo global aplicando un escalado proporcional, olvidando que la actividad global debe quedar afectada por la alteración regional introduciendo una co-linealidad entre los efectos específicos regionales y las varianzas. Por otro, una segunda limitación viene dada por el hecho de que también nuestro estudio presenta pocos grados de libertad. La reducida potencia estadística debida a las dimensiones de nuestro grupo control ( $n = 10$ ) aumenta la probabilidad de los errores tipo II.

Como referencia para la metodología, los valores “p uncorrected” y las definiciones de sensibilidad y especificidad hemos aprovechado lo expuesto en el trabajo de P. Van Bogaert [202]. La discrepancia en el encuentro de hallazgos a diferentes niveles de significación [187, 193], en algunos estudios corregido por

múltiples comparaciones basadas en la “gaussian random field theory” [93] y en otros no corregidos, es debido a varias causas, entre ellas la inclusión de pacientes con diferente etiología (en algunos trabajos sólo pacientes con TLE mesial, en otros frontales, en otros pacientes con graves lesiones que afectan a la normalización), la diferencia en el número de individuos en el grupo control equiparados en género y edad y por último, a la diferencia en los procedimientos metodológicos e hipótesis a priori.

Para subsanar todo lo anterior, hemos realizado previamente una validación empírica para determinar el umbral del nivel de significación  $p$  comparando cada sujeto sano al grupo control, hecho que permite reducir el número de falsos positivos en el grupo de pacientes [202, 187]. También hemos optado por no aplicar hipótesis a priori ni utilizar una potencia estadística conservadora que pueda reducir la sensibilidad. Hemos aplicado un nivel de significación suave que permite describir, al menos de forma cualitativa, los efectos presentes y discutir su posible implicación a partir de un correlato neurofisiológico. Así, para el análisis SPM individual de las imágenes normalizadas comparamos cada paciente con el grupo control y establecemos un corte del nivel de significación que en cualquier caso es menor de 0,003 [90].

En este tipo de estudios encontrar un valor de compromiso entre el grado del hipometabolismo que aceptamos simbólico y el correspondiente volumen o número de vóxeles que lo forman es importante porque es esencial tener tanto un control acertado sobre el riesgo de error como una adecuada sensibilidad sobre una variedad de respuestas [173].

La corrección por comparaciones múltiples es encontrada por muchos autores como una aproximación demasiado conservadora cuando el análisis no está limitado a una región definida al no considerar una hipótesis a priori para la localización de la alteración [179, 202]. Un apropiado nivel de significación no corregido (uncorrected) ha sido estimado en estudios previos variando desde  $p < 0.05$  a  $p < 0.001$  [136, 202, 171].

La utilización de una normalización por análisis de covarianza (ancova) frente a una normalización en intensidad proporcional suele realizarse cuando el valor global discrepa mucho entre los sujetos. Los mismos estudios descritos pero realizándolos con un análisis de covarianza considerando la actividad global como una variable lineal de

defecto han dado como resultado las mismas regiones de activación/desactivación y por ello no se han referido en esta memoria. Puesto que ninguna normalización es perfecta e ideal, la consecuencia de la elección de normalización por escalado proporcional, con su implícita aceptación de la hipótesis de que la activación local es independiente de la actividad global, ha de tenerse en cuenta dentro de la posible interpretación del valor fisiológico de la activación y de su contribución a un falso negativo con la consiguiente subestimación de la desactivación. No obstante lo descrito en la referencia [40], nosotros creemos que la distribución especular de las áreas activados/desactivados en estos análisis estadísticos vóxel a vóxel deben contener un correlato fisiológico y no ser únicamente secuela de la normalización.

Las consecuencias del efecto de volumen parcial - donde múltiples tejidos contribuyen a un sólo vóxel- en la tomografía de emisión de positrones, conducen a una estimación cuantitativa infra o sobrestimada de las concentraciones de radiactividad en las imágenes reconstruidas, y se corresponde con errores en las imágenes paramétricas o funcionales derivadas. La limitada resolución de la PET lleva consigo efectos “tejido –fraccionales” que esconden la heterogeneidad de tejidos y un efecto “de enmascarado” entre las regiones [12].

Recalamos de nuevo, cuando hablamos de los resultados de las alteraciones en el metabolismo, la importancia de la combinación entre la extensión espacial y la intensidad “pico o máxima” a la hora de valorar las activaciones de estas imágenes funcionales [173].

#### *Características metabólicas del foco y de zonas distantes:*

Nos adentramos ahora a comentar los resultados metabólicos más relevantes de los estudios grupales realizados con las imágenes PET, no sin antes remarcar la notable referencia para esta investigación que es el trabajo realizado por P. Van Bogaert y col., “Statistical parametric mapping of regional glucose metabolism in mesial temporal lobe epilepsy” [202].

Si valoramos conjuntamente el hipometabolismo de cada estudio individual podemos observar que de los treinta y ocho pacientes estudiados, en treinta y cinco ha

sido posible definir zonas de hipometabolismo compatibles con un foco o varios, corroborando una de las manifestaciones más aceptadas en cuanto a las alteraciones metabólicas presentes en la fase intercrítica de un foco epiléptico, la presencia de hipometabolismo o de una zona de déficit funcional. La intensidad y extensión del hipometabolismo ha variado considerablemente entre los pacientes, pero no hay que olvidar la gran variedad de patologías y localizaciones de los casos incluidos en el estudio. Examinar este hallazgo a través de su relación con la anatomía, los cambios estructurales y las alteraciones electrofisiológicas intercríticas nos lleva a valorar su naturaleza dentro de las posibilidades de una técnica de imagen.

Los hallazgos del hipermetabolismo ya fueron observados también por otros autores, por ejemplo E. Rubin y col. encontraron que en el lado contralateral al foco, el metabolismo era elevado en la corteza temporal lateral y en las regiones mesiobasales y que comparativamente a valores normales, ambas elevaciones y depresiones del metabolismo existían interictalmente en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal [179]. El posible papel de esta desviación como mecanismo compensatorio es la principal hipótesis que se baraja en la literatura, así el encuentro de hipermetabolismo temporal mesial contralateral es comentado por algunos autores sugiriendo la existencia de plasticidad neuronal capaz de compensar la disfunción de la zona epiléptica temporal [202]. En nuestros casos el hipermetabolismo contralateral es de mayor intensidad que el hipometabolismo ipsilateral especialmente en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal izquierdo, siendo la distribución y situación muy variada entre ellos.

#### *Metabolismo del hipocampo, del cerebelo y del tálamo:*

Continuamos el análisis valorando nuestros resultados del metabolismo del hipocampo, el cerebelo, el tálamo y otros núcleos. Primero tenemos que hacer notar que únicamente hemos realizado un estudio descriptivo no cuantitativo debido al débil nivel de significación obtenido y al hecho de no practicar una corrección por volumen parcial de estas estructuras; por todo ello, nuestros resultados tienen que ser nombrados únicamente como encuentros exploratorios. A este respecto únicamente citar el artículo de RC. Knowlton y col. [138] en el que se recalca la importancia de la corrección por volumen parcial a la hora de estudiar el metabolismo de estructuras como el

hipocampo. Los autores concluyen que, aunque la corrección por volumen parcial no cambia el signo de las relaciones, sí altera su nivel de significación; por ejemplo, el grado de asimetría metabólica del hipocampo se incrementa con la corrección por volumen parcial. Relacionando estos acontecimientos, concluyen que el grado de pérdida neuronal debe ser un factor primario en las causas de reducción del metabolismo en el hipocampo epiléptico, aunque la disminución del metabolismo debe ocurrir incluso en la ausencia de pérdida neuronal y de corrección por volumen parcial.

El hipometabolismo del tálamo, asociado con una mayor probabilidad de crisis postquirúrgicas, debe ser secundario a patología temporal o extratemporal [52]. Si tratamos de la diasquisis tálamo-cortical [17], la disfunción metabólica del tálamo ipsilateral al foco es más severa con las epilepsias frontales y temporales de larga evolución, y con epilepsias secundariamente generalizadas [23].

La implicación metabólica de los núcleos dorsomedial y lateral del tálamo puede explicarse por la intervención de circuitos inhibidores mediados por GABA. La disminución de la afinidad del [<sup>11</sup>C]flumacénil y del metabolismo de la glucosa del núcleo dorsomedial es frecuente y tiene un fuerte valor localizador del foco en la epilepsia temporal. La disminución de la afinidad de los receptores de benzodiazepinas puede ser debido a pérdida neuronal, tal como sugiere la pérdida de volumen, pero también debe indicar afectación de la transmisión gabaérgica del núcleo dorsomedial, el cual tiene fuertes conexiones recíprocas con otras partes del sistema límbico. Incrementos del metabolismo de la glucosa y de la afinidad del flumacénil en el tálamo lateral pueden representar una “sobre-regulación” de los circuitos inhibitorios mediados por GABA [132] o un camino alternativo en el reclutamiento de una red cortical distribuida.

La alteración de tálamo, del núcleo caudado y del núcleo lentiforme debe formar parte de un complejo circuito de estructuras neo-corticales y sub-corticales-límbicas. El hipocampo y el complejo amigdalino son estructuras relacionadas funcionalmente a los núcleos talámicos anterior y dorsomedial por el circuito de Papez y el circuito de Yakolev [134]. En este mismo artículo, sus autores estudian el metabolismo del tálamo y de la región temporal en pacientes con TLE encontrando que en los pacientes con epilepsia unilateral, el metabolismo de los tálamos tanto ipsilateral como contralateral

era mayor al del grupo control (más significativamente en el contralateral) y sólo en los pacientes con epilepsia temporal mesial el metabolismo del tálamo ipsilateral al foco frente al contralateral era menor. En los pacientes con un origen de la crisis bilateral, el metabolismo de los tálamos no era significativamente diferente al de los controles y el metabolismo del tálamo ipsilateral al lóbulo con mayor número de crisis generadas era ligeramente menor al del contralateral y siempre coincidente en lateralización con el hipometabolismo temporal más marcado. Estudios de morfometría volumétrica del tálamo en pacientes con epilepsia temporal mesial han mostrado una atrofia talámica que presenta una mayor reducción en la concentración de materia gris en el lado ipsilateral al foco y en los núcleos que mayor conexión tienen con el sistema límbico [30].

En cuanto al hipocampo, hay una correlación significativa entre el volumen del hipocampo y el índice de asimetría hemisférica de utilización de glucosa en la región mesial inferior y lateral del lóbulo temporal que sugiere al hipometabolismo como reflejo de una atrofia del hipocampo, relacionando el volumen con la actividad metabólica [93]. Pero aunque muchos trabajos muestran la correlación entre el hipometabolismo y el volumen del hipocampo, y que puede que el hipometabolismo sea mayor cuando haya pérdida neuronal en el hipocampo, es posible que las causas de este hipometabolismo no sean únicamente la pérdida de neuronas sino también un ajuste funcional.

De la observación de nuestros resultados, de la valoración de los análisis grupales y de las interrelaciones metabólicas y electrofisiológicas podemos afirmar un posible comportamiento metabólico heterogéneo entre el hipocampo por un lado y las estructuras laterales y del polo del lóbulo temporal por otro.

Por último, nos centramos en el cerebelo. El término diasquisis, como ya comentábamos, refiere un deterioro funcional en una localización remota después de un daño en un área del cerebro conectada anatómicamente, que presumiblemente es debido a una pérdida de la entrada de aferencias a la región remota. El cerebelo es una pieza fundamental en este fenómeno y en las imágenes funcionales metabólicas de diferentes patologías frecuentemente se presenta un marcado hipometabolismo en el hemisferio cerebeloso contralateralmente al que presenta la alteración en el cerebral, manifestación

que acostumbra a llamarse diasquisis cerebelosa cruzada. En la referencia [160] podemos encontrar un estudio más detallado sobre la reorganización en el cerebelo tras un daño cortical y los efectos del tamaño de la lesión y la edad. En nuestro caso, contrariamente a lo que cabría esperar, encontramos mayoritariamente alteraciones funcionales con aumento del metabolismo tanto ipsilateral como contralateralmente.

Un grado significativo de hipometabolismo ha sido señalado en el cerebelo contralateral en pacientes en quienes el comienzo de las crisis tiene lugar en el área medial del lóbulo temporal pero que se propaga rápidamente al lóbulo frontal ipsilateral, en aquellos que muestran un hipometabolismo tanto temporal como frontal y en los pacientes que sus crisis comienzan en el lóbulo frontal con presencia de hipometabolismo. En contraste, aquellos pacientes que tienen un comienzo de crisis en el lóbulo temporal sin propagación y un hipometabolismo únicamente temporomesial tienden a presentar valores más bajos en el cerebelo ipsilateral. De la diferencia de estos grupos se sugiere que la disfunción del cerebelo en la epilepsia parcial al menos está relacionada con los mecanismos involucrados en la generación de crisis y su propagación [183].

#### *Metabolismo e historia clínica:*

Otro punto clave en el estudio del metabolismo en la epilepsia es su relación con la historia clínica. En el artículo de K. Benedek y col. [23] se realiza un estudio en pacientes jóvenes con epilepsia fármaco resistente midiendo a partir de regiones de interés el metabolismo normalizado al cerebelo ipsilateral de estructuras subcorticales (tálamo, caudado y núcleo lentiforme) y del hipocampo encontrando una correlación negativa entre la duración de la epilepsia y el metabolismo del tálamo y del hipocampo ipsilaterales, agudizándose en los casos de epilepsia secundariamente generalizada. Así pues, la duración de la enfermedad debe ser una variable importante en la interpretación de los estudios de imagen PET [33]. La edad de comienzo de la epilepsia es significativamente más temprana en pacientes con hipoperfusión temporal, aunque su grado no varía con esta [72]. Los trabajos que evalúan la evolución metabólica de la enfermedad presentan la dificultad de establecer unos criterios óptimos para estudiar con precisión el curso dinámico y continuo de los cambios metabólicos que se van produciendo; por ejemplo, la afectación de la reincidencia de crisis en el cambio

espacial y/o gradual del hipometabolismo alrededor del foco o el papel del hipometabolismo contralateral. El hipermetabolismo de la corteza entorrinal y/o de la corteza temporal inferior podría reflejar una respuesta compensatoria temprana en la progresión de la enfermedad.

En nuestros casos particulares, los pacientes que comienzan a manifestar su epilepsia ya entrada la adolescencia tienen hipometabolismo en regiones fronto-centrales, hallazgo que no aparece tan marcado en aquellos que su epilepsia comienza a una edad más temprana. Parece pues, tan importante la edad de comienzo, y con ella la maduración del cerebro, como los años de evolución. La estimación del número de crisis a partir de los datos que disponemos, no nos permite establecer si el hipometabolismo aparece más relacionado con la patología o subyugado a las crisis.

Aunque los estudios de las relaciones del metabolismo con el número de crisis, edad de inicio y duración de la enfermedad son complejos debido a que estos análisis deberían incluir análisis multivariantes y a que en algunos casos como el número de crisis padecidas o el grado de desarrollo neuronal son difíciles de cuantificar, WH Theodore y su equipo [199] describen en una breve comunicación que a mayor duración de la epilepsia del lóbulo temporal se asocia un mayor hipometabolismo en el hipocampo y en el lóbulo temporal mesial inferior, sugiriendo que la epilepsia es una enfermedad progresiva. También encontraron que el índice de asimetría entre la región temporal mesial inferior ipsilateral y la contralateral al foco incrementaba con la duración de la enfermedad. Por otro lado, H Jokeit y col. [129] resumen una correlación negativa del volumen y el metabolismo del hipocampo ipsilateral y contralateral con la duración de la epilepsia y obtienen que el metabolismo del hipocampo ipsilateral pero no el del contralateral se equipara con la frecuencia de las crisis. Otro estudio similar [143] encuentra que una mayor duración de la epilepsia es asociada con el hipometabolismo contralateral en trece pacientes con epilepsia temporal. Estos estudios sustentan la noción de que el metabolismo, no necesariamente presente inicialmente, debe desarrollarse en un periodo de varios años, siendo posible que un proceso epiléptico subclínico subyacente (por ejemplo deaferentación secundaria) en adición a la ocurrencia de crisis pueda contribuir a la alteración neuronal.

### *Metabolismo y localización del foco:*

Un aspecto central de esta tesis doctoral ha sido la valoración del hipometabolismo en relación con la localización lobular del foco. A pesar de la baja sensibilidad postulada por algunos autores [171] de encontrar en menos del cincuenta por ciento de los pacientes con epilepsia frontal hipometabolismo en esta región, nuestros resultados muestran que de los siete pacientes, cuatro han mostrado hipometabolismo en la zona intervenida. Sin embargo, no podemos extraer mayores conclusiones debido al pequeño número de pacientes, que algunos eran reintervenidos de acciones quirúrgicas previas por lesión tumoral y que dos de ellos no tienen una buena evolución de su enfermedad tras la intervención.

Un hallazgo interesante en nuestros estudios grupales acerca de la localización del foco hipometabólico bajo la división generada por el gold standard es la mayor afectación por déficit funcional de los pacientes temporales izquierdos frente a los temporales derechos; en particular, para el caso de los primeros el hipometabolismo abarca las áreas de Brodmann 20 y 21 y esta reducción se proyecta a regiones frontales izquierdas. Estos hallazgos los presentamos en la conferencia anual de la Academy of Molecular Imaging, Orlando 2005 (Furió MC, Maldonado A, Sola RG, Pozo MA. *“Glucose hypometabolism spread in temporal lobe epilepsy as a function of focus lateralization”*. Molecular imaging and biology, 2005; 7(2): 172). Estos resultados están en consonancia con análisis previos [1, 14]; en el estudio de S. Arnold y col. [1] por ejemplo, también aparece hipometabolismo en la región del giro frontal inferior (área de Broca) en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial izquierdo, hipometabolismo no presente en los temporales derechos que los autores relacionan directamente con el deterioro de funciones del lenguaje en los pacientes con foco izquierdo. Además añaden que este hipometabolismo está determinado por la influencia de descargas epileptiformes interictales vía las conexiones anatómicas entre el foco y estas áreas corticales.

Por otro lado, la preservación o conservación de las funciones de memoria verbal en casos de patología temporal medial izquierda envuelve la reorganización del lóbulo temporal medial derecho, indicando el alto grado de plasticidad de las estructuras del lóbulo temporal medial [177]. Análogamente, H. Jokeit y col. [128]

encuentran una asimetría metabólica prefrontal más frecuentemente en los pacientes con epilepsia secundariamente generalizada del lóbulo temporal izquierdo que asocian con deterioro cognitivo. Y continuando en esta línea Helmstaedter y col. [112] comprueban que el lado y el lugar de la región epiléptica afecta diferencialmente a tareas de memoria específicas. Encuentran diferencias entre los pacientes temporales izquierdos y los temporales derechos; en los primeros se encuentran mayoritariamente déficit en el aprendizaje verbal y en los segundos déficit en el aprendizaje espacial. Además, en los pacientes con epilepsia temporal lateral izquierda, estas pérdidas de memoria están relacionadas con alteraciones del ánimo (depresión) en los pacientes que presentan actividad epiléptica irradiada al circuito temporofrontal izquierdo.

Aunque nosotros no hemos tenido en cuenta el factor mesial o lateral del foco temporal en nuestros estudios, algunos autores afirman que la extensión del hipometabolismo es significativamente mayor en la epilepsia mesial que en la epilepsia lateral [136]. A este respecto recalcar la importancia de la sistemática utilizada para determinar las desviaciones del metabolismo. Por ejemplo, podemos observar en nuestros estudios de metabolismo que los matices de cada evaluación- ya sea al comparar el grupo de pacientes con respecto a un grupo control, o teniendo en cuenta la variabilidad de este grupo control o simplemente comparando los pacientes con su imagen especular- son diferentes y los resultados también, encontrándose los máximos significativos en regiones mesiales o laterales dependiendo del estudio.

#### *Metabolismo y asimetría:*

Algunos estudios determinan la asimetría interhemisférica promediando la diferencia de regiones homólogas de cada hemisferio y se estima su significación viendo en número de desviaciones estándar que se alejan del promedio de un grupo control. Para valores entre 2,5 y 3 desviaciones estándar de los pacientes con respecto a los controles suele considerarse normal. Los valores para el índice de asimetría para los sujetos sanos es menor del 4.3%, y en la práctica se consideran simétricos [431]. En nuestro caso hemos obtado por aplicar tres metodologías para determinar la asimetría hemisférica que no están limitadas por la selección de regiones de interés. La primera una evaluación que incluye la asimetría del grupo control, obteniendo aquellas regiones que presentan un hipometabolismo relativo para el grupo de pacientes temporales

derechos y temporales izquierdos. Por otro lado, una comparación entre estos dos grupos señalados y por último, un estudio de los grupos con sus imágenes especulares. El hipometabolismo relativo a la región contralateral es más extenso en los pacientes temporales izquierdos como puede comprobarse en las imágenes de las figuras 16 y 17.

*Comportamiento del metabolismo:*

El cerebro contiene múltiples interconexiones excitatorias e inhibitorias recíprocas tanto a niveles de microcircuitos locales como a escalas de interacción neuronal de larga distancia. Estas mismas redes, tan cruciales para el procesamiento de funciones normales, debe también transferir señales disfuncionales en patologías como la epilepsia [29]. El pequeño número de pacientes y la gran variedad de patologías imposibilitan la realización de estimaciones cuantitativas sólidas (como un modelo causal dinámico) que reflejen la importancia de redes de correlaciones positivas y negativas en la fase intercrítica de la epilepsia temporal secundariamente generalizada. Sin embargo, tras la observación de las “imágenes contraste” de los estudios individuales, en las que al tratarse de un paso previo a inferencia estadística permiten observar en toda su abertura el viraje metabólico, encontramos que la distribución de éste seguía unos patrones bastante reproducibles, y así pudimos demostrar que el metabolismo integral está influido por la afectación local epiléptica.

Sobre esta cuestión, H. Blumenfeld y col. [29] realizan un estudio con SPECT “ictal” en pacientes que padecían epilepsia del lóbulo temporal con pérdida o no de conciencia, obteniendo para los primeros que la alteración de la actividad focal temporal está asociada a cambios en redes subcorticales (correlaciones positivas en el tálamo ipsilateral, el tálamo medial contralateral y el cerebelo medio ipsilateral y correlaciones negativas con la corteza orbitofrontal bilateral, la corteza ipsilateral frontal lateral y parietal lateral y la corteza temporal contralateral) y a la alteración de la función de la corteza de asociación. Los autores proponen la “hipótesis de una red de inhibición” en concordancia con el concepto de “inhibición circundante”, que fuera de la zona de inicio de las crisis debe servir como una función de adaptación para reducir la probabilidad de propagación de las crisis a otras regiones corticales.

### **5.2.3.- Resonancia Magnética y Tomografía de Emisión de Positrones en la epilepsia.**

La búsqueda del foco desde la vertiente estructural oscila entre la dimensión aprehensible y concreta del síntoma y una cierta preocupación por señalar la supuesta lesión anatómica promotora de la epileptogénesis. La correlación entre la presencia de una lesión visible en resonancia y la localización del foco en sus inmediaciones se produce con una reiteración reveladora. Sin embargo, un porcentaje considerable de pacientes presentan a inspección visual unas imágenes dentro de la normalidad para todas las secuencias de imagen por RM que se establecen en el protocolo clínico de posible epilepsia.

Debido a la reducida resolución espacial de la imagen PET, la fusión o coregistro de ésta con la imagen anatómica (en nuestro caso una imagen de resonancia balanceada en T<sub>1</sub>) permite mejorar la localización del hipometabolismo y caracterizar mejor su comportamiento en regiones fronterizas a lesiones. De ellas se puede concluir que la zona de déficit funcional y la de lesión epileptogénica no están yuxtapuestas y el acoplamiento frecuenta los límites de la segunda.

En nuestro estudio tenemos un número destacado, un total de 5 pacientes que constituyen el 18%, con una resonancia “normal” o sin hallazgos de interés a nivel visual. Ese porcentaje anormalmente alto es debido a que en el estudio previo que generó esta base de datos se incluyeron en especial pacientes que pudieran beneficiarse de la exploración PET para la localización prequirúrgica del foco, puesto que las restantes pruebas realizadas previamente no determinaban unívocamente el foco o entraban en algunos casos dentro de la normalidad.

Como hemos comentado anteriormente, muchos estudios centran su atención en los efectos estructurales de la epilepsia en el hipocampo. Estudios longitudinales y cruzados recogen una atrofia del hipocampo de una manera progresiva y unos cambios neocorticales extensos dentro de una red interconectada de áreas corticales y subcorticales distantes del foco epiléptico [141]. Por ejemplo, un estudio longitudinal cuantitativo con RM de pacientes con epilepsia temporal muestra una disminución del nueve por ciento en el volumen del hipocampo ipsilateral en un periodo de tres años y

medio, correlacionando esta pérdida con el número de crisis generalizadas entre los escáneres, sugiriendo que el daño hipocampal está asociado a las crisis [34].

Debido a la gran variedad de hallazgos de los diferentes estudios relacionando o no el hipometabolismo con el grado de disminución del volumen del hipocampo, Vielhaber S y col. [204] se plantearon estudiar la relación de la actividad FDG-PET del hipocampo con la capacidad de oxidación de la glucosa de las muestras de diferentes regiones hipocámpales obtenidas tras la resección quirúrgica encontrando una máxima correlación en la región CA3 para estas dos variables (reducción del metabolismo oxidativo por disminución de la fosforilación oxidativa mitocondrial). En concordancia con algunos estudios previos, tampoco encontraron correlación entre los valores FDG-PET y alguna de las relaciones densiométricas del hipocampo.

Otros hallazgos estructurales son la atrofia extratemporal en pacientes con epilepsia parcial compleja del lóbulo temporal izquierdo [65] o la reducción de la materia gris en la región neocortical del polo que debe contribuir al hipometabolismo de esta región en epilepsias temporales [74]. Sin embargo, también hay estudios que afirman que el hipometabolismo no es dependiente de la pérdida neuronal [198].

#### **5.2.4.- Modelo distribuido de densidad de corriente de descargas epilépticas interictales.**

*Consideraciones metodológicas:*

Valoramos a continuación los resultados de la reconstrucción de la densidad de corriente de la espiga intercrítica promediada. En nuestro caso hemos elegido un método LORETA estandarizado. En la literatura se presentan, como ya comentamos en la introducción, una gran variedad de algoritmos de normalización, cada uno con sus ventajas y limitaciones. Las ventajas del sLORETA, al tratarse de una normalización que tiene en cuenta no sólo la relación señal ruido sino también la varianza, presenta menores errores de localización y dispersión dando un resultado estadístico. El algoritmo sLORETA mejora la localización frente a otros algoritmos lineales como “Minimum Norm Least Squares” análisis y LORETA, sin embargo tiene la desventaja de presentar una gran sensibilidad en la resolución espacial en presencia de ruido y

también cuando hay dos regiones activas simultáneamente [205, 207, 208]. Para este estudio se trabajó con los dos algoritmos LORETA y sLORETA, determinando que este segundo era más apropiado para la comparación con los resultados del hipometabolismo de los análisis estadísticos paramétricos de las imágenes PET debido a la reducción de la dispersión y la no influencia en el número de interacciones, anteponiendo el objetivo de intentar correlacionar sus variables sin olvidar la dificultad de trabajar con dos propiedades distribuidas que son descritas por parámetros dispares.

Para intentar solucionar los problemas que presenta esta aproximación al problema inverso se están mejorando los algoritmos, como es el caso de la normalización swLORETA que incorpora la descomposición en valores singulares reduciendo la sensibilidad a la proximidad de los sensores, a la presencia de ruido y mejorando la localización de fuentes profundas [164]. Debido a la gran afluencia continua de mejoras en la reconstrucción de la actividad electroencefalográfica y a la no exclusividad de esta cuestión en esta tesis doctoral, no nos adentramos más en tratar en profundidad todas las implicaciones que conllevan el uso de un método frente a todos los demás presentes en la literatura puesto que ello sólo podría emplear varias tesis doctorales [172]. Nosotros únicamente tomamos los resultados de esta técnica de reconstrucción que ha sido ampliamente utilizada en la localización de descargas epilépticas interictales promediadas y remitimos a la extensa literatura sobre el tema para una reflexión más intensa.

Por el momento nos centramos en las ventajas de utilizar una reconstrucción distribuida (densidad) frente a la aproximación de la descarga por un único dipolo o momento dipolar.

Un dipolo simple o un número limitado de dipolos no son adecuados para la evaluación quirúrgica puesto que la baja relación profundidad/superficie de la señal en el cuero cabelludo y la activación simultánea de extensas áreas neocorticales puede producir dipolos equivalentes espúreos en estructuras profundas. Amplias áreas de la arcocorteza y la neocorteza pueden ser simultánea o secuencialmente activadas vía tres posibles mecanismos: 1) directamente por rápidas fibras de asociación, 2) por rápidas fibras de asociación que disparan fenómenos locales que emanan ondas lentas, agudas o

espigas y 3) por propagación a través de la neocorteza [6]; en todos los casos la localización es más precisa con modelos distribuidos.

Otra considerable ventaja es que la reconstrucción con la densidad de corriente no exige la elección *a priori* del número de fuentes que suponemos generadoras de esa actividad y por último, las fuentes distribuidas al tener una menor disminución del gradiente de voltaje en relación con la distancia a la fuente permiten reconstruir a partir del EEG los generadores de descargas más profundas sin necesidad de una excesiva relación señal – ruido.

El siguiente trabajo resume algunos de los hallazgos encontrados con la utilización de dipolos. Huppertz H-J y colaboradores [121] en un estudio sobre la relación espacial entre la lesión epileptogénica y la zona irritativa determinaron la localización del dipolo equivalente a actividad delta interictal y a descargas epilépticas intercríticas asociadas a lesiones focales epileptogénicas obteniendo que los dipolos eran hallados en los márgenes de la lesión, en el borde o el interior del tejido cortical alterado. Las mayores distancias se encontraban en pacientes con atrofia del hipocampo o esclerosis, localizándose el dipolo en la neocorteza adyacente. La actividad delta focal se estudiaba también en este trabajo sugiriendo que puede ser una señal de disfunción cortical regional asociada a lesiones epilépticas, hallazgo que también apoya nuestro trabajo con el análisis frecuencial y la transformada Wavelet.

Por otro lado, otra de las ventajas de utilizar una reconstrucción en densidad es el hecho de que el cálculo de la densidad de corriente y la superposición en imágenes funcionales permite la comparación de sus hallazgos a pesar de la gran diferencia metodológica de las dos técnicas, mejorando la evaluación e identificación de su interrelación. En algunas circunstancias, los paroxísmos intercríticos pueden estar generados por una red de estructuras corticales más que por un área focal, y la relación espacial entre esta red y las alteraciones funcionales de otras estructuras puede ser evaluada mediante la combinación de ambas metodologías.

### *Análisis de los principales resultados:*

En nuestros pacientes, las reconstrucciones han sugerido que en las epilepsias del lóbulo temporal, ambas estructuras neocortical y mesiotemporal están implicadas durante las espigas intercríticas, aunque su localización suele presentarse en muchos más casos en zonas mesiales frente a la localización más lateral del hipometabolismo; las epilepsias del lóbulo frontal están a menudo caracterizadas por distribuciones de fuentes más complejas, que en general, envuelven áreas extensas y estructuras frontales bilaterales, dificultando la localización de la zona irritativa. En los casos que la RM presenta alguna lesión, los resultados de la densidad de corriente se han encontrado estrechamente próximas a los bordes de la lesión. La mejor concordancia entre las fuentes de las espigas intercríticas y el hipometabolismo de las imágenes PET se encuentra en las epilepsias del lóbulo temporal, siendo muy próximas pero no superpuestas, como comentaremos en la sección siguiente.

H.-J. Huppertz y col. [120] ya demostraron que la reconstrucción de la densidad de corriente puede ser un componente adicional no invasivo valioso en la evaluación prequirúrgica de la epilepsia. Este artículo también lo podemos destacar por ser uno de los pocos trabajos que estudia la evolución temporal de las espigas y ondas agudas y su propagación topográfica. En algunos pacientes puede observarse sobre el curso temporal de la punta aguda promediada que la actividad epiléptica intercrítica propaga desde la localización temporal media inferior inmediatamente adyacente a la lesión epiléptica hacia las regiones temporales anterior y posterior y también al lóbulo temporal contralateral. Para la evolución temporal de la espiga también es pertinente lo expuesto en la referencia [20].

### **5.2.5.- Correspondencia de hallazgos electrofisiológicos y metabólicos.**

El acoplamiento entre la actividad eléctrica neuronal y el metabolismo de la glucosa ha sido posible reconstruyendo el registro EEG con una técnica de localización de fuentes distribuidas que posibilita correlaciones vóxel a vóxel de datos del EEG y la imagen PET. Hasta donde llega nuestra revisión bibliográfica este es el primer estudio

en el que se introducen parámetros eléctricos provenientes de la reconstrucción de fuentes intercríticas en el análisis del hipometabolismo mediante PET y Statistical Parametric Mapping.

Nuestro trabajo presenta además un método para combinar señales procedentes del EEG con otras técnicas de imagen funcional topográficas tridimensionales ya sean las más tradicionales (fMRI, PET) o las más recientes técnicas de difusividad y tractografía. En nuestros estudios, la integración de medidas electrofisiológicas y metabólicas ha resultado infructuosa cuando no se ha tenido en cuenta la disposición espacial de las variables y se han realizado únicamente estadísticos con sus valores.

La mejor concordancia entre las fuentes de las espigas intercríticas y el hipometabolismo de las imágenes PET se ha encontrado en las epilepsias del lóbulo temporal siendo muy próximos ambos máximos. La utilización de imágenes normalizadas espacialmente en el caso de la técnica PET-SPM y de las imágenes originales en la densidad de corriente -elección que toma ventajas en otros aspectos- no deja posibilidad de realizar una valoración más íntima de esta distancia, además, la verdadera relación entre la actividad eléctrica cerebral y el metabolismo de la glucosa o el flujo sanguíneo cerebral sólo puede ser valorada cuando los datos son independientes del procedimiento de registro y análisis -y nosotros hemos elegido hasta los estadísticos que dan cuenta de las activaciones - , así que en nuestro caso únicamente realizamos una aproximación y nos quedamos de nuevo no con los valores cuantitativos que no tendrían un valor fisiológico real, sino con la tendencia y la inclinación de estas posibles relaciones entre la actividad eléctrica y energética en el periodo intercrítico.

De los análisis realizamos incluyendo valores electrofisiológicos como parámetros en las regresiones con las imágenes de PET se resume que podría haber una disposición que relaciona un aumento muy local de metabolismo con el momento dipolar de la descarga epiléptica intercrítica y una disminución más imprecisa y difusa del metabolismo con el volumen neuronal recluido para constituirlo. La implicación eléctrica contra-hemisférica también parecería estar relacionada con el hipometabolismo cercano al foco. Este tipo de análisis únicamente muestra una ligera tendencia que debe ser estudiada más profundamente en grupos menos heterogéneos.

Revisamos estas relaciones también en la literatura: MA Kim y colaboradores [137] estudian la relación entre el hipometabolismo temporal bilateral y los hallazgos en el EEG utilizando SPM. Aunque los autores consideren únicamente el número de DEI contadas en cada lado como un porcentaje del número total de descargas recogidas independientemente en las regiones temporales bilaterales para el estudio estadístico, encuentran que las DEI bilaterales ocurren significativamente más frecuentemente en los pacientes con hipometabolismo temporal bilateral y suponen que el hipometabolismo bitemporal debe reflejar la pronta y generalizada propagación de las descargas ictales debido a una disminución de los mecanismos inhibitorios en el lóbulo temporal contralateral o a la epileptogeneidad independiente bilateral.

La conexión entre metabolismo de la glucosa y electrofisiología no es exclusiva de la epilepsia, sino que también se observa en otras patologías como la demencia [70,194]. Por ejemplo Szelies B. y col. [194] observaron en pacientes con demencia vascular una relación inversa entre proporción de actividad delta y metabolismo de varias regiones, una correlación directa entre proporción de actividad alfa y metabolismo occipital y una correlación entre actividad theta frontal y  $CMR_{glc}$  talámico. También se han encontrado correlaciones en estudios de estimulación cognitiva y farmacológica [98]. En cuanto a los estudios en epilepsia se ha observado que la severidad del hipometabolismo en epilepsia temporal era significativamente correlacionada con la cantidad de actividad delta interictal, independientemente de los encuentros en la resonancia magnética [7]. En este caso por ejemplo, los autores realizan una correlación entre variables categóricas para evaluar la relación de la severidad del hipometabolismo con la presencia de enlentecimiento delta en la epilepsia del lóbulo temporal con una resonancia normal o con presencia de esclerosis, encontrando una correlación significativa en ambos casos. En concordancia con RC. Knowlton y col. [138], los autores confirman que la pérdida neuronal hipocampal no explica todos los aspectos del hipometabolismo temporal proponiendo que alteraciones sinápticas y reorganización de la red neuronal pueden causar este extenso hipometabolismo. Por otro lado, para estudiar la influencia de las espigas intercríticas en la imagen PET-FDG, SB Hong y colaboradores [116] realizaron un registro simultáneo EEG-PET en veintiún pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y midieron los índices de asimetría metabólica en varias regiones del lóbulo temporal y la diferencia derecha-izquierda en el número de espigas en los electrodos que proyectaban

en estas regiones. En general, encontraron una relación negativa (Spearman's  $\rho$ ) entre estas dos magnitudes, en especial en la región temporal anterior-lateral, concluyendo que el hipometabolismo debe reflejar no sólo un déficit funcional permanente sino también una disfunción cerebral regional transitoria relacionada con la ocurrencia de espigas. Otro trabajo es el realizado por el equipo italiano de G. Lucignani [153] donde se evalúa la relación entre las imágenes FDG-PET y los hallazgos del sEEG en epilepsia parcial fármaco resistente. Los autores evalúan la distribución Z-score obtenida al comparar para los pacientes los valores de regiones de interés circulares de las áreas en las que se proyectan los electrodos con el valor promedio de estos valores en sujetos normales. Posteriormente valoran el coeficiente de concordancia  $\kappa$  aplicado a las posibles combinaciones de encuentros del EEG (clasificándolos según normal, epiléptico, lesional o irritativo a partir de la definición de Munari y Bancaud) y el valor de Z obtenido anteriormente. Los resultados de este estudio muestran una pobre concordancia y sus creadores determinan que la utilización de glucosa no es un rasgo específico ni sensitivo de los patrones epileptogénico, irritativo o lesional del sEEG. A nuestro parecer, este estudio presenta dos déficit metodológicos que pueden enmascarar una relación más fuerte entre estos parámetros; el primero es el laxo criterio para la selección de proyecciones de los ROI circulares, y el segundo es el valor de corte para Z, porque las estimaciones utilizadas dan una distribución Z normal para más de la mitad de los pacientes siendo que la inspección visual localiza en el mismo hemisferio de la intervención a catorce de los dieciséis pacientes.

El índice de actividad metabólica cerebral determinado por la medida de la utilización regional de glucosa con FDG-PET es proporcional al grado de actividad neuronal [188]. Sin embargo, las descargas seguidas de ondas lentas son más propensas a provocar una deactivación, sugiriendo una inhibición neuronal como fenómeno subyacente. La implicación de estas áreas relacionadas con disparos de descargas generalizadas presenta evidencias de un efecto subclínico de éstas, suspendiendo temporalmente la función normal cerebral en el periodo intercrítico [139]. Además hay una buena correlación entre las zonas hipometabólicas y el foco electroencefalográfico en pacientes con un foco unilateral bien definido, en cambio anomalías difusas o cambiantes del EEG a menudo están asociadas con imágenes PET normales [2].

En nuestra aproximación de la relación entre la actividad electrofisiológica y la magnitud de la respuesta hemoestática de glucosa hemos buscado una relación lineal, pero no hemos incorporado entre estas magnitudes efectos no lineales que pudieran describir mejor su relación. A la vista de los resultados cabe ahora preguntarse si la extensión espacial del hipometabolismo o su intensidad responde incrementándose linealmente con la actividad sináptica. En algunos pacientes con displasia cortical se ha descrito la presencia de hipermetabolismo interictal en el foco consecuencia de una actividad epileptiforme continua registrada con electrocorticografía [81].

El número de neuronas que toman parte en una descarga epiléptica determina sólo parcialmente la amplitud del EEG; presumiblemente este mismo número de neuronas determinará la magnitud de la respuesta metabólica. No se espera una relación simple entre la señal del EEG y el número de neuronas implicadas, puesto que la sincronía temporal y espacial y la distribución cortical también son factores muy importantes, además deben existir diferentes mecanismos en la demanda metabólica para los diferentes tipos de actividad epiléptica.

Sin embargo, cuando consideramos estudios de fusión de tecnologías no debemos olvidar que esta yuxtaposición es incompleta. Cada medida experimental de la función cerebral es generalmente sensible a diferentes formas de fuentes de actividad y a diferentes escalas espaciales y temporales. La omisión de tal distinción puede exacerbar puntos de vista conflictivos acerca de la función cerebral que enfatizan o la integración global o la localización funcional [161]. Las espigas intercríticas producen un incremento focal del flujo sanguíneo cerebral y del metabolismo de la glucosa [28]. La actividad neuronal hipersincronizada está asociada con el incremento de la perfusión capilar en un área cortical localizada. Este volumen es significativamente más pequeño que la resolución disponible actualmente de las señales de PET y fMRI [15]. El extenso hipometabolismo intercrítico debe impedir la identificación de un foco epiléptico interictal hiperactivo más limitado a la zona irritativa junto con los efectos de volumen parcial resultantes de la limitada resolución espacial de las cámaras PET [206], además la corta duración de la descarga en comparación con la ventana temporal que recoge la señal PET imposibilita una relación directa entre las magnitudes y por tanto, las relaciones que hemos obtenido del momento dipolar y el volumen de la densidad con el metabolismo sólo pueden ser entendidas como reflejo, relación y consecuencia de la

actividad epiléptica intercrítica en global sobre el metabolismo, advirtiendo que puede que las espigas tengan un aumento de consumo en ese pequeño intervalo espaciotemporal que la resolución de la técnica no permite determinar.

El proceso de inhibición de circuitos adyacentes a uno activado es fundamental para permitir la transmisión de información en paralelo del SNC, y en el mismo participan células gliales, que les da la posibilidad de vigilar la actividad de cada circuito y acoplar un flujo y metabolismo adecuado espacio-temporalmente a dicha actividad. El aumento de la inhibición pudiera ser un mecanismo homeostático para suprimir las crisis y mantener el estado intercrítico, contribuyendo finalmente al extenso hipometabolismo intercrítico alrededor del foco epiléptico. Por otro lado, estos mismos mecanismos de inhibición pudieran ayudar a precipitar las crisis por promover la hipersincronización [78].

Estudios SPECT preictales en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal muestran regiones con un aumento del flujo sanguíneo cerebral previo al comienzo electroencefalográfico de la crisis [21]. En los estudios con electrodos intracraneales, los electrodos que son activados con el comienzo de las crisis suelen estar localizados más frecuentemente en los bordes de las zonas hipometabólicas más que dentro de esta zona o de regiones con metabolismo normal [131]. La utilización conjunta de la reconstrucción de la densidad de corriente EEG y la imagen FDG-PET puede confirmar si una zona hipometabólica es epiléptica y subsanar la dificultad de establecer una relación clara entre la alteración metabólica y la excitación y sincronización neuronal excesiva.

#### **5.2.6.- Capacidad localizadora y paridad de encuentros entre las técnicas y la intervención quirúrgica.**

En este trabajo hemos determinado la correspondencia de cada técnica con el “gold standard”, estableciendo éste como la zona epileptógena responsable de las crisis definida por el equipo multidisciplinar de la unidad de cirugía de la epilepsia en la evaluación pre-quirúrgica de cada paciente. En el 61% de los casos el foco ha sobrevenido junto a una lesión. El porcentaje de congruencia con el foco epiléptico

intervenido ha sido bastante similar para las tres pruebas evaluadas, apareciendo en este orden: RM, PET y EEG-DC.

La convergencia en la localización de las diferentes técnicas es fundamental para la determinación de ese posible foco y es un factor importantísimo en el éxito de la intervención. Para la concordancia entre las técnicas hemos empleado un índice Kappa [147], que indica el grado de acuerdo que existe por encima del esperado por azar obteniendo el mejor resultado para las técnicas PET y RM con un grado de acuerdo sustancial. Más moderada ha sido la afinidad de los resultados del EEG-DC y la RM.

Cabe destacar, del amplio abanico de condiciones y patologías analizadas, que los pacientes P3, P5, P8, P13, P16, P18, P21, P24, P27 y P37 son los que mejor se ha localizado su foco. Se ha demostrado que la comparación estadística de las imágenes de los pacientes con una base de sujetos control puede incrementar la sensibilidad y la especificidad de la técnica PET en la evaluación prequirúrgica.

La cirugía es una alternativa real en el tratamiento de algunas epilepsias fármaco resistentes, pero en algunas ocasiones es necesario previamente el estudio con técnicas invasivas para la localización del foco y estas pueden conllevar un riesgo. Una metodología multimodal como la aquí desarrollada puede ayudar e incluso evitar en algún caso la necesidad de estos estudios invasivos. Los análisis cuantitativos conjuntos del registro electroencefalográfico y de la imagen PET aportan un valor añadido a la eficacia técnica de estas dos pruebas. La posibilidad de obtener unos parámetros cuantificables mejora la eficacia en la exactitud diagnóstica, en especial en los casos de epilepsia multifocal. La capacidad diagnóstica también puede verse aumentada en tanto que los resultados de estos análisis son útiles para evitar el uso de electrodos semi-invasivos o mejorar la localización de implantación de estos en algunos casos.

Tras la intervención quirúrgica y el estudio anatomopatológico de muestras de resección se ha observado que las diferencias entre las regiones normales y alteradas reflejan una gran variedad de cambios en los circuitos corticales, donde algunas células mueren y otras sobreviven y desarrollan alteraciones funcionales y estructurales. Puesto que el valor pronóstico de los predictores potenciales de buena evolución tras intervención depende del intervalo temporal en el que la evaluación postquirúrgica es

realizada [126] y en nuestro caso tenemos una valoración a corto plazo, es difícil concluir de nuestros estudios que factores son determinantes en el curso de la enfermedad. Cabrá examinar en estudios futuros si la cantidad o presencia de hipermetabolismo en el hemisferio opuesto al foco puede establecerse como factor de buen pronóstico o como factor de localización contralateral.

### **5.3.- DISCUSIÓN GENERAL**

En este trabajo se ha dejado de lado, quizás ineludiblemente, el ímpetu taxonómico de clasificar los pacientes por diversidad de criterios que incluyen desde la esterotipia de las crisis epilépticas hasta la etiología de la epileptogénesis y únicamente se han distribuido los registros e imágenes de los pacientes según la localización lobular final del foco, concebida esta como entidad nosológica para los diferentes estudios. Se trataba ante todo de agrupar hallazgos interrelacionados con el objetivo de estudiar las posibles relaciones que conjuntan este proceso morboso, pues en su visión unitaria este semeja equivalente en todos los casos.

Hemos querido conocer, desde los diferentes enfoques que nos permiten las tres técnicas disponibles, algunas de las propiedades de este crisol que llamamos “Epilepsia”, sin olvidar que estas últimas están en si mismas limitadas por las primeras. Es importante realizar algunas reflexiones acerca de qué extraemos de cada una de ellas, en especial para interpretar de manera correcta y coherente nuestros resultados.

Por ejemplo, la actividad eléctrica interictal recogida a partir del electroencefalograma realizado a los pacientes en estado no ictal. Conocemos las limitaciones que supone estudiar la actividad eléctrica cerebral desde la superficie del cuero cabelludo, la pérdida y suavizado de gran parte de la señal, reduciéndose considerablemente la aparición de descargas en el registro continuo. Sobre este aspecto hemos apuntado algunas líneas para abordar el significado de la actividad de fondo cuestionando si esta actividad es únicamente ruido o si en la descomposición de la señal puede atribuirse una componente de actividad continua epileptiforme. También más adelante realizaremos algunas consideraciones de la reconstrucción de la densidad de corriente.

El análisis tiempo-frecuencial utilizando la Transformada Wavelet nos ha ayudado a separar y describir procesos funcionales secuenciales y/o solapados que se producen en la generación de la descarga epiléptica intercrítica. La descomposición espacio-temporal de la espiga tiene la ventaja de representar la información de la composición de la descarga de manera similar a las palabras en el lenguaje dando a conocer su sintaxis en cada patología.

El análisis de los resultados de esta primera parte del trabajo nos hacen pensar la descarga epiléptica interictal como un mecanismo que cooperativamente soporta la representación temporal de la epilepsia, y que debe consolidar vía redes de oscilaciones la plasticidad sináptica del proceso epiléptico.

La tomografía de emisión de positrones es una técnica poco invasiva que permite estudiar la actividad metabólica cerebral *in vivo*. Sus resoluciones espacial y temporal condicionan los aspectos que de esta actividad se pueden extraer. Un punto central en las imágenes de este tipo de tecnologías, en especial cuando se pretenden estudiar los casos comparándolos a un grupo control o cuando se pretenden extraer conclusiones de un grupo que cumplen una característica en común, es el proceso de normalización tanto espacial como en intensidad. La idiosincrasia de cada sujeto reflejada parcialmente en la imagen funcional, la gran variabilidad en el rango considerado normal para el metabolismo y las presunciones tomadas en el modelo lineal general del método aplicado han de tenerse en cuenta a la hora de valorar los resultados.

Considerando todo lo anterior podemos extraer de nuestros estudios algunas cualidades a nivel metabólico muy interesantes del proceso epiléptico. Comenzando por la frecuente presencia de hipometabolismo en las cercanías de la zona que genera las crisis, ampliamente documentado también en la literatura, la afección de algunos núcleos talámicos y de regiones distantes que participan activamente en ese proceso, sin conocer muy bien todavía cuál es su función en esa transición crítica –intercrítica, la atractiva respuesta de regiones localizadas contralateralmente al foco epiléptico y la implicación cerebral global en respuesta a esta alteración local. Esta disfunción debe ser el resultado directo del efecto destructivo de una lesión o debe ser mediada

funcionalmente, es decir, una transmisión neuronal anormal que debe afectar la función cerebral tanto localmente como a una distancia considerable del tejido epiléptico.

Cinco son los factores para la caracterización de las propiedades del metabolismo: localización, extensión, grado o intensidad, signo y naturaleza. Hemos observado que la localización (y por consiguiente la anatomía) es un factor determinante en la epilepsia, la situación del foco marca no sólo como será el metabolismo en esa región sino también como es la respuesta de otras áreas cerebrales conectadas de manera directa o no con él. Los siguientes dos factores están íntimamente relacionados sobre todo con la metodología aplicada en la que obtenemos una distribución continua con un nivel de significación. El signo del metabolismo, ya sea hipometabolismo o hipermetabolismo, siempre resultará de una comparación de sujetos o regiones. Y finalmente, de la naturaleza no hay que olvidar que el hipometabolismo es una disfunción presente que no necesariamente relata directamente epileptogénesis.

Hemos apuntado algunos estudios que relacionan el hipometabolismo con alteraciones anatómicas; no son pocos los autores que concluyen que la pérdida neuronal hipocampal y la diasquisis no pueden dar por sí sólo cuenta del hipometabolismo intercrítico regional de la epilepsia del lóbulo temporal [114, 85,198]. Nosotros estamos de acuerdo en que el hipometabolismo debe reflejar más el resultado de una alteración funcional no siendo el grado de hipometabolismo medido por FDG-PET paralelo a la severidad de una pérdida neuronal. Igualmente, algunos autores creen que el hipometabolismo detectado con FDG-PET debe estar causado por la disminución de las salidas eferentes o las entradas aferentes a través de mecanismos sinápticos de “disfacilitación” [191].

La demostración de las alteraciones focales del metabolismo cerebral con tomografía de emisión de positrones ha llegado a ser un método ampliamente utilizado para la identificación del foco epiléptico. Adicionalmente, algunos autores han investigado con animales de laboratorio como la actividad de las células gliales y neuronales se relaciona con alteraciones del metabolismo cerebral. La inducción aguda de actividad epiléptica en la corteza motora del cerebro de la rata incrementa el metabolismo en el foco y en el área homotópica contralateral, y disminuye el

metabolismo en el área somatosensorial ipsilateral. Incrementos y descensos de la captación de deoxiglucosa no están directamente correlacionados con excitaciones e inhibiciones; en su lugar, la captación de deoxiglucosa es identificada a la intensidad global de la actividad sináptica, y ambas, la fuerte excitación y la fuerte inhibición incrementaban el metabolismo. La reducción del metabolismo por debajo de los valores normales está asociada con actividad sináptica reducida y con una intensa hiperpolarización de las células. Los resultados muestran que en ausencia de anomalías estructurales, el hipometabolismo señala alteraciones funcionales que deben ser reversibles y remotas al foco epiléptico [38].

En pacientes con epilepsia del lóbulo temporal criptogénica no tratada farmacológicamente se ha encontrado un hipermetabolismo intercrítico bilateral. Entre las explicaciones a este patrón metabólico se ha sugerido que puede representar un estado patofisiológico de hiperactividad que predispone a la generación de descargas epilépticas o a su difusión, o por el contrario actuar como una red de circuitos inhibitorios activados para prevenir la difusión de las descargas epilépticas [88].

Estudios de la utilización local de glucosa en tejidos neuronales *in vivo* con el método de autoradiografía de la deoxiglucosa han demostrado que el metabolismo energético aumenta casi linealmente con el grado de la activación funcional, es decir la frecuencia de espigas, en las zonas de proyección terminal de los caminos activados. La activación metabólica no está por tanto directamente relacionada con la actividad funcional en si misma, sino con los procesos para recuperarse de esta actividad. Los efectos se encuentran principalmente en las zonas de proyección terminal de los caminos activados [189].

El artículo de E. Rubin y col. es uno de los pocos trabajos en los que la evaluación de la zona contralateral y su configuración metabólica recibe atención semejante a la zona epiléptica. Los autores, viendo la evidencia de algunos estudios neuropsicológicos en los que se observan “efectos distantes” al foco, se preguntan acerca de si la transmisión de una actividad anormal entre el foco y regiones receptoras pueda llegar a producir alteraciones en regiones distantes tales como la corteza frontal y o el lóbulo temporal contralateral. Se trata de uno de los primeros trabajos donde se compara mediante regiones de interés el metabolismo de un grupo de pacientes con

epilepsia del lóbulo temporal frente a un grupo control obteniendo tanto elevaciones como depresiones del metabolismo en los pacientes epilépticos. Las áreas de hipermetabolismo se presentan principalmente en la corteza temporal lateral contralateral y la región mesiobasal del lóbulo ipsilateral y contralateral. Sus resultados de acuerdo con T. Henry [113] y D. Leiderman [152] fortalecen la idea de la existencia de una alta correlación entre regiones cerebrales homólogas a través de conexiones comisurales que, en el caso del hipocampo-complejo amigdalino, P. Gloor [103] ya sugiere la comisura hipocampal dorsal como una avenida para la propagación de la actividad ictal (las descargas epilépticas y una variedad de influencias excitatorias e inhibitorias), desde la formación hipocampal epiléptica a la región homóloga contralateral. Los autores sugieren que tanto en el cerebro sano como en el epiléptico ambas regiones hipocampales equilibran la una a la otra la actividad eléctrica y metabólica.

Continuando con las posibles interpretaciones de estos hallazgos, otra posible explicación puede venir desde el estudio de la función de la memoria verbal en pacientes con epilepsia temporal mesial izquierda [177]. Los estudios realizados con fMRI aplicando una tarea de memoria verbal muestran una mayor activación (señal BOLD) en el giro parahipocampal derecho al comparar con controles sanos. La función de la memoria verbal en los pacientes con TLE mesial izquierda es conservada por el reclutamiento de un sistema paralelo en el hemisferio derecho consistente en una reorganización funcional de adaptación indicadora de un alto grado de plasticidad de las estructuras mediales del lóbulo temporal.

La respuesta BOLD (fMRI) a espigas interictales en epilepsia temporal ocurre en el ochenta y tres por ciento de los estudios, se presentan predominantemente en el lóbulo de las descargas y se manifiestan como activaciones (+) y desactivaciones (-). Las respuestas a menudo envuelven la corteza homóloga contralateral aún cuando la espiga es unilateral y son frecuentemente observadas en regiones extratemporales, sugiriendo que las espigas epilépticas pueden afectar la actividad neuronal distante a través de conexiones sinápticas [140].

En un estudio en el que se median los cambios metabólicos cerebrales a partir de FDG-PET durante un Test de amobarbital (Wada test) selectivo en el lóbulo

temporal anterior todos los pacientes mostraron una disminución de la captación de glucosa en las regiones temporolaterales contralaterales. La relativa generalización de los efectos ipsilaterales y contralaterales observados sugerían una deaferentación metabólica local y remota [133].

En cuanto al estudio de la asimetría metabólica con otras técnicas, como es el caso de la espectroscopía por resonancia magnética del protón, se ha detectado una disminución del N-acilaspartato (NAA) en el lóbulo contralateral en el 40-50% de los pacientes con probada epilepsia del lóbulo temporal mesial unilateral. También se ha observado una relación inversa en la región contralateral al foco epiléptico entre las asimetrías de la actividad eléctrica medida como número de espigas interictales en electrodos de foramen oval y del cociente NAA/Creatina, sugiriendo un proceso de epileptogénesis contralateral [165].

Y a lo que se refiere a la utilización de otros radiofármacos con PET, I. Merlet y col. [158] encuentran un aumento del diez por ciento en la afinidad con respecto al valor correspondiente a los controles para el antagonista ( $[^{18}\text{F}]\text{MPPF}$ ) de receptores  $5\text{HT}_{1\text{A}}$  en regiones contralaterales. Este incremento puede ser interpretado como un proceso de regulación en respuesta a la ocurrencia de descargas epilépticas, parte del cual puede contribuir a la modulación de la hiperexcitabilidad neuronal. La reducción del factor de afinidad en la región ipsilateral está correlacionada con la actividad epiléptica.

Por otro lado, técnicas muy recientes como la imagen por tensor de difusión (técnica de imagen que permite visualizar la arquitectura del tejido cerebral midiendo la magnitud -difusividad- y la direccionalidad -anisotropía- del desplazamiento molecular) en resonancia magnética están dando luz a una creciente evidencia ya señalada, tanto por datos electroclínicos como de neuroimagen, de que en la MTLE la zona epiléptica tiende a incorporar una gran red epiléptica de regiones corticales y subcorticales envueltas en la propagación ictal y o en el control de las crisis. Haciéndose eco de esta evidencia, L. Thivard y col. [200] por ejemplo, estudian los parámetros de difusividad media y anisotropía fraccional del cerebro completo de pacientes con MTLE para corroborar esta red epiléptica. Sus resultados muestran un incremento de la difusividad en el hipocampo ipsilateral y una disminución en el hipocampo no esclerótico, el

complejo amigdalino y el polo temporal contralaterales. Dentro de las posibles interpretaciones los autores nombran la disminución de la difusividad media que también ocurre en el periodo postictal interrelacionando fisiopatológicamente estas disfunciones. Por último, dentro de las alteraciones extratemporales los autores encuentran una disminución de la anisotropía fraccional en el cuerpo calloso interpretándola como la comprometida conectividad de la región epiléptica con ambos hemisferios cerebrales.

Con la densidad de corriente también queremos estudiar si los paroxismos intercríticos están generados por una red de estructuras corticales o por un área más focal para poder relacionar la zona irritativa con la zona de comienzo de las crisis. Con la integración multimodal intentamos responder a las preguntas de cuál es la extensión espacial de esta red en los diferentes tipos de epilepsia y cuál es la relación espacial entre esta red y otras anomalías estructurales o funcionales evaluadas a partir de RM o PET respectivamente. Un problema que cabe considerar es el uso de potenciales promediados, esta técnica asume literalmente una linealidad de primer orden en los datos, datos que representan por otro lado un sistema estocástico no lineal multivariante, de tal modo que tergiversamos el primer orden. Análogamente, esta suposición puede ser fragmentaria como la suposición de linealidad en el método de sustracción de las imágenes PET. Esta claro que las suposiciones de linealidad de las interacciones cerebrales, base de nuestra metodología, debe considerarse como una aproximación, especialmente cuando la aplicamos en estudios de grupo.

Hemos intentado correlacionar los hallazgos de dos técnicas que tienen muy distinta resolución espacio-temporal. La señal de la imagen PET-FDG es más una firma de la actividad/conectividad a largo alcance, no reflejando necesariamente los mecanismos y procesos que tienen lugar via interacciones electroquímicas columnares de la descarga epiléptica intercrítica. La actividad eléctrica intercrítica detectada en los grafoelementos del EEG sincronizada por unas pocas neuronas no debe producir alteraciones metabólicas directas detectables con una cámara PET, pero sí alteraciones indirectas funcionales reflejando los déficit funcionales relacionados con la conectividad funcional del área epiléptica primaria y su influencia disfuncional en estructuras relacionadas anatómicamente, pudiendo quedar dentro del área hipometabólica interictal regiones de heterogeneidad funcional metabólica.

En el trabajo de Chassoux y col. [49] el objetivo era comparar la topografía de las áreas hipometabólicas con los patrones electroclínicos y las trayectorias de propagación de las descargas ictales en epilepsia del lóbulo temporal mesial encontrando una buena concordancia entre ellos y concluyendo que el hipometabolismo intercrítico refleja las redes preferenciales involucradas en las descargas ictales (que para el caso de TLE mesial son descritas en el área cingular anterior, la corteza orbito-frontal y las áreas mesiobasales contralaterales); para su posible interpretación fisiológica los autores hacen referencia a un posible mecanismo común para la propagación de las descargas ictales y el hipometabolismo relacionando la disminución de la actividad sináptica inhibitoria y su correspondiente requerimiento energético [142]. Sus encuentros también son consistentes con la literatura referente a la relación entre el hipometabolismo y la duración de la epilepsia mostrando que descargas bitemporales independientes y una pronta propagación contralateral está asociada con hipometabolismo bilateral y una mayor duración de la epilepsia.

El haber encontrado una relación significativa entre características de la actividad eléctrica a partir de la densidad de corriente y el hipometabolismo refuerza la idea de que la alteración del metabolismo de la glucosa relacionada con la epilepsia es un resultado de una función anómala. Partiendo del hecho que un gran número de neuronas disparando rápidamente de modo desincronizado deben producir una pequeña amplitud en la señal EEG mientras pueden tener un alto metabolismo de glucosa o que un grupo similar de neuronas disparando muy lentamente pero con gran sincronía de eventos sinápticos, una orientación espacial favorable y con un metabolismo reducido darían como efecto una descarga en el EEG de gran amplitud, el método de conexión desarrollado, buscando la relación entre la asimetría eléctrica, el volumen y el momento dipolar de la densidad de corriente reconstruida con el hipometabolismo, parece una tecnología promisoría que permitirá en estudios subsiguientes con patologías más concretas y grupos mas homogéneos establecer estrechas relaciones entre los aspectos electrofisiológicos y metabólicos de esta manifestación epiléptica.

La combinación de técnicas, como la fusión de imagen y electrofisiología son centrales para progresar en la localización de regiones con desarrollo epiléptico, para mejorar la predicción de crisis y el tratamiento de personas con epilepsia. La integridad

de la relación de acoplamiento homeostático entre la función eléctrica neuronal y el metabolismo cerebral es importante para conocer la disfunción que se produce interictalmente en la epilepsia.

La resonancia magnética en la epilepsia presenta aproximadamente anomalías en el 99% de los pacientes y alteraciones bilaterales en el 54% [47]. El desarrollo de la plasticidad cerebral en asociación con lesiones cerebrales focales que desencadenan epilepsia depende de una variedad de factores que incluyen entre otras la edad de la persona en el momento de la lesión, el tamaño y topografía de la lesión, el estado de maduración del sistema cerebral, la integridad de las áreas cerebrales alrededor y contralaterales a la lesión, presencia y duración de la epilepsia y efectos de la medicación [53]. Una plasticidad cerebral inducida que debe resultar a la postre, en daño o protección. Las regiones cerebrales especializadas para el aprendizaje y la memoria son más propensas a las crisis [81]. La plasticidad cerebral normal y la neuropatología simplemente representan diferentes puntos de un continuo de mecanismos celulares que son inherentes al sistema nervioso central.

Puesto que la cirugía para el tratamiento de la epilepsia juvenil conlleva la mejora significativa de las funciones contralaterales [54], puede que el hipermetabolismo contralateral sea consecuencia del trabajo de apaciguar al foco y de realizar sus desatendidas funciones. Alteraciones en la zona contralateral también son observadas en la fase ictal y la hiperperfusión contralateral ictal permite definir el concepto de imagen espejo en relación con la noción del foco espejo [118]. La autoorganización es una propiedad de los sistemas dinámicos complejos que envuelven estados críticos, presentando la capacidad de producir fluctuaciones energéticas adaptables. Los mecanismos oscilatorios en la epilepsia deben llevar estas variaciones a límites extremos. La hipótesis de “círculo vicioso”, donde el quebrantamiento focal de la barrera hematoencefálica propicia daño neuronal y este a su vez causa una disfunción focal de la barrera, toma pie en los casos en los que esta autoreparación comienza a fallar. Por ejemplo, la evolución de la esclerosis del hipocampo envuelve no sólo pérdida neuronal sino también una reorganización sináptica, incluyendo el crecimiento de numerosas nuevas sinápsis aberrantes y la proliferación de células gliales reactivas [138].

En algún estudio ha sido posible realizar microdialisis de pacientes epilépticos incluyendo este método junto a los electrodos profundos de evaluación prequirúrgica. Midiendo los niveles extracelulares de glutamato, glutamina, y de los principales substratos de la glucosa y el lactato tanto en la corteza epiléptica como la no epiléptica y en el hipocampo en el período inter-ictal se encontró que el hipocampo epiléptico tenía altos niveles basales de glutamato, un bajo cociente glutamina/glutamato, altos niveles de lactato e indicación de una pobre utilización de glucosa. Por su parte, la corteza epiléptica tenía sólo marginalmente aumentados los niveles de glutamato. Los autores propusieron que la deficiencia energética intercristica del hipocampo epiléptico pudiera contribuir a la disminución de la recaptación de glutamato y del ciclo glutamato-glutamina, resultando en un incremento constante del glutamato extracelular, toxicidad glial y neuronal, incremento de la producción de lactato junto con una pobre utilización de glucosa y lactato, y finalmente empeoramiento del metabolismo energético [44].

En estudios de resonancia magnética con secuencias  $T_2$ , se ha observado que un incremento de esta señal en el hipocampo esta predominado por gliosis en el giro dentado, donde una alta proporción de células gliales muestran una actividad anormal [36]. La vulnerabilidad selectiva de regiones cerebrales para la epilepsia pone en juego los conceptos de integración y segregación funcional. El restablecimiento de la homeostasis toma prestadas vías que se consolidan por los mecanismos de plasticidad, a través de su repetida utilización.

En cuanto a la correspondencia fisiológica y tecnológica, un último apunte. Existe una abundante evidencia acerca del acoplamiento entre los potenciales eléctricos de las membranas neuronales y sus requerimientos energéticos [77], pero a pesar de que la técnica FDG-PET mida magnitudes promediadas en un período largo de tiempo que dificultan la correlación con características eléctricas breves, no se produce una redundancia de la información entre estas medidas de la función cerebral. La combinación de los estudios EEG y PET tiene el potencial de complementar el uno al otro, y en combinación pueden proporcionar más información acerca de la disfunción neuronal en la epilepsia. En este trabajo hemos desarrollado un conector que relaciona ambas propiedades. Igualmente, como los modelos animales/computacionales no imitan completamente las características de la epilepsia en humanos, es necesario que

se complementen con proyectos como el precursor de esta tesis, donde la combinación de información funcional y estructural junto con un análisis profundo, pueden mejorar la localización de las regiones epilépticas así como su diagnóstico y tratamiento, favoreciendo el conocimiento de la epilepsia y de sus crisis recurrentes [123].

Por último, no querría terminar esta tesis doctoral sin incluir algunas reflexiones que han ido conformándose en el proceso de la investigación acerca de la Epilepsia, de la utilidad de los resultados obtenidos o de los posibles proyectos futuros que podrían plantearse a raíz de este estudio.

Podemos decir que la epilepsia es más un síntoma que una patología. La epileptogénesis se puede entender como una cascada de sucesos biológicos dinámicos que alteran el balance entre excitación e inhibición de circuitos neuronales. Entender estos cambios progresivos es la clave para prevenir el comienzo de la epilepsia. Los mecanismos epileptiformes que se propongan tendrán que tener en cuenta todos los niveles de organización desde el molecular hasta el macroscópico y correlacionar e integrar aspectos tanto estructurales, como metabólicos o electrofisiológicos. Una dirección cardinal es determinar si estos cambios son causales, correlativos o consecuenciales (en detrimento o en compensación) sin olvidar los mecanismos de plasticidad que los acompañan.

Estos estudios han estado muy marcados por las limitaciones ya expuestas. La heterogeneidad de las patologías, la diversidad de localización del foco y el reducido número de pacientes han hecho difícil explotar el valor que encierra el uso combinado de las diferentes técnicas. Posiblemente, lo más importante de este trabajo sea la puesta a punto de una metodología para estudiar los casos de una manera proyectiva. La aplicación de este procedimiento a electrodos intracraneales en los que la mejor relación señal ruido posibilita una mejor reconstrucción, así como la utilización de diferentes secuencias de resonancia magnética junto a la tomografía de emisión de positrones permitirá desarrollar todo su potencial.

Los resultados aquí obtenidos, aunque no se han empleado en la valoración clínica de los pacientes por tratarse de un estudio retrospectivo si pueden servir para un mejor entendimiento diagnóstico y potencial tratamiento de otros pacientes con

epilepsia. Sus conclusiones pueden tener un valor práctico en la evaluación prequirúrgica de estos. El método desarrollado pueda servir para mejorar la eficacia y efectividad de la evaluación prequirúrgica y del tratamiento quirúrgico, y cabrá determinar si la aplicación de este método de integración multimodal de la información permite mejorar la reducción de crisis que aún se producen en algunos pacientes tras intervención o evitar reintervenciones. Además, entender el posible rol de la barrera hematoencefálica y del metabolismo en la epilepsia será valioso en el desarrollo de nuevos antiepilépticos para el control de las crisis.

Estudios que combinen el análisis del desarrollo temporal del metabolismo tanto en pacientes no intervenidos como en pacientes intervenidos permitirá determinar si el hipometabolismo es consecuencia de un déficit funcional permanente o es debido a una disfunción cerebral regional transitoria relacionada con las espigas intercríticas y o las crisis.

La valoración conjunta de los periodos intercrítico, precrítico, crítico y quiescente permitirá determinar si el aumento de espigas interictales suprimen o favorecen eventos ictales. Futuros estudios confirmando la conexión entre descargas interictales y la respuesta BOLD de estas mediante resonancia funcional junto con estudios de flujo, glucosa y de otros metabolitos y neurotransmisores mediante PET conseguirían una mejor interpretación clínica y fisiológica del periodo intercrítico.

A parte de los muchos estudios acerca de esta enfermedad que pueden realizarse con otros radiofármacos, con otras técnicas y enfoques, no queremos olvidar algunas futuras investigaciones que basándose en esta metodología multimodal integradora podrían realizarse: en primer lugar, aquellos análisis que sólo han sido posible cualitativamente o que no han sido viables por el reducido número de casos o la falta de imágenes. En segundo lugar y compatibles con los anteriores, nuevas aproximaciones que están surgiendo como la aplicación de modelos causales dinámicos no lineales a las marcas de ambas disfunciones fisiológicas local y remotamente. Es importante distinguir en el futuro aquellas perturbaciones que inducen directamente epilepsia de aquellas que producen un desarrollo aberrante con epilepsia como una consecuencia, estudiar como los deterioros funcionales de estas deformaciones de la conectividad talamocortical e intracortical son compensadas por la reorganización por plasticidad de

los circuitos neuronales y valorar si estas evoluciones están asociadas con cambios epileptogénicos en la excitabilidad de regiones corticales en donde las aferencias aberrantes se hacen sentir.

Para terminar, recordar que la epilepsia es una enfermedad crónica del SNC que afecta a una importante proporción de la población, y puede afectar gravemente el desarrollo psicosocial y la calidad de vida de los pacientes. El objetivo final de la intervención en los casos de epilepsia farmacorresistente es lograr una mejoría de la calidad de vida del paciente con la exéresis del foco que causa las crisis. El propósito de la evaluación prequirúrgica es identificar y localizar el foco epiléptico único como origen de las crisis, de forma que la intervención quirúrgica pueda ofrecer buenos resultados en el control de las crisis sin causar defectos neurológicos o cognitivos adicionales indeseables.

La epilepsia se convierte así en el puente entre lo celular y lo organicista, embrollando las complejas interrelaciones entre la función, la estructura y el metabolismo cerebral. Cambios en el consumo energético cerebral son convertidos directamente en cambios de las señales neuronales y viceversa y estos cambios del acoplamiento interregional deben estar inducidos por una patología neuronal específica. La excitación e inhibición de la actividad neuronal es un principio fundamental que gobierna la función cerebral a todos los niveles. Dependiendo de varios factores intrínsecos y extrínsecos, cambios en la excitabilidad de un área orquestan cambios en otras áreas.

El significado patofisiológico de la reducción del metabolismo en el tejido cerebral en la región epileptogénica observada con el uso de tomografía de emisión de positrones y fluorodeoxyglucosa durante el estado intercrítico y su correlación con la actividad epiléptica ictal e inter-ictal es una cuestión todavía no resuelta.

Lo único que podemos decir son fragmentos de cómo la epilepsia articula esas relaciones. En los procesos cerebrales hay algo irreducible a las leyes de la materia y de la energía. Este algo está determinado históricamente y estructurado como un nudo. Nuestra tarea consistirá en conocer el aparato que lo crea y que lo descifra, que sustenta la anatomía, el tiempo y la función, el lenguaje entre las neuronas.

## 6.- CONCLUSIONES

Las conclusiones que podemos extraer de este trabajo son:

1. Las frecuencias dominantes de la descarga epiléptica interictal están relacionadas con la naturaleza de la lesión epileptogénica y la posible incidencia de crisis. La duración de la descarga es mayor en presencia de lesiones y más breve en la esclerosis mesial, aunque de mayor intensidad. La actividad epiléptica focal forma parte de una extensa red neuronal que ejerce una rápida modulación reflejada en el mismo curso temporal de la descarga intercrítica.
2. La propagación frontal de la descarga intercrítica en las epilepsias temporales difiere según el foco este en el hemisferio derecho o izquierdo. Hay una mayor coherencia entre  $F_7-T_7$  en la epilepsia temporal izquierda en los casos de esclerosis mesial o lesión. La irradiación de la DEI en epilepsias frontales incluye los electrodos temporales y centroparietales.
3. La principal manifestación metabólica del foco epiléptico en fase intercrítica es la aparición de hipometabolismo. No se han encontrado correlaciones del área hipometabólica con los parámetros de la historia clínica. Es frecuente la presencia de hipermetabolismo contralateralmente al foco.
4. Las principales regiones afectadas de hipometabolismo en las epilepsias temporales son las áreas de Brodmann 20 y 21. Esta alteración se extiende a regiones frontales en las epilepsias del hemisferio izquierdo. Los casos estudiados en esta tesis de epilepsia temporal izquierda por esclerosis mesial están acompañados de hipometabolismo en algunos núcleos talámicos.
5. La distribución del metabolismo cerebral global está influida por la afectación local epiléptica. Se han encontrado unos patrones del metabolismo en la fase intercrítica, acordes con la localización lobular del foco que podrían implicar una alteración funcional inherente a la plasticidad cerebral.

**6.** La reconstrucción de fuentes del EEG intercrítico es una técnica de neuroimagen funcional no invasiva, útil y valiosa. La sensibilidad, la rapidez en su realización y el bajo coste de esta técnica avalan su uso en la práctica clínica puesto que mejora la localización del foco desde electrodos de superficie.

**7.** La reconstrucción de fuentes del EEG intercrítico en las epilepsias temporales posee una rápida propagación frontal y una localización más mesial que el hipometabolismo que refleja la PET.

**8.** Las relaciones establecidas entre los parámetros de la densidad de corriente y el metabolismo tienden a indicar un paralelismo entre el hipometabolismo y el volumen neuronal recluido por la descarga. Existe una más estrecha relación entre el momento dipolar y su posible requerimiento energético.

**9.** La paridad entre las técnicas utilizadas para el diagnóstico de la zona epileptógena reflejan un complejo entramado donde alteraciones estructurales, metabólicas y electrofisiológicas se relacionan parcialmente. El tamaño e intensidad de las áreas implicadas, los bordes y relaciones entre ellas indican que el foco podría estar constituido por un conjunto de regiones interrelacionadas que contribuyen a la inestabilidad neuronal.

**10.** Para finalizar, se podría describir la Epilepsia como un balance entre compensación, competición y afectación que modifica la intrínseca y dinámica organización funcional del cerebro.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Abbott NJ. *Astrocyte-endothelial interactions and blood-brain barrier permeability*. J Anat 2002; 200(6):629-638.
- [2] Abou-Khalil BW y col. *Positron emission tomography studies of cerebral glucose metabolism in chronic partial epilepsy*. Ann Neurol 1987; 22(4):480-486.
- [3] Ackermann RF y col. *Increased glucose metabolism during long-duration recurrent inhibition of hippocampal pyramidal cells*. J Neurosci 1984; 4(1):251-264.
- [4] Adeli H y col. *Analysis of EEG records in an epileptic patient using wavelet transform*. J Neurosci Methods 2003; 123(1):69-87.
- [5] Aghakhani Y y col. *Cortical and thalamic fMRI responses in partial epilepsy with focal and bilateral synchronous spikes*. Clinical Neurophysiology 2006; 117:177-191.
- [6] Alarcon G y col. *Intracerebral propagation of interictal activity in partial epilepsy: implications for source localisation*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57(4):435-449.
- [7] Altay EE y col. *Correlation of severity of FDG-PET hypometabolism and interictal regional delta slowing in temporal lobe epilepsy*. Epilepsia 2005; 46(4):573-576.
- [8] American Electroencephalographic Society. *Guidelines for standard electrode positions nomenclature*. J. Clin. Neurophysiol. 1991; 3, 38-42.
- [9] Andrews RJ. *Transhemispheric diaschisis. A review and comment*. Stroke 1991; 22(7): 943-949.
- [10] Arabadzisz D y col. *Epileptogenesis and chronic seizures in a mouse model of temporal lobe epilepsy are associated with distinct EEG patterns and selective neurochemical alterations in the contralateral hippocampus*. Experimental Neurology 2005; 194: 76-90.
- [11] Arnold S y col. *Topography of interictal glucose hypometabolism in unilateral mesiotemporal epilepsy*. Neurology 1996; 46(5):1422-1430.
- [12] Aston JA y col. *Positron emission tomography partial volume correction: estimation and algorithms*. J Cereb Blood Flow Metab 2002; 22(8):1019-1034.
- [13] Aubert A y col. *A model of the coupling between brain electrical activity, metabolism, and hemodynamics: application to the interpretation of functional neuroimaging*. Neuroimage 2002; 17(3):1162-1181.
- [14] Azari NP y col. *Reorganized cerebral metabolic interactions in temporal lobe epilepsy*. Neuropsychologia 1999; 37(6):625-636.
- [15] Babiloni F y col. *Solving the neuroimaging puzzle: the multimodal integration of neuroelectromagnetic and functional magnetic resonance recordings*. Suppl Clin Neurophysiol 2004; 57:450-457.
- [16] Barbara E y col. *The Use of 2-Deoxy-2-[18F]Fluoro-D-Glucose (FDG-PET) Positron Emission Tomography in the Routine Diagnosis of Epilepsy*. Molecular Imaging and Biology 2002; 4(3): 245-252.
- [17] Baron JC y col. *Thalamocortical diaschisis: positron emission tomography in humans*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992; 55(10):935-942.
- [18] Barros LF y col. *Why glucose transport in the brain matters for PET*. TRENDS Neurosci 2005; 28(3):117-119.
- [19] Battiston JJ y col. *Statistical mapping of scalp-recorded ictal EEG records using wavelet analysis*. Epilepsia 2003; 44(5):664-72.
- [20] Baumgartner C y col. *Propagation of interictal epileptic activity in temporal lobe epilepsy*. Neurology 1995; 45(1):118-122.
- [21] Baumgartner C y col. *Preictal SPECT in temporal lobe epilepsy: regional cerebral blood flow is increased prior to electroencephalography-seizure onset*. J Nucl Med 1998; 39(6):978-982.
- [22] Benar CG y col. *The BOLD response to interictal epileptiform discharges*. Neuroimage 2002; 17(3):1182-1192.
- [23] Benedek K y col. *Metabolic changes of subcortical structures in intractable focal epilepsy*. Epilepsia 2004; 45(9):1100-1105.
- [24] Benedek K y col. *Longitudinal changes in cortical glucose hypometabolism in children with intractable epilepsy*. J Child Neurol 2006 Jan; 21(1):26-31.
- [25] Bernasconi A y col. *EEG background delta activity in temporal lobe epilepsy: correlation with volumetric and spectroscopic imaging*. Epilepsia 1999; 40(11):1580-1586.
- [26] Bernasconi N y col. *Mesial temporal damage in temporal lobe epilepsy: a volumetric MRI study of the hippocampus, amygdala and parahippocampal region*. Brain 2005; 126(Pt 2):462-469.

- [27] Bernasconi N y col. *Whole-brain voxel-based statistical analysis of gray matter and white matter in temporal lobe epilepsy*. Neuroimage 2004; 23(2):717-723.
- [28] Bittar RG y col. *Interictal spikes increase cerebral glucose metabolism and blood flow: a PET study*. Epilepsia 1999; 40(2):170-178.
- [29] Blumenfeld H y col. *Positive and negative network correlations in temporal lobe epilepsy*. Cereb Cortex 2004; 14(8):892-902.
- [30] Bonilha L y col. *Voxel-based morphometry of the thalamus in patients with refractory medial temporal lobe epilepsy*. Neuroimage 2005; 25(3):1016-1021.
- [31] Bosnyakova D y col. *Time-frequency analysis of spike-wave discharges using a modified wavelet transform*. Journal of Neuroscience Methods 2006; 154: 80-88.
- [32] Bouilleret V y col. *Mapping of the progressive metabolic changes occurring during the development of hippocampal sclerosis in a model of mesial temporal lobe epilepsy*. Brain Res 2000; 852(2):255-262.
- [33] Breier JI y col. *Effects of duration of epilepsy on the uncoupling of metabolism and blood flow in complex partial seizures*. Neurology 1997; 48(4):1047-1053.
- [34] Briellmann RS y col. *Seizure-associated hippocampal volume loss: a longitudinal magnetic resonance study of temporal lobe epilepsy*. Ann Neurol 2002; 51(5):641-644.
- [35] Briellmann RS y col. *Structural abnormalities remote from the seizure focus: a study using T2 relaxometry at 3 T*. Neurology 2004; 63(12):2303-2308.
- [36] Briellmann RS y col. *Hippocampal pathology in refractory temporal lobe epilepsy: T2-weighted signal change reflects dentate gliosis*. Neurology 2002; 58(2):265-271.
- [37] Bruehl C y col. *Regional hypometabolism in an acute model of focal epileptic activity in the rat*. Eur J Neurosci 1995; 7(2):192-197.
- [38] Bruehl C y col. *Cellular activity underlying altered brain metabolism during focal epileptic activity*. Ann Neurol 1995; 38(3):414-420.
- [39] Bruehl C y col. *Uncoupling of blood flow and metabolism in focal epilepsy*. Epilepsia 1998; 39(12):1235-1242.
- [40] Buchert R y col. *Adjusted scaling of FDG positron emission tomography images for statistical evaluation in patients with suspected Alzheimer's disease*. J Neuroimaging 2005; 15:348-355.
- [41] Burdette DE y col. *Temporal lobe central benzodiazepine binding in unilateral mesial temporal lobe epilepsy*. Neurology 1995; 45(5):934-941.
- [42] Buzsaki G y col. *Neuronal oscillations in cortical networks*. Science 2004; 304(5679):1926-1929.
- [43] Cascino GD y col. *Magnetic resonance imaging-based volume studies in temporal lobe epilepsy: pathological correlations*. Ann Neurol 1991; 30:31-36.
- [44] Cavus I y col. *Extracellular metabolites in the cortex and hippocampus of epileptic patients*. Ann Neurol 2005; 57(2):226-235.
- [45] Casse R y col. *Positron emission tomography and epilepsy*. Mol Imaging Biol 2002; 4(5):338-351.
- [46] Cendes F y col. *Normalization of neuronal metabolic dysfunction aftersurgery for temporal lobe epilepsy. Evidence from proton MR spectroscopic imaging*. Neurology 1997; 49(6):1525-1533.
- [47] Cendes F y col. *Proton magnetic resonance spectroscopic imaging and magnetic resonance imaging volumetry in the lateralization of temporal lobe epilepsy: a series of 100 patients*. Ann Neurol 1997; 42(5):737-746.
- [48] Chabardes S y col. *The temporopolar cortex plays a pivotal role in temporal lobe seizures*. Brain 2005; 128(8):1818-1831.
- [49] Chassoux F y col. *Metabolic changes and electro-clinical patterns in mesio-temporal lobe epilepsy: a correlative study*. Brain 2004; 127(Pt 1):164-174.
- [50] Chatton JY y col. *GABA uptake into astrocytes is not associated with significant metabolic cost: implications for brain imaging of inhibitory transmission*. Proc Natl Acad Sci U S A 2003; 100(21):12456-12461.
- [51] Chavez M y col. *Spatio-temporal dynamics prior to neocortical seizures: amplitude versus phase couplings*. IEEE Trans Biomed Eng 2003; 50(5):571-583.
- [52] Choi JY y col. *Extratemporal hypometabolism on FDG PET in temporal lobe epilepsy as a predictor of seizure outcome after temporal lobectomy*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; 30(4):581-587.
- [53] Chugani HT y col. *Functional brain reorganization in children*. Brain Dev 1996; 18(5):347-356.
- [54] Clusmann H y col. *Analysis of different types of resection for pediatric patients with temporal lobe epilepsy*. Neurosurgery 2004; 54(4):847-859.
- [55] Cohen I y col. *On the origin of interictal activity in human temporal lobe epilepsy in vitro*. Science 2002; 298(5597):1418-1421.

- [56] Cornford EM y col. *Dynamic [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and hypometabolic zones in seizures: reduced capillary influx*. *Ann Neurol* 1998; 43(6):801-808.
- [57] Cornford EM y col. *The human brain GLUT1 glucose transporter: ultrastructural localization to the blood-brain barrier endothelia*. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994; 14(1):106-112.
- [58] Cornford EM y col. *Interictal seizure resections show two configurations of endothelial Glut1 glucose transporter in the human blood-brain barrier*. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; 18(1):26-42.
- [59] Cornford EM y col. *Acute upregulation of blood-brain barrier glucosa transporter activity in seizures*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279(3):1346-1354.
- [60] Cuffin BN. *Effects of modeling errors and EEG measurement montage on source localization accuracy*. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18(1):37-44.
- [61] Daubechies I. *Ten Lectures on Wavelets*, CBMS-NSF Regional Conference Series in Applied Mathematics. 1992, vol. 61, SIAM, Philadelphia, PA.
- [62] De Curtis M y col. *Interictal spikes in focal epileptogenesis*. *Prog Neurobiol* 2001; 63(5):541-567.
- [63] De Graaf RA y col. *Differentiation of glucose transport in human brain gray and white matter*. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001; 21(5):483-492.
- [64] de Jongh A y col. *The influence of brain tumor treatment on pathological delta activity in MEG*. *Neuroimage* 2003; 20(4):2291-2301.
- [65] De Carli C y col. *Extratemporal atrophy in patients with complex partial seizures of left temporal origin*. *Ann Neurol* 1998; 43(1):41-45.
- [66] Di Gennaro G y col. *Localizing significance of temporal intermittent rhythmic delta activity (TIRDA) in drug-resistant focal epilepsy*. *Clin Neurophysiol* 2003; 114(1):70-78.
- [67] Diehl B y col. *Neocortical temporal FDG-PET hypometabolism correlates with temporal lobe atrophy in hippocampal sclerosis associated with microscopic cortical dysplasia*. *Epilepsia* 2003; 44(4):559-564.
- [68] Diehl B y col. *Temporal lobe volumes in patients with hippocampal sclerosis with or without cortical dysplasia*. *Neurology* 2004; 62(10):1729-1735.
- [69] Diehl B y col. *Fluid-attenuated inversion recovery: correlations of hippocampal cell densities with signal abnormalities*. *Neurology* 2001; 57(6):1029-1032.
- [70] Dierks T y col. *Spatial pattern of cerebral glucosa metabolism (PET) correlates with localization of intracerebral EEG-generators in Alzheimer's disease*. *Clin Neurophysiol* 2000; 111(10):1817-1824.
- [71] Dorn T y col. *Refractory periods following interictal spikes in acute experimentally induced epileptic foci*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 94(1):80-85.
- [72] Duncan R y col. *Interictal temporal hypoperfusion is related to early-onset temporal lobe epilepsy*. *Epilepsia* 1996; 37(2):134-140.
- [73] Duncan R. *Epilepsy, cerebral blood flow, and cerebral metabolic rate*. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1992; 4(2):105-121.
- [74] Dupont S y col. *Temporal pole hypometabolism may be linked to a reduction of grey matter in temporal lobe epilepsy*. *Neuroreport* 2002; 13(18):2537-2541.
- [75] During MJ y col. *Direct measurement of extracellular lactate in the human hippocampus during spontaneous seizures*. *J Neurochem* 1994; 62(6):2356-2361.
- [76] Ebersole JS y col. *Current Practice of Clinical Electroencephalography*. 2002. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 3ª Edición.
- [77] Engel J Jr y col. *Interictal cerebral glucose metabolism in partial epilepsy and its relation to EEG changes*. *Ann Neurol* 1982; 12(6):510-517.
- [78] Engel J Jr y col. *Presurgical evaluation for partial epilepsy: relative contributions of chronic depth-electrode recordings versus FDG-PET and scalp-sphenoidal ictal EEG*. *Neurology* 1990; 40(11):1670-1677.
- [79] Engel J Jr. *Intracerebral recordings: organization of the human epileptogenic region*. *J Clin Neurophysiol* 1993; 10(1):90-98.
- [80] Engel J Jr. *Update on surgical treatment of the epilepsies*. *Neurology* 1993; 43:1612-1617.
- [81] Engel J Jr y col. *Brain Plasticity and Epilepsy*. *Internacional Review of Neurology* Vol. 45. Academia Press 2001.
- [82] Fabó D y col. *Properties of in vivo interictal spike generation in the human subiculum*. *Brain* 2007 Dec 14.
- [83] Fernandez-Bouzas A y col. *Sources of abnormal EEG activity in the presence of brain lesions*. *Clin Electroencephalogr* 1999; 30(2):46-52.
- [84] Fink GR y col. *Temporal lobe epilepsy: evidence for interictal uncoupling of blood flow and glucose metabolism in temporomesial structures*. *J Neurol Sci* 1996; 137:28-34.

- [85] Foldvary N y col. *Correlation of hippocampal neuronal density and FDG-PET in mesial temporal lobe epilepsy*. *Epilepsia* 1999; 40(1):26-29.
- [86] Fox MD y col. *The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks*. *The National Academy of Sciences of the USA, PNAS* 2005; 102(27):9673-9678.
- [87] Frackowiack RSJ y col. *Human Brain Function*. 1997. Academic Press, San Diego.
- [88] Franceschi M y col. *Increased interictal cerebral glucose metabolism in a cortical-subcortical network in drug naive patients with cryptogenic temporal lobe epilepsy*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59(4):427-431.
- [89] Friston KJ y col. *Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change*. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 11(4):690-699.
- [90] Friston KJ y col. *Detecting activations in PET and fMRI: levels of inference and power*. *Neuroimage* 1996; 4(3 Pt 1):223-235.
- [91] Furió MC. *Estudio de la actividad epileptiforme interictal con electroencefalografía y la transformada wavelet*. Diploma de Estudios Avanzados. Julio 2004.
- [92] Gadian DG y col. *1H magnetic resonance spectroscopy in the investigation of intractable epilepsy*. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1994; 152:116-21.
- [93] Gaillard WD y col. *FDG-PET and volumetric MRI in the evaluation of patients with partial epilepsy*. *Neurology* 1995; 45(1):123-126.
- [94] Gaillard WD y col. *Interictal metabolism and blood flow are uncoupled in temporal lobe cortex of patients with complex partial epilepsy*. *Neurology* 1995; 45(10):1841-1847.
- [95] Gaillard WD y col. *Low incidence of abnormal (18)FDG-PET in children with new-onset partial epilepsy: a prospective study*. *Neurology* 2002; 58(5):717-722.
- [96] Gaillard WD y col. *Effect of valproate on cerebral metabolism and blood flow: an 18F-2-deoxyglucose and 15O water positron emission tomography study*. *Epilepsia* 1996; 37(6):515-521.
- [97] Gambardella A y col. *Focal Intermittent Delta Activity in Patients with Mesiotemporal Atrophy: A Reliable Marker of the Epileptogenic Focus*. *Epilepsia* 1995; 36(2):122-129.
- [98] Gamma A y col. *Comparison of simultaneously recorded [H2(15)O]-PET and LORETA during cognitive and pharmacological activation*. *Hum Brain Mapp* 2004; 22(2):83-96.
- [99] Geyer JD y col. *Significance of interictal temporal lobe delta activity for localization of the primary epileptogenic region*. *Neurology* 2005; 52(1):202-205.
- [100] Gil-Nagel A y col. *Manual de electroencefalografía*. 2001. McGraw-Hill. 1ª Edición.
- [101] Giovacchini G y col. *5-HT1A Receptors Are Reduced in Temporal Lobe Epilepsy After Partial-Volume Correction*. *J Nucl Med* 2005; 46(7):1128-1135.
- [102] Gisbert JD y col. *Cuantificación en estudios PET: Métodos y aplicaciones*. *Rev R Acad Cienc Exact Fis Nat* 2002; 96 (1-2):13-27.
- [103] Gloor P y col. *The human dorsal hippocampal commissure*. *Brain* 1993; 116:1249-1273.
- [104] Greenblatt RE y col. *Local Linear Estimators for the Bioelectromagnetic Inverse Problem*. *IEEE T Signal Processing* 2005; 53: 3403-3412.
- [105] Grossman, A. y col. *Decomposition of Hardy Functions into Square Integrable Wavelets of Constant Shape*. *SIAM Journal of Mathematical Analysis*. 1984; 15(4):723-736.
- [106] Hajek M y col. *Preoperative and postoperative glucose consumption in mesiobasal and lateral temporal lobe epilepsy*. *Neurology* 1994; 44(11):2125-2132.
- [107] Hallez H y col. *Review on solving the forward problem in EEG source analysis*. *J Neuroeng Rehabil*. 2007 Nov 30; 4(1):46.
- [108] Handforth A y col. *Markedly increased mesiotemporal lobe metabolism in a case with PLEDs: further evidence that PLEDs are a manifestation of partial status epilepticus*. *Epilepsia* 1994; 35(4):876-881.
- [109] Handforth A y col. *Interictal spiking increases 2-deoxy[14C]glucose uptake and c-fos-like reactivity*. *Ann Neurol* 1994; 35(6):724-731.
- [110] Heiss WD y col. *Regional kinetic constants and cerebral metabolic rate for glucose in normal human volunteers determined by dynamic positron emission tomography of [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose*. *J Cereb Blood Flow Metab* 1984; 4(2):212-223.
- [111] Heiss WD y col. *Brain receptor imaging*. *J Nucl Med*. 2006 Feb; 47(2):302-12.
- [112] Helmstaedter C y col. *Depressed mood and memory impairment in temporal lobe epilepsy as a function of focus lateralization and localization*. *Epilepsy & Behavior* 2004; 5:696-701.
- [113] Henry T y col. *Quantifying interictal metabolic activity in human temporal lobe epilepsy*. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990; 10:748-757.
- [114] Henry TR y col. *Hippocampal neuronal loss and regional hypometabolism in temporal lobe epilepsy*. *Ann Neurol* 1994; 36(6):925-927.

- [115] Hirase H y col. *Capillary level imaging of local cerebral blood flow in bicuculline-induced epileptic foci*. Neuroscience 2004; 128(1):209-216.
- [116] Hong SB y col. *Hypometabolism and interictal spikes during positron emission tomography scanning in temporal lobe epilepsy*. Eur Neurol 2002; 48(2):65-70.
- [117] Horwitz B y col. *How Can EEG/MEG and fMRI/PET Data Be Combined?* Humn Brain Mapping 2002; 17:1-3.
- [118] Huberfeld G y col. *Ictal Brain Hyperperfusion Contralateral to Seizure Onset: The SPECT Mirror Image*. Epilepsia 2006; 47(1):123-33.
- [119] Hughlings-Jackson J. In *The Selected Writings of John Hughlings Jackson*, vol 2. Edited by Taylor J. New York, Basic Books, 1958, pp 45–75.
- [120] Huppertz H –J y col. *Cortical current reconstruction of interictal epileptiform activity in temporal lobe epilepsy*. Clinical Neurophysiology 2001; 112: 1761-1772.
- [121] Huppertz H –J y col. *Localization of Interictal Delta and Epileptiform EEG Activity Associated with Focal Epileptogenic Brain Lesions*. Neuroimage 2001; 13:15-28.
- [122] Internacional League Against Epilepsy. *Epilepsy 2003 From Synapse to Society. A Practical Guide to Epilepsy*. 9<sup>th</sup> Epilepsy Teaching Weekend, 2003. St Anne’s College, Oxford.
- [123] Jacobs MP y col. *Future directions for epilepsy research*. Neurology 2001; 57:1536-1542.
- [124] Janigro D. *Blood-brain barrier, ion homeostasis and epilepsy: possible implications towards the understanding of ketogenic diet mechanisms*. Epilepsy Research 1999; 37: 223-232.
- [125] Janszky J y col. *Spatiotemporal relationship between seizure activity and interictal spikes in temporal lobe epilepsy*. Epilepsy Research 2001; 47:179-188.
- [126] Janszky J y col. *Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: predictors for long-term surgical outcome*. Brain 2005; 128(2):395-404.
- [127] John ER. *Regulation of eeg activity*. Brain Research Reviews 2002; 39; 1-28.
- [128] Jokeit H y col. *Prefrontal asymmetric interictal glucose hypometabolism and cognitive impairment in patients with temporal lobe epilepsy*. Brain 1997, 120:2283-2294.
- [129] Jokeit H y col. *Bilateral reductions of hippocampal volume, glucose metabolism, and Wada hemispheric memory performance are related to the duration of mesial temporal lobe epilepsy*. J Neurol 1999; 246:926-33.
- [130] Joo EY y col. *Postoperative alterations of cerebral glucose metabolism in mesial temporal lobe epilepsy*. Brain 2005; 128(8):1802-1810.
- [131] Juhasz C y col. *Is epileptogenic cortex truly hypometabolic on interictal positron emission tomography?* Ann Neurol 2000; 48(1):88-96.
- [132] Juhasz C y col. *Glucose and [11C]flumazenil positron emission tomography abnormalities of thalamic nuclei in temporal lobe epilepsy*. Neurology 1999; 53(9):2037-2045.
- [133] Khan N y col. *Cerebral metabolic changes (18F-FDG PET) during selective anterior temporal lobe amobarbital test*. Eur Neurol 1997; 38(4):268-275.
- [134] Khan N y col. *Thalamic glucosa metabolism in temporal lobe epilepsy measured with 18F-FDG positron emision tomography PET*. Epilepsy Research 1997; 28: 233-243.
- [135] Kilner JM y col. *Hemodynamic correlates of EEG: A heuristic*. Neuroimage 2005; Oct 15;28(1):280-6.
- [136] Kim YK y col. *Differential features of metabolic abnormalities between medial and lateral temporal lobe epilepsy: quantitative analysis of (18)F-FDG PET using SPM*. J Nucl Med 2003; 44(7):1006-1012.
- [137] Kim MA y col. *Relationship between bilateral temporal hypometabolism and EEG findings for mesialtemporal lobe epilepsy: Análisis of [18F]FDG PET using SPM*. Seizure. 2006 Jan;15(1):56-63.
- [138] Knowlton RC y col. *In vivo hippocampal metabolic dysfunction in human temporal lobe epilepsy*. Arch Neurol 2002; 59(12):1882-1886.
- [139] Kobayashi E y col. *Negative BOLD responses to epileptic spikes*. Hum Brain Mapp 2005.
- [140] Kobayashi E y col. *Temporal and extratemporal BOLD responses to temporal lobe interictal spikes*. Epilepsia 2006 Feb;47(2):343-54.
- [141] Koepp MJ y col. *Imaging structure and function in refractory focal epilepsy*. Lancet Neurol 2005; 4: 42-53.
- [142] Koutroumanidis M y col. *Interictal regional show activity in temporal lobe epilepsy correlates with lateral temporal hypometabolism as imaged with 18FDG PET: neurophysiological and metabolic implications*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 65(2):170-176.
- [143] Koutroumanidis M y col. *Significance of interictal bilateral temporal hypometabolism in temporal lobe epilepsy*. Neurology 2000; 54(9):1811-1821.
- [144] Koutroumanidis M y col. *Interictal temporal delta activity in temporal lobe epilepsy: correlations with pathology and outcome*. Epilepsia 2004; 45(11):1351-1367.

- [145] Kuhl DE y col. *Epileptic patterns of local cerebral metabolism and perfusion in man: investigation by emission computed tomography of 18F-fluorodeoxyglucose and 13N-ammonia*. Trans Am Neurol Assoc 1978; 103:52-53.
- [146] Laming PR y col. *Neuronal-glia interactions and behaviour*. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 2000; 24:295-340.
- [147] Landis JR y col. *The measurement of observer agreement for categorical data*. Biometrics 1977; 33:159-174.
- [148] Lantz G y col. *Extracranial localization of intracranial interictal epileptiform activity using LORETA*. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 1997; 102:414-422.
- [149] Lantz G y col. *Propagation of interictal epileptiform activity can lead to erroneous source localizations: a 128-channel EEG mapping study*. J Clin Neurophysiol 2003; 20(5):311-319.
- [150] Latka M y col. *Wavelet analysis of epileptic spikes*. Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys 2003; 67(5):052902.
- [151] Lavy S. y col. *Interictal regional cerebral blood flow in patients with partial seizures*. Neurology 1976; 26:418-422.
- [152] Leiderman D y col. *The dynamics of metabolic change following seizures as measured by positron emission tomography with fluorodeoxyglucose F18*. Arch Neurol 1994; 5: 932-936.
- [153] Lucignani G y col. *Double-blind stereo EEG and FDG PET study in severe partial epilepsies: are the electric and metabolic findings related?* European Journal of Nuclear Medicine 1996; 23(11): 1498-1507.
- [154] Magistretti PJ y col. *Cellular mechanisms of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1999; 354(1387):1155-1163.
- [155] Matheja P y col. *Temporal hypometabolism at the onset of cryptogenic temporal lobe epilepsy*. Eur J Nucl Med 2001; 28(5):625-632.
- [156] Mauguière F y col. *The role of PET in presurgical assessment of partial epilepsies*. Epileptic Disorders 2004; 6:193-215.
- [157] Merlet I y col. *Source propagation of interictal spikes in temporal lobe epilepsy. Correlations between spike dipole modelling and [18F]fluorodeoxyglucose PET data*. Brain 1996; 119(2):377-392.
- [158] Merlet I y col. *Statistical parametric mapping of 5-HT1A receptor binding in temporal lobe epilepsy with hippocampal onset on intracranial EEG*. Neuroimage 2004; 22(2):886-896.
- [159] Mizuno-Matsumoto Y y col. *Occurrences of electroencephalographic (EEG) patterns that resemble epileptiform discharges in background EEG in epileptic patients*. Int J Neurosci. 1997 Sep;91(1-2):69-84.
- [160] Niimura K y col. *Cerebellar reorganization following cortical injury in humans: effects of lesion size and age*. Neurology 1999; 52(4):792-797.
- [161] Nuñez PL y col. *On the relationship of synaptic activity to macroscopic measurements: does co-registration of EEG with fMRI make sense?* Brain Topogr 2000; 13(2):79-96.
- [162] O'Brien TJ y col. *Temporal lobe epilepsy caused by mesial temporal sclerosis and temporal neocortical lesions. A clinical and electroencephalographic study of 46 pathologically proven cases*. Brain 1996; 119(6):2133-2141.
- [163] Oakes TR y col. *Functional coupling of simultaneous electrical and metabolic activity in the human brain*. Hum Brain Mapp 2004; 21(4):257-270.
- [164] Palmero-Soler E y col. *swLORETA: a novel approach to robust source localization and synchronization tomography*. Phys. Med. Biol. 2007; 52: 1783–1800.
- [165] Park SA y col. *Interictal Epileptiform Discharges Relate to <sup>1</sup>H-MRS- detected Metabolic Abnormalities in Mesial Temporal Lobe Epilepsy*. Epilepsia 2002; 43 (11):1385-1389.
- [166] Pascual-Marqui RD y col. *Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain*. Internacional Journal of Psychophysiology 1994; 18:49-65.
- [167] Pascual-Marqui RD. *Standardized low resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): Technical details*. Methods Findings in Experimental Clinical Pharmacology 2002; 24D: 5-12.
- [168] Pellerin L y col. *Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization*. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91:10625-9.
- [169] Peñuelas I. *Fundamentos metabólicos de la aplicación de los radiofármacos PET*. Rev. R. Acad. Cienc. Exact. Fis. Nat. 2002; 96 (1-2): 59-79.
- [170] Pfund Z y col. *Evidence for coupling between glucosa metabolism and glutamate cycling using FDG PET and 1H magnetic resonance spectroscopy in patients with epilepsy*. J Cereb Blood Flor Metab 2000; 20(5):871-878.

- [171] Plotkin M y col. *Use of statistical parametric mapping of (18) F-FDG-PET in frontal lobe epilepsy*. Nuklearmedizin 2003; 42(5):190-196.
- [172] Plummer Ch y col. *EEG source localization in focal epilepsy: Where are we now?* Epilepsia 2008; 49(2):201-218.
- [173] Poline JB y col. *Combining spatial extent and peak intensity to test for activations in functional imaging*. Neuroimage 1997; 5(2):83-96.
- [174] Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Epilepsia 1981; 22(4):489-501.
- [175] Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Epilepsia 1989; 30(4):389-399.
- [176] Reynolds EH. *Todd, Faraday, and the Electrical Basis of Epilepsy*. Epilepsia 2004; 45(8):985-992.
- [177] Richardson MP y col. *Preserved verbal memory function in left medial temporal pathology involves reorganisation of function to right medial temporal lobe*. Neuroimage 2003; 20(suppl 1):112-119.
- [178] Rosenow F. y col. *Presurgical evaluation of epilepsy*. Brain 2001; 124(9):1683-1700.
- [179] Rubin E. y col. *Cerebral metabolic topography in unilateral temporal lobe epilepsy*. Neurology 1995; 45(12):2212-2223.
- [180] Samant A. y col. *Enhancing Neural Network Incident Detection Algorithms using Wavelets*. Computer-Aided Civil and Infrastructure Engineering 2001; 16(4):239-245.
- [181] Samar VJ. *Wavelet analysis of neuroelectric waveforms*. Brain Lang 1999; 66(1):1-6.
- [182] Sander, J.W. *Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review*. Epilepsia 1993; 34:1007-1016.
- [183] Savic I y col. *Localized cerebellar hypometabolism in patients with complex partial seizures*. Epilepsia. 1996 Aug; 37(8):781-7.
- [184] Sekihara K y col. *Localization bias and spatial resolution of adaptive and non-adaptive spatial filters for MEG source reconstruction*. Neuroimage 2005; May 1; 25(4):1056-67.
- [185] Senhadji L y col. *Epileptic transient detection: wavelets and time-frequency approaches*. Neurophysiol Clin. 2002; Jun 32(3):175-92.
- [186] Shulman RG y col. *Brain Energetics and Neuronal Activity*. John Wiley & Sons, Ltd, England 2004.
- [187] Signorini M y col. *Rapid Assessment of Regional Cerebral Metabolic Abnormalities in Single Subjects with Quantitative and Nonquantitative [<sup>18</sup>F]FDG PET: A Clinical Validation of Statistical Parametric Mapping*. Neuroimage 1999; 9:63-80.
- [188] Sokoloff L. *Relationships among local functional activity, energy metabolism, and the blood flow in the central nervous system*. Federation proceedings 1981; 40:2311-6.
- [189] Sokoloff L y col. *Contribution of astroglia to functionally activated energy metabolism*. Dev Neurosci 1996; 18(5-6):344-352.
- [190] Sola RG y col. *Epilepsia farmacorresistente del lóbulo temporal. Exploración con electrodos del foramen oval y resultados quirúrgicos*. Revista de Neurología 2005; 41 (1):4-16.
- [191] Spanaki MV y col. *Postoperative Changes in Cerebral Metabolism in Temporal Lobe Epilepsy*. Arch Neurol 2000; 57: 1447-1452.
- [192] Stefanovic B y col. *Hemodynamic and metabolic responses to activation, deactivation and epileptic discharges*. Neuroimage 2005; Oct 15; 28(1):205-15.
- [193] Swartz BE y col. *Rapid Quantitative Analysis of Individual (18)FDG-PET Scans*. Clin Positron Imaging 1999; 2(1):47-56.
- [194] Szelies B. y col. *EEG power changes are related to regional cerebral glucose metabolism in vascular dementia*. Clinical Neurophysiology 1999; 110:615-620.
- [195] Tae WS y col. *Cerebral perfusion changes in mesial temporal lobe epilepsy: SPM analysis of ictal and interictal SPECT*. Neuroimage 2005; 24(1):101-110.
- [196] Tao JX y col. *Intracranial EEG substrates of scalp EEG interictal spikes*. Epilepsia 2005; 46(5):669-676.
- [197] Temkin O. *The falling sickness*. The Johns Hopkins University Press. Baltimore. 1971.
- [198] Theodore WH y col. *Hippocampal volume and glucose metabolism in temporal lobe epileptic foci*. Epilepsia 2001; 42(1):130-132.
- [199] Theodore WH y col. *Epilepsy duration, febrile seizures, and cerebral glucose metabolism*. Epilepsia 2004; 45(3):276-279.
- [200] Thivard L y col. *Diffusion tensor imaging in medial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis*. Neuroimage 2005; Nov 15; 28(3):682-90.

- [201] Tsacopoulos, M., and P. J. Magistretti. *Metabolic coupling between glia and neurons*. J. Neurosci. 1996; 16: 877–885.
- [202] Van Bogaert P y col. *Statistical parametric mapping of regional glucose metabolism in mesial temporal lobe epilepsy*. Neuroimage 2000; 12(2):129-138.
- [203] Van Vliet EA y col. *Blood-brain barrier leakage may lead to progression of temporal lobe epilepsy*. Brain 2007; Feb 130(Pt 2):521-34
- [204] Vielhaber S y col. *Correlation of Hippocampal Glucosa Oxidation Capacity and Interictal FDG-PET in TemporalLobe Epilepsy*. Epilepsia 2003; 44(2): 193-199.
- [205] Wagner M y col. *Evaluation of sLORETA in the Presence of Noise and Multiple Sources*. Brain Topography 2004;16 (4).
- [206] Witte OW y col. *Dynamic changes of focal hypometabolism in relation to epileptic activity*. J Neurol Sci 1994; 124(2):188-197.
- [207] Zumsteg D y col. *Source localization of mesial temporal interictal epileptiform discharges: Correlation with intracranial foramen ovale electrode recordings*. Clinical Neurophysiology 2005; 116:2810–2818.
- [208] Zumsteg D y col. *Source localization of small sharp spikes: Low resolution electromagnetic tomography (LORETA) reveals two distinct cortical sources*. Clinical Neurophysiology 2006; 117: 1380–1387.

## ANEXO

Adjunta a esta memoria se dispone de un disco compacto con información adicional de los estudios realizados en este trabajo. Está compuesto de los siguientes ficheros:

- “Index.htm”: página web con el sumario y acceso a todo el contenido del disco.
- “Memoria de tesis doctoral.pdf”: memoria de la tesis doctoral en formato pdf de Adobe.
- “Base de Datos.pdf”: documento pdf de Adobe con la información recopilada para la realización de esta tesis.
- “Resultados individuales.pdf”: documento pdf de Adobe con los resultados de los análisis individuales de cada paciente.
- Carpeta “Videos de la fusión de imágenes de RM y PET-FDG” con los videos en formato .wmv (archivo Windows Media Video) de la fusión de las imágenes de resonancia magnética y PET o PET únicamente (cortes transversal, coronal y sagital, I=I, Sagital positivo= D).
- Carpeta “Videos de la densidad de corriente-EEG” con los videos en formato .avi (Audio Video Interleave) de la reconstrucción de la densidad de corriente de la descarga epiléptica interictal superpuesta a la imagen RM y/o PET (corte transversal, I=I).

### Instrucciones de instalación y requisitos:

Inserte el CD-Rom en la unidad lectora y espere. La página Index.htm aparecerá automáticamente. (O haga doble clic en el fichero). Los documentos pdf de Adobe son compatibles con la versión Adobe 3 o superior. Los videos son reproducibles en cualquier reproductor MPlayer o Windows Media Player. Se aconseja ver las figuras de la memoria de tesis doctoral desde el documento pdf de este CD con la herramienta zoom. Los documentos van acompañados de una primera página indicando como deben interpretarse las figuras y textos.