

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

**Estudio clínico y neurofisiológico en la evaluación prequirúrgica de la
epilepsia**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Antonio Gil-Nagel Rein

Director

Carlos Pérez de Oteyza

Madrid, 2014

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina

**ESTUDIO CLÍNICO Y NEUROFISIOLÓGICO EN LA
EVALUACIÓN PREQUIRÚRGICA DE LA EPILEPSIA**

Tesis doctoral

Antonio Gil-Nagel Rein



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	ANTONIO GIL-NAGEL REIN
Título de la Tesis	ESTUDIO CLÍNICO Y NEUROFISIOLÓGICO EN LA EVALUACIÓN PREQUIRÚRGICA DE LA EPILEPSIA
Facultad o Centro	FACULTAD DE MEDICINA - DEPARTAMENTO DE MEDICINA

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	CARLOS ANTONIO PÉREZ DE OTEYZA
Centro al que pertenece y dirección	Departamento de Medicina Servicio de Medicina Interna A- área 4.400MQ Hospital General Universitario Gregorio Marañón C/ Doctor Esquerdo, 46; 28007 Madrid
D.N.I./Pasaporte	51042824M
e-mail	cperezo@salud.madrid.org ; móvil 600 415 702

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad				
Definición Objetivos				
Metodología				
Relevancia Resultados				
Discusión / Conclusiones				

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

Se trata de un trabajo de investigación clínica consistente en la agrupación de nueve artículos originales del doctorando, D. Antonio Gil-Nagel Rein, publicados en revistas de alto índice de impacto entre 1997 y 2010, ocho de ellos en inglés. Todos los cuales versan sobre la evaluación prequirúrgica en pacientes con epilepsia refractaria. En conjunto se destaca la importancia del estudio clínico y neurofisiológico para la localización de la zona epileptógena y determinar si la lesión es susceptible de extirpación. Por otra parte el trabajo cumple los requisitos metodológicos para su admisión como tesis doctoral para optar al grado de Doctor en Medicina.

Conviene resaltar aquí que D. Antonio Gil-Nagel Rein es un médico especialista en Neurología y Neurofisiología de reconocido prestigio nacional e internacional, con treinta años de experiencia en el tema.

Madrid, a 6 de Noviembre de 2013

Fdo.: Prof. Dr. Carlos Pérez de Oteyza

CARLOS PEREZ DE OTEYZA
PROFESOR TITULAR DE MEDICINA INTERNA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer al Profesor Carlos Pérez de Oteyza, del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Gregorio Marañón, la dirección de esta Tesis Doctoral. Su implicación en este trabajo, su revisión crítica y sus apoyos han ido mucho más allá de su función como Director de la Tesis.

Al Profesor Jorge García-Seoane, del Departamento de Fisiología de la Universidad Complutense, por su estímulo y los apoyos que me ha brindado, haciéndome pensar que escribir la Tesis es una tarea sencilla.

Al Profesor Rafael Enríquez de Salamanca, por sus apoyos y su confianza, que han llegado más allá de la motivación para desarrollar este trabajo.

Al Dr. Oriol Franch Ubía, Jefe de Servicio de Neurología del Hospital Ruber Internacional, por creer en un proyecto profesional arriesgado, apoyarlo incondicionalmente, colaborar en su desarrollo y brindarme la oportunidad de realizar el trabajo de investigación clínica que ha permitido los estudios que forman parte de esta Tesis.

A mis colaboradores del Programa de Epilepsia del Hospital Ruber Internacional, los Dres. Irene García Morales y Rafael Toledano, por su estímulo diario, su apoyo incondicional, su colaboración en la investigación clínica y sus cuantiosas aportaciones a los trabajos que aquí se presentan. También a los Dres. Mónica Kurtis y Adolfo Jiménez Huete, del Servicio de Neurología del Hospital Ruber Internacional, por compartir sus conocimientos, por su disponibilidad y por su colaboración.

A las enfermeras Petra Gómez, Sandra Hurtado, Elena Campo y Lorena Piña por su atención constante a la Unidad de Video-EEG del Hospital Ruber Internacional y la calidad de su trabajo, sin lo cual no habría sido posible el estudio adecuado de muchos enfermos.

A mis compañeros del Programa de Epilepsia de la Universidad de Minnesota y MINCEP, los profesores Miguel Fiol y Michael Risinger por enseñarme la electroencefalografía y la semiología de las crisis, y por su colaboración en los trabajos presentados.

A mis compañeros de Rush Medical Centre, Chicago, los Profesores Andrés W. Kanner, Frank Morrell y Michael Smith por sus apoyos y su colaboración en los trabajos realizados y por enseñarme el difícil arte de la electrocorticografía.

A los Profesores Ilo Leppik, de la Universidad de Minnesota, y Leyla de Toledo-Morrell, de Rush Medical Centre, por sus apoyos y por ayudarme a entender la fisiopatología de la epilepsia.

A los Dres. Juan Álvarez Linera y José Escribano, del Servicio de Diagnóstico por Imagen del Hospital Ruber Internacional, por la calidad de su trabajo y su disponibilidad para revisar las resonancia magnéticas de muchos enfermos.

A los enfermos que han sido estudiados en estos trabajos, por su paciencia y altruismo.

A Rita y Yael les agradezco especialmente su apoyo y todo el tiempo que me han cedido para la realización de esta Tesis y los trabajos que la constituyen.

INDICE

	Página
Indice	4
Lista de abreviaturas	8
Indice de tablas y figuras.....	9
Summary.....	10
Capítulo 1: Epilepsia y crisis epilépticas	18
Introducción	18
Epidemiología	19
Fisiopatología de la epilepsia	21
Fisiología del impulso eléctrico neuronal	21
Citoarquitectura y organización anatómica de la corteza cerebral	22
Epileptogénesis.....	23
Clasificaciones de las crisis epilépticas y de las epilepsias	25
Clasificación de las crisis epilépticas	25
Crisis parciales o focales	25
Crisis generalizadas.....	26
Clasificaciones de las crisis epilépticas y de las epilepsias	26
Epilepsias idiopáticas.....	26
Epilepsias sintomáticas.....	27
Epilepsias criptogénicas o probablemente sintomáticas.....	27
Manifestaciones clínicas de las epilepsias y síndromes epilépticos.....	28
Epilepsia del lóbulo temporal	28
Epilepsia temporal medial, límbica o amigdalohipocampal.....	28
Epilepsia temporal lateral o neocortical.....	30
Epilepsias del lóbulo frontal.....	30
Epilepsias de los lóbulos occipital y parietal.....	31
Epilepsia focal de localización indeterminada	32
Epilepsia parcial continua progresiva de la infancia (síndrome de Kojewnikow).....	32
Crisis no epilépticas	33
Etiología de las crisis y las epilepsias.....	34
Factores genéticos.....	35
Malformaciones del desarrollo cortical	36
Lisencefalia y heterotopia subcortical en banda.....	37
Heterotopia	39
Polimicrogiria	40

Síndrome de Aicardi	40
Displasias corticales focales	40
Encefalopatía perinatal hipóxica-isquémica	42
Traumatismo craneoencefálico	43
Malformaciones vasculares.....	44
Tumores del sistema nervioso central.....	45
Evaluación del paciente con crisis epilépticas	45
Electroencefalograma de rutina	46
Monitorización vídeo-EEG prolongada (VEEG).....	46
Electrocorticografía	48
Resonancia magnética (RM)	51
Tomografía axial computarizada (TAC).....	52
Imagen funcional.....	52
Tomografía por emisión de fotón simple (SPECT)	53
Tomografía por emisión de positrones (PET).....	53
Magnetoencefalografía (MEG).....	53
Espectroscopia por RM (ERM).....	54
Comorbilidad y aspectos sociales	54
Trastornos cognitivos.....	55
Alteraciones cognitivas en epilepsias focales.....	55
Alteraciones cognitivas en epilepsias generalizadas.....	56
Naturaleza progresiva del deterioro cognitivo	57
Efectos cognitivos de los fármacos antiepilépticos (FAEs).....	57
Comorbilidad psiquiátrica.....	58
Accidentes y muerte relacionada con epilepsia.....	59
Tratamiento.....	60
Objetivos del tratamiento	60
Concepto de epilepsia refractaria.....	60
Tratamiento quirúrgico	61
Otros tratamientos no farmacológicos.....	62
Radiocirugía estereotáxica.....	62
Estimulación eléctrica del nervio vago	63
Dieta cetogénica	63
Capítulo 2: Objetivos e hipótesis	64
Objetivos.....	64
Hipótesis.....	64
Capítulo 3: Metodología	65

Poblaciones estudiadas	65
Métodos	67
1. Historia clínica sistematizada	67
2. Monitorización vídeo-EEG	67
3. Reducción de medicación	68
4. Resonancia magnética	68
5. Magnetoencefalografía	68
6. Estudio neuropsicológico	69
7. Valoración psiquiátrica	69
8. Electrocorticografía (ECoG)	69
9. Análisis estadístico	70
Capítulo 4: Resultados	71
Trabajo 1 - Ictal semiology in hippocampal versus extrahippocampal temporal lobe epilepsy	72
Trabajo 2 - Direct intraoperative refordings from the hippocampal formation: relation with quantitative volumetric MRI	83
Trabajo 3 – When should induction protocols be used in the diagnostic evaluation of patients with paroxysmal events?	95
Trabajo 4 – The localizing yield of sphenoidal and anterior temporal electrodes in ictal recordings: a comparison study	101
Trabajo 5 – Occipital lobe epilepsy secondary to ulegyria	110
Trabajo 6 – Hamartomas hipotalámicos: características clínicas, electroencefalograma y resonancia magnética	119
Trabajo 7 – A clinical and magnetoencephalography study of MRI-negative startle epilepsy	128
Trabajo 8 – Biomagnetic profiles of verbal memory success in patients with mesial temporal lobe epilepsy	135
Trabajo 9 – Bilateral akinetic seizures: A clinical and electroencephalographic description	143
Capítulo 5: Discusión integradora	152
Diagnóstico de epilepsia	153
Diagnóstico etiológico y localización de la zona epileptógena	155
Epilepsia temporal	156
Semiología ictal en epilepsia temporal hipocampal y neocortical	156
Estudios ictales con electrodos esfenoideales en epilepsia temporal	157
Relación entre la ECoG directa sobre el hipocampo y el tamaño de éste en la RM. 159	
Epilepsia extratemporal	161

Epilepsia por sobresalto.....	161
Ulegiria	162
Crisis acinéticas bilaterales.....	162
Hamartoma hipotalámico	162
Electrocorticografía.....	163
Magnetoencefalografía	164
Estudio de la memoria en pacientes con epilepsia temporal.....	164
Capítulo 6: Conclusiones	166
Capítulo 7: Bibliografía.....	167

ABREVIATURAS

Asp. Aspartato

ATP: Adenosina trifosfato

Cho: Colina

Cr: Creatina

ECD: Dipolos de Equivalentes de Corriente (Equivalente Current Dipoles)

ECoG: Electrocorticografía

EEG: Electroencefalograma

ERM: Espectroscopia por resonancia magnética

ETM: esclerosis temporal medial o esclerosis del hipocampo

FAE: Fármaco antiepiléptico

GABA: ácido gamma-amino butírico

GEFS+: Epilepsia generalizada con crisis febriles plus

Glu: Glutamato

GTC: Generalizada tónico clónica

IC: Intervalo de confianza

MEG: Magnetoencefalografía

NAA: N-acetil aspartato

PET: Tomografía por emisión de positrones (positron emission tomography)

PPSE: potenciales postsinápticos excitadores

PPSI: potenciales postsinápticos inhibidores

RM: Resonancia magnética

RMf: Resonancia magnética funcional

SNC: Sistema nervioso central

SPECT: Tomografía por emisión de fotón simple (single-photon emission computed tomography)

SUDEP: Muerte súbita en epilepsia (sudden unexpected death in epilepsy)

T: Teslas

TAC: Tomografía axial computarizada

VEEG: Video-electroencefalografía

WAIS: Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos (Wechsler Adult Intelligence Scale)

WISC: Escala de Inteligencia Wechsler para Niños (Wechsler Intelligence Scale for Children)

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

	Página
Tabla 1. Genes relacionados con síndromes epilépticos idiopáticos	23
Tabla 2. Etiologías más frecuentes de las epilepsias y crisis epilépticas	35
Tabla 3. Clasificación de los trastornos de la migración neuronal y malformaciones del desarrollo cortical.....	36
Tabla 4. Diferencias entre epilepsia temporal hipocampal (Hipo) y neocortical (Neo).....	157
Figura 1. Incidencia en relación con la edad de inicio de las crisis en países desarrollados	20
Figura 2. Punta-onda a 3 Hz, característica de epilepsia generalizada idiopática	27
Figura 3. Esclerosis del hipocampo derecho. Corte transversal, tinción de hematoxilina eosina.....	28
Figura 4. EEG intercrítico y crítico en epilepsia temporal	29
Figura 5. Resonancia magnética cerebral en esclerosis del hipocampo.....	29
Figura 6. Patrones EEG en epilepsia frontal	31
Figura 7. Resonancia magnética cerebral en encefalitis de Rasmussen.....	32
Figura 8: Resonancia magnética cerebral en trastornos de la migración neuronal.....	39
Figura 9. Histología de displasia tipo Taylor	41
Figura 10: Malformaciones focales del desarrollo cortical tratables mediante cirugía.....	42
Figura 11. Resonancia magnética cerebral en ulegiria, contusión y angioma cavernoso ...	43
Figura 12. EEG crítico en epilepsia focal y generalizada sintomática.....	47
Figura 13. Comparación entre electrodos subdurales y profundos.....	49
Figura 14. Estudio estéreo-EEG en una paciente con epilepsia frontal y RM normal	50
Figura 15. Radiografía de la base del cráneo mostrando la inserción de electrodos esfenoidales	158
Figura 16. Posiciones de los electrodos temporales inferiores	159

SUMMARY

INTRODUCTION

Epilepsy includes a diverse group of chronic neurological disorders, in which initiation and transmission of neuronal bioelectrical impulses is impaired. Epileptic seizures result from abnormal, excessive, and hypersynchronous neuronal bioelectrical activity in the cortex, involving a group or network of neurons. Clinically epilepsy is characterized by the occurrence of at least one seizure and the presence of an enduring neurological condition that predisposes to recurrent seizures. Factors that are associated with recurrent seizures include genetic disorders, malformations of cortical development, perinatal asphyxia, stroke, brain trauma, and cortical tumors, among others, however in many cases a cause cannot be identified. About 1% of the population has epilepsy (420,000 in Spain, 50 million worldwide), onset occurring more frequently in infants and elderly.

Despite recent reviews and modifications, a prevailing classification of epileptic seizures divides in practical terms epileptic seizures into focal or partial, and generalized. Focal seizures emanate from a population of neurons that can be grouped or connected in complex networks. Symptoms during focal seizures (ictal semiology), represent the functional anatomy of the cortex involved during the event. Focal seizures might be associated with impairment of consciousness (complex partial seizures) or not (simple partial seizures), and when propagation of ictal discharge extends to a large area of the cortex, and is associated with loss of consciousness and prominent motor signs, it is named "secondary generalized tonic-clonic". In the other hand consciousness is always impaired or lost during primary generalized seizures, and ictal discharges affect large networks involving both hemispheres from their onset. Although this classification has been challenged in multiple occasions, its clinical practice remains unchanged: in patients with focal seizures the likelihood of finding a focal structural lesion is high, and if seizure control cannot be achieved with antiepileptic drugs many can benefit from epilepsy surgery. On the contrary, primary generalized seizures are not associated with a focal lesion (if present it should be questioned the lesion is related to the epilepsy), therefore patients with primary generalized seizures are not surgical candidates.

Epilepsy is usually controlled, but not cured, with medication. However, approximately 30% of people with epilepsy do not have seizure control even with the best available medications. Surgery may be considered in these cases, when the semiology of seizures, results of electroencephalogram (EEG) and brain imaging studies demonstrate an area of cortical

onset (epileptogenic zone) that can be safely removed. Improvement in surgical results has come from advances in multiple scientific areas. In the last few decades understanding of the functional anatomy of the cortex has grown, in part based on depth electrodes in non-human primates and analysis of ictal semiology on a vast number of patients studied in epilepsy centers worldwide. Based on this information the clinical significance of early clinical changes during focal seizures has been unfolding, improving our ability to identify the epileptogenic zone. Electrophysiological studies, mostly surface and invasive EEG, but also magnetoencephalography (MEG) provide patterns and areas of localization, that nowadays can be compared to large series of patients, supporting hypothesis about pathological substrate (such as cortical dysplasias or destructive lesions) and localization, which are both fundamental in the determination of surgical eligibility. Technological improvements in structural (brain MRI) and functional (functional MRI, PET and SPECT) brain imaging provide means to map the cortex, and identify abnormalities that are known to be associated with the epileptogenic zone.

HYPOTHESIS

This Doctoral Thesis compiles a series of studies published in peer-reviewed journals, from 1997 to 2010, from work developed at different epilepsy centers in USA (Minnesota Comprehensive Epilepsy Centre and Rush Medical Centre) and Spain (Hospital Ruber Internacional). These articles share the common goals of supporting that (1) analysis of ictal semiology provides a robust approximation to the epileptogenic zone; (2) neurophysiological techniques (EEG and electrocorticography) improve the localization of the epileptogenic zone; (3) neuropsychological studies and MEG assist in the identification of cortical functional changes that should be considered at the time of surgery; and (4) short-term video-EEG identifies patients with non-epileptic events mimicking epileptic seizures, that require a different therapeutic approach.

MATERIAL AND METHODS

Article 1: Gil-Nagel A, Risinger MW. **Ictal semiology in hippocampal versus extrahippocampal temporal lobe epilepsy.** Brain. 1997 Jan;120 (Pt 1):183-92.

With the aim of identifying differences in ictal semiology among mesial and neocortical temporal lobe epilepsy, we analyzed 35 patients, comprised into two distinct groups. The mesial or hippocampal group (N=16) included patients with temporal lobe seizures and ictal onset demonstrated in the mesial temporal region with subdural electrodes. The extrahippocampal or neocortical group (N=19) included patients with a small structural lesion

in the temporal neocortex, and neocortical ictal onset demonstrated with subdural electrodes. Analysis of both groups demonstrated the following statistical significant differences: 81.3% of hippocampal epilepsy patients had febrile seizures during their childhood, which were not present in the neocortical group; after the first seizure, patients in the hippocampal group had a mean seizure free period of 8.8 years (range 4 to 17), which was not present in the neocortical group; epigastric auras were common (31.3%) in the hippocampal group and not present in neocortical patients; complex psychic auras, excluding fear and anguish, were common in neocortical seizures (47.4%) and absent in hippocampal seizures; early oral automatisms were more common in hippocampal (68.8%) compared to neocortical (10.5%) epilepsy. Based on these results we concluded that analysis of ictal semiology provides relevant clinical information that could be used to differentiate among hippocampal and extrahippocampal temporal epilepsy during the surgical evaluation.

Article 2: Morrell F, deToledo-Morrell L, Sullivan MP, Bergen D, Kanner AM, Pierre-Louis SJ, Gil-Nagel A, Ristanovic R, Smith MC, Whisler WW. **Direct intraoperative recordings from the hippocampal formation: relation with quantitative volumetric MRI.**

Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl. 1998;48:112-22.

Analysis of intrinsic epileptogenicity of the hippocampus and its relationship with the degree of atrophy observed in brain MRI was studied in 34 patients undergoing temporal lobectomy. Quantitative MRI volumetric analysis of the hippocampus was compared to the direct recording of epileptiform activity from the hippocampus at intraoperative electrocorticography and seizure outcome following surgical resection of the epileptogenic zone. Twenty-three patients (68%) had hippocampal atrophy on brain MRI, in 23 cases atrophy was ipsilateral to surface EEG and electrocorticography results, while one had seizure onset in the contralateral hemisphere. In addition, electrocorticography identified an extrahippocampal epileptogenic zone in five of 23 patients with hippocampal atrophy (22%). We concluded that discordant findings among brain MRI and electrocorticography can be found in 6 of 34 (17.5%) of patients, and this discordance can follow two different directions: hippocampal atrophy does not always predict epileptogenicity and epileptogenic hippocampus is not always associated with atrophy.

Article 3: Parra J, Kanner AM, Iriarte J, Gil-Nagel A. **When should induction protocols be used in the diagnostic evaluation of patients with paroxysmal events?.** Epilepsia. 1998 Aug;39(8):863-7.

Before the indication of epilepsy surgery is considered, it is important to have a definite diagnosis and exclude patients with non-epileptic events, the majority of which fall in the

group of psychogenic seizures. In order to explore the technique of video-EEG monitoring in the differential diagnosis of epileptic versus non-epileptic seizures, we analyzed 100 consecutive patients admitted to the Video-EEG unit. Duration of video-EEG ranged between 1 to 5 days (mean 3 days). A typical event was recorded in 87 patients; in 82 of the 87, a typical event occurred spontaneously, without the need to perform induction protocols. Twenty patients had only epileptic seizures, 37 had only psychogenic non-epileptic seizures, 5 had both epileptic and psychogenic seizures, and 7 physiologic non-epileptic events (sleep disorders, paroxysmal dyskinesia, myoclonus, tics and self stimulatory behavior). In five patients the typical event was recorded during induction. The time to first event was significantly shorter for psychogenic than for epileptic seizures: 15.0 +/- 16.3 hours (SD), median 9 hours, range 5 minutes to 58 hours, versus 28.6 +/- 34.0 hours (SD), median 14 hours, range 1 to 110 hours; $F=15.621$, $p<0.0001$. Based on our data we concluded that three day video-EEG monitoring allows identification of most patients with psychogenic events, and induction protocols can be withheld for the first 48 hours. This is relevant since these protocols can compromise the relationship among the patient and their physician, and are known to occasionally induce non-epileptic seizures in patients with no prior history of this. Based on this study we design our monitoring protocol, during which patients are recorded on video as early as possible, while electrodes are being attached, and induction protocols are only used after 24 hours of recording.

Article 4: Kanner AM, Parra J, Gil-Nagel A, Soto A, Leurgans S, Iriarte J, deToledo-Morrell L, Palac S. **The localizing yield of sphenoidal and anterior temporal electrodes in ictal recordings: a comparison study.** *Epilepsia.* 2002 Oct;43(10):1189-96.

Addition of electrodes below the zygomatic arch are necessary in order to obtain recordings from inferior temporal regions during non-invasive EEG. This can be achieved with surface electrodes attached to the skin (anterior temporal electrodes), or by inserting electrodes in the pterigoid space, targeting the foramen ovale (sphenoidal electrodes). While the first procedure is simple, the second requires the insertion of a needle, and in order to improve its accuracy, its placement under fluoroscopy. Accordingly, this study was designed to compare the localizing yield of anterior temporal and sphenoidal electrodes in ictal recordings of patients with anterior temporal lobe epilepsy. The study population comprised 40 consecutive patients with refractory temporal epilepsy undergoing video-EEG for presurgical evaluation. We compared ictal recordings of 156 seizures obtained with both anterior temporal lobe and sphenoidal electrodes in each patient. Four electroencephalographers reviewed ictal recordings independently and blind to patient's identities and clinical data. Outcome variable included number of correctly localized seizures with both types of electrodes by at least three

reviewers, number of ictal foci which were only localized by each type of electrode, and number of seizures in which sphenoidal electrodes identified ictal onset > 5 seconds earlier than anterior temporal electrodes. The results of the study showed that interrater agreement was significantly higher with sphenoidal than anterior temporal electrodes ($p < 0.0001$); the number of seizures correctly localized was greater with sphenoidal electrodes ($n = 144$) compared to anterior temporal ($N = 99$; $p < 0.0001$); all the seizures ($N = 36$, 23%) originating from 14 ictal foci (29%) in 11 patients (27.5%) were localized only with sphenoidal electrodes; and, finally, the ictal onset was detected at sphenoidal > 5 seconds earlier than at anterior temporal electrodes in 67 seizures, originating from 33 (69%) foci in 30 (75%) patients. We could conclude that sphenoidal electrodes improve interrater agreement in the localization of seizures of anterior temporal origin, and in approximately one fourth of patients add ictal information not identified by anterior temporal electrodes.

Article 5: Gil-Nagel A, García Morales I, Jiménez Huete A, Alvarez Linera J, del Barrio A, Ruiz Ocaña C, Muñoz DG. **Occipital lobe epilepsy secondary to ulegyria.** J Neurol. 2005 Oct;252(10):1178-85.

In this observational study we describe clinical characteristics and response to medical and surgical treatment in eight patients with a diagnosis of ulegyria. Ulegyria, from the Greek *ule* (scar), is caused mostly by hypoxia, but also by hypoglycemia and other metabolic derangements in the perinatal period. Although this pathology is considered to be common, it has been poorly studied and there are not many reports on its role in epilepsy. Based on clinical information, and the use of high-resolution brain MRI, we were able to identify eight patients with epilepsy secondary to ulegyria. Because of its location in the borderline from the median and posterior cerebral circulation, the posterior parietal and anterior occipital areas are more prone to suffer damage in cases of hypoxia or hypoglycemia. In neonates metabolic demand of the occipital lobes is higher than at the frontal lobes, adding more susceptibility to hypoxia to the posterior cortex at this age. Concordant with this and in line with brain-MRI findings, all patients had seizures with ictal semiology and EEG findings indicating epileptic foci in the posterior cortex. Ictal symptoms included elementary visual hallucinations in five patients, and contralateral paresthesia in one. Until our publication epilepsy associated to ulegyria was considered to be always severe, associated with severe diffuse brain damage and developmental delay, refractory to treatment with antiepileptic drugs, and not susceptible to surgical treatment. In our series we described two patients with normal cognition and seizures controlled with medication, and two more patients with refractory epilepsy who had marked improvement with epilepsy surgery (outcome Engel type

I and type II in each case). After this publication other authors have reported similar response to epilepsy surgery in selected cases of ulegyria.

Article 6: García-Morales I, Marinas A, del Barrio A, Alvarez-Linera J, Herranz JL, Smeyers P, Gil-Nagel A. **Hamartomas hipotalámicos: características clínicas, electroencefalograma, y resonancia magnética en 10 pacientes.** Neurología. 2007 Jan-Feb;22(1):11-8.

In this review we reported clinical, EEG and MRI characteristics of ten consecutive patients with epilepsy associated with hypothalamic hamartomas referred for Gamma Knife treatment. As previously reported gelastic seizures, its main clinical characteristic, are present in almost all patients. On occasions, as happened in two of our patients, small hamartomas can be unreported on brain MRI, and only noticed when direct analysis of the area is undertaken following a strong clinical suspicion. Onset of gelastic seizures occurred before the 12th month in nine patients (range 5 days to 5 years), and were the only clinical manifestation in three. Five had behavior disturbances and intelligence quotient was under the mean range in three. Three children had precocious puberty and thyroid dysfunction. One patient did not have epilepsy. In one case hypothalamic hamartoma was associated with a more extensive cortical malformation, involving the lateral wall of the third ventricle, near the caudate nucleus. Interictal EEG revealed epileptiform activity in eight cases, localized in temporal, frontal and less common, central parietal areas. Forty seizures were recorded, 31 had ictal pattern localizing to similar regions, while in nine no ictal changes were present. We concluded that although the clinical presentation of hypothalamic hamartoma is often stereotypical, caution should be taken since some cases might not be easy to identify on brain MRI and have misleading EEG findings. These caveats could lead to error in epilepsy surgery.

Article 7: García-Morales I, Maestú F, Pérez-Jiménez MA, Elices E, Ortiz T, Alvarez-Linera J, Gil-Nagel A. **A clinical and magnetoencephalography study of MRI-negative startle epilepsy.** Epilepsy Behav. 2009 Sep;16(1):166-71.

The goal of this observational description was to investigate the role of MEG in the diagnosis of startle epilepsy with normal brain MRI. In these cases startle seizures are usually secondary to occult cortical dysplasia, which in selected cases can be resected improving seizure control. This approach is important, since startle seizures usually cause violent falls that are incapacitating and frequently responsible of severe injuries. The four patients of this study (mean age 12.5 years) were investigated with MRI, video-EEG and MEG. Reflex seizures were triggered by unexpected sounds and tactile stimuli. Neurological examination

and 3 Tesla brain MRI were normal. EEG showed interictal epileptiform activity and ictal onset localized to central, central-parietal and central-frontal areas, which were bilateral in two patients and localized to the right hemisphere in the other two. Source modeling using MEG demonstrated right hemisphere mesial interictal epileptiform activity in all patients, which was confirmed in ictal recording in one. The study demonstrates that the epileptogenic zone in startle epilepsy can be localized in cortex associated with motor programming and inhibition, such as the supplementary motor area. We concluded that MEG adds complementary information in the localization of the epileptogenic zone and can be useful in the planning of invasive studies.

Article 8: Maestú F, Campo P, García-Morales I, del Barrio A, Paul N, del Pozo F, Ortiz T, Gil-Nagel A. **Biomagnetic profiles of verbal memory success in patients with mesial temporal lobe epilepsy.** *Epilepsy Behav.* 2009 Nov;16(3):527-33.

The risk of memory decline after mesial temporal resections in the dominant hemisphere for treatment of epilepsy is challenging, and is usually established based on results of neuropsychological testing, hippocampal alterations or integrity on brain MRI, functional imaging, and intracarotid amytal test (Wada test). In this study we analyzed memory profiles in patients with left hippocampal sclerosis using MEG. Biomagnetic brain activity related to successful memory was compared in nine patients with hippocampal sclerosis and compared to nine controls of similar age and educational background. Patients manifested a higher number of activity sources over the right inferior parietal lobe in the late portion of the time window, and higher activity in the right than in the left mesial temporal lobe between 400 and 800 milliseconds. We calculated a laterality index based on the number of activity sources in the right and left mesial temporal regions. Patients had a -0.46 laterality index, which indicates right mesial temporal dominance. On the other hand, controls showed signs of left dominance, as expected, with higher number of dipoles in the left anterior prefrontal region and in the left mesial temporal lobe. Three patients, who underwent left temporal lobectomy and achieved seizure freedom, showed no activity in the left mesial temporal lobe presurgically and no memory impairment postoperatively. These results could support the ability of MEG to describe memory distribution in mesial temporal epilepsy patients evaluated for epilepsy surgery.

Article 9: Toledano R, García-Morales I, Kurtis MM, Pérez-Sempere A, Ciordia R, Gil-Nagel A. **Bilateral akinetic seizures: A clinical and electroencephalographic description.** *Epilepsia.* 2010 Oct;51(10):2108-15.

Akinetic seizures are characterized by inhibition of voluntary movements without impairment of awareness. Most clinical information about akinetic seizures comes from cortical electric stimulation studies, while clinical and video-EEG features had not been thoroughly described prior to this manuscript. We retrospectively identified ten patients with bilateral akinetic seizures from 1,858 consecutive video-EEG studies. In addition to ictal video-EEG all patients had a comprehensive clinical evaluation, neuropsychological testing, and brain MRI. Mean age at the time of epilepsy onset was 22.5 years (range 0.3-71). Bilateral akinetic seizures consisted of sudden speech and motor arrest (N=8), or abrupt freezing precipitated by initiation of gait (N=2) or startle (N=4). Akinetic seizures were the only seizure type in four patients, and in five had been misdiagnosed initially as psychogenic non-epileptic events (anxiety) or idiopathic generalized epilepsy. In six patients brain MRI showed mesial frontal lobe lesions, which in one patient was only identified after clinically guided observation of this area. Epileptiform activity was restricted to the midline electrodes in all patients, with variable extension to frontal regions. Based on these results we emphasize that bilateral akinetic seizures should be considered in the differential diagnosis of patients reporting paroxysmal inability to move, with preservation of awareness. These seizures can occur spontaneously or be precipitated by startle. Video-EEG monitoring allows its differential diagnosis with psychogenic events or idiopathic generalized epilepsy, and supports an epileptogenic zone involving the mesial frontal lobes.

CONCLUSIONS

These publications explore the use of clinical and neurophysiological data in the differential diagnosis and localization of the epileptogenic zone during presurgical evaluation in refractory epilepsy. Based on their results we could conclude:

- 1- Clinical analysis of ictal semiology provides an important approach to the localization of the epileptogenic zone.
- 2- Neurophysiological techniques (EEG, video-EEG monitoring and ECoG) complement clinical data and improve the accuracy during the localization process.
- 3- Neuropsychological testing and MEG improve the identification of changes in functional organization of the cortex, providing important assistance in surgical planning.
- 4- Seizure semiology and simultaneous EEG allow the identification of non-epileptic events of psychogenic origin.

“No matter how wide-ranging the advances and how sophisticated the technology has become, the basis of any clinical endeavour continues to reside in accuracy of observation”. Fritz E. Dreyfuss (1926-1994).

INTRODUCCIÓN

Las **crisis epilépticas** son la expresión clínica transitoria de una alteración de la función cerebral autolimitada, causada por una actividad anormal y excesiva de grupos de neuronas corticales, que producen descargas eléctricas sincrónicas¹. Las manifestaciones clínicas de las crisis tienen relación con la función del córtex cerebral implicado en la descarga. En algunas ocasiones las crisis epilépticas representan una respuesta aislada del cerebro sano, expuesto a una patología aguda reversible (p.e.: hipoglucemia, alteración electrolítica, traumatismo craneal agudo). En estas crisis, a las que nos referimos como **crisis sintomáticas agudas**, no se considera el diagnóstico de epilepsia.

La palabra epilepsia, procede del griego **epilambaneim** (sorprender, arrebatarse, raptar). Con este término se agrupan una serie de enfermedades crónicas del sistema nervioso central (SNC) que se manifiestan por la recurrencia de crisis epilépticas, de tal forma que se considera el diagnóstico de epilepsia a partir de que se presenten dos crisis sin causa determinada o a partir de la primera crisis si existe un trastorno persistente del sistema nervioso central capaz de provocar crisis recurrentes^{2,3}. En una **nueva definición** de epilepsia³ también se incluyen las alteraciones neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales que habitualmente se asocian con la enfermedad.

Las causas de la epilepsia son numerosas, pero todas comparten mecanismos de **excitabilidad** y **falta de inhibición** neuronal, que en última instancia dan lugar a los fenómenos de sincronización y reclutamiento neuronal propios de las crisis epilépticas. El diagnóstico de epilepsia se basa en la información clínica obtenida del paciente y de los testigos de las crisis. Las **pruebas complementarias** permiten apoyar el diagnóstico, clasificar el tipo de epilepsia y determinar sus causas. La mayoría de los pacientes con epilepsia y algunos pacientes con una crisis aislada, requieren **tratamiento** con fármacos antiepilépticos (FAE).

El tratamiento farmacológico permite el control de las crisis en aproximadamente el 65% de

los enfermos^{4,5}. El 35% restante sufren **epilepsia refractaria** (también denominada epilepsia farmacorresistente o de difícil control), un grupo de enfermos en el cual los intentos terapéuticos con sucesivos medicamentos tienen una baja probabilidad de conseguir el control completo de las crisis⁶: alrededor del 4% cuando han fracasado dos FAE⁵ y cerca del 0% cuando se han probado 7 medicamentos⁷. La epilepsia refractaria frecuentemente se asocia con marginación social, desempleo⁸, problemas cognitivos, depresión y una tasa elevada de muerte en relación con las crisis epilépticas y los accidentes que éstas pueden provocar⁹. Una gran parte de los pacientes con epilepsia refractaria sufren epilepsias focales y en ellos debe valorarse la posibilidad de **tratamiento quirúrgico**. El éxito de la cirugía es elevado cuando la **zona epileptógena** (área de la corteza cuya actividad sincrónica es necesaria para que se generen las crisis) puede localizarse con certeza y puede ser reseada en su totalidad. La localización del área epileptógena se establece a partir de una serie de datos obtenidos de la historia clínica, el análisis de la semiología de las crisis, el **electroencefalograma (EEG) intercrítico** (obtenido en periodos en los que el paciente no está sufriendo crisis) y **crítico** (obtenido durante una crisis). Además, son también elementos fundamentales de la evaluación prequirúrgica el estudio de la **función neuropsicológica** y la **resonancia magnética (RM)** cerebral. Otras pruebas que pueden ser necesarias son la tomografía por emisión de positrones (PET), la tomografía por emisión de fotón simple (SPECT), la RM funcional (RMf) y la **magnetoencefalografía (MEG)**. Además, la RM y la MEG también se utilizan para determinar la función cortical y con ello establecer los límites de la resección, evitando el daño en regiones corticales funcionales (principalmente áreas que intervienen en el lenguaje, la memoria, el movimiento, la sensibilidad y la visión).

Los estudios que se recogen en esta tesis doctoral se han realizado principalmente en **pacientes con diagnóstico de epilepsia refractaria que fueron remitidos para diagnóstico diferencial y evaluación prequirúrgica**. En esta serie de trabajos se aportan datos originales que podrían permitir avanzar en el conocimiento de la etiología de la epilepsia, la determinación de la zona epileptógena y la evaluación de la función cortical antes de la cirugía.

EPIDEMIOLOGÍA

La epilepsia es **una de las enfermedades neurológicas más frecuentes**¹⁰. La prevalencia de epilepsia activa es de 6'42 casos/1.000 habitantes¹¹, por lo que se puede calcular que en España hay aproximadamente 280.000 casos. En países desarrollados la incidencia de epilepsia ajustada a la edad está entre 24 y 53 casos/100.000 habitantes-año^{12,13} (entre 10.500 y 23.300 casos nuevos cada año en España), encontrándose las tasas más elevadas

en niños **menores de 10 años** y en **mayores de 70** (figura 1). La incidencia acumulada de epilepsia a lo largo de la vida, calculada hasta los 80 y 85 años, alcanza el 1,3% en un estudio efectuado en Dinamarca¹⁴, el 4% en Minnesota, EE.UU.¹⁵, y hasta el 5,4% en Islandia¹⁶. No se ha publicado ningún estudio epidemiológico efectuado mediante encuestas domiciliarias sobre un núcleo de población representativo de **España**. Sí contamos con tres estudios centrados en escolares: uno realizado en adolescentes residentes en la ciudad de Huesca identificó 122 casos de epilepsia activa y 23 pacientes en remisión, calculando una prevalencia de 6,3 casos/1.000 habitantes¹⁷; en Valladolid, un estudio epidemiológico en niños escolarizados durante 1987 encontró una prevalencia de 5,72/1.000 habitantes¹⁸; y en

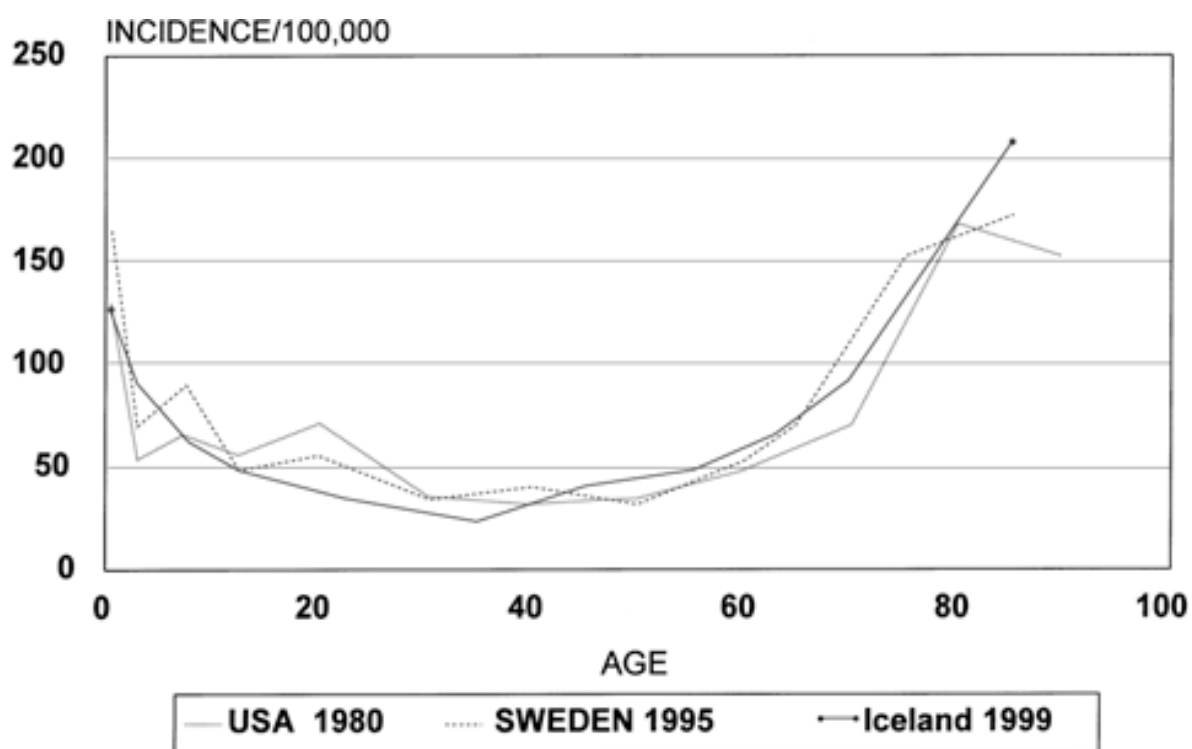


Figura 1: Incidencia en relación con la edad de inicio de las crisis en países desarrollados.

el noreste de Madrid, un estudio en mayores de 10 años encontró una prevalencia de 4'12/1.000 habitantes¹⁹. La prevalencia observada en estos tres estudios españoles debe ser inferior a la real, puesto que se excluyeron niños menores y ancianos, las dos edades de mayor prevalencia.

La epilepsia puede asociarse con problemas médicos y sociales importantes, en relación con las crisis, la enfermedad neurológica subyacente, los efectos secundarios de la medicación y la estigmatización social. Estos problemas suelen ser leves en pacientes con

epilepsia controlada o en remisión. Sin embargo, la epilepsia no controlada se asocia con una **mortalidad entre 5 a 10 veces superior a la de la población general**, dificultades cognitivas, fracaso escolar independientemente de la capacidad cognitiva, desempleo, bajo índice de matrimonio y menor número de hijos²⁰.

FISIOPATOLOGÍA DE LA EPILEPSIA

Las crisis epilépticas son la manifestación de una **alteración en el equilibrio entre factores inhibidores y excitadores** en poblaciones neuronales más o menos extensas. Este desequilibrio puede estar causado bien por una **excitación excesiva**, mediada principalmente por iones de Na^+ y Ca^{2+} , neurotransmisores excitadores (principalmente glutamato) y sus receptores (principalmente receptor AMPA); o bien por una **inhibición insuficiente**, mediada por iones de K^+ y Cl^- , el neurotransmisor ácido gamma-amino-butírico (GABA) y sus receptores. A continuación se explican algunos principios básicos de la transmisión del impulso neuronal y de la fisiopatología de la epilepsia.

FISIOLOGÍA DEL IMPULSO ELÉCTRICO NEURONAL: Las señales eléctricas de las neuronas se producen de dos formas: el **potencial de acción**, que se propaga a lo largo del axón de forma centrífuga desde el soma, permitiendo el transporte de la señal a lo largo de la célula, y la **transmisión sináptica**, que permite la transmisión de la señal entre neuronas y se realiza mediante impulsos químicos que se convierten en señales eléctricas. La membrana neuronal es semipermeable a diferentes iones que transportan cargas eléctricas. La permeabilidad de la membrana neuronal le confiere la capacidad de generar cambios rápidos que alteran la diferencia de potencial entre el interior y el exterior de la célula. Mientras la membrana mantiene el **potencial de reposo**, los iones de Na^+ , que está en concentraciones altas en el espacio extracelular, fluyen lentamente hacia el interior de la célula, y los iones de K^+ fluyen hacia el exterior de ésta. Una bomba activa de Na^+/K^+ , que utiliza adenosina trifosfato (ATP) para obtener energía, reemplaza los iones desplazados. El flujo hacia el interior de los iones cargados positivamente, Na^+ y Ca^{2+} , incrementa la tendencia de la membrana hacia la **despolarización**, mientras que la entrada en la célula de los iones Cl^- y la salida de iones de K^+ desvía el potencial de membrana hacia la **hiperpolarización**. Cuando la membrana celular se despolariza hasta su umbral, los canales de Na^+ se abren, permitiendo que los iones de Na^+ entren en el espacio intracelular, generándose así un potencial de acción. Inmediatamente después, la salida de K^+ de la célula lleva a la **repolarización**²¹, volviendo así la neurona a su potencial de reposo.

La propagación de los potenciales de acción a lo largo de los axones permite la transmisión de información en el sistema nervioso. Cuando la terminal presináptica del axón es

estimulada por un potencial de acción se produce la entrada de Ca^{2+} en la célula, y ésta desencadena la liberación de neurotransmisores. Los neurotransmisores se acoplan a los receptores de membrana postsinápticos. Este proceso da lugar a **potenciales postsinápticos excitadores** (PPSE) e **inhibidores** (PPSI). La suma de los PPSE y PPSI sincronizados da lugar a la actividad eléctrica que se registra en el electroencefalograma²². Glutamato (Glu) y aspartato (Asp) son los principales neurotransmisores excitadores del SNC, mientras que GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio.

CITOARQUITECTURA Y ORGANIZACIÓN ANATÓMICA DE LA CORTEZA CEREBRAL:

La propagación de la actividad eléctrica cerebral está mediada por la citoarquitectura y anatomía de la corteza cerebral. Según su estructura se distinguen **tres tipos de córtex**: *paleocortex*, *arquicortex* y *neocortex*. El **paleocortex** lo constituye la corteza olfatoria y piriforme. El **arquicortex** incluye el hipocampo y el giro dentado, y el **neocortex** el resto de la corteza cerebral. Las epilepsias afectan al córtex y a sus conexiones con las estructuras diencefálicas y el tronco cerebral. El neocortex contiene seis tipos de neuronas: piramidales, estrelladas (también llamadas granulares), horizontales, fusiformes, en cesta y células de Martinotti. Las **neuronas piramidales** están alineadas verticalmente y constituyen las principales neuronas emisoras de impulsos, cuentan con arborizaciones dendríticas muy extensas y terminales sinápticas excitadoras que facilitan la propagación de la actividad eléctrica. Las **células granulares o estrelladas** son las segundas más numerosas, representan la población interneural principal y son responsables de la **transmisión de impulsos inhibitorios y excitadores**. Los axones de las neuronas horizontales y granulares, y las colaterales de las neuronas piramidales y fusiformes se distribuyen de forma transversal, paralelos a la superficie de la corteza. Los axones de las células piramidales, fusiformes, estrelladas y de Martinotti forman redes radiales con proyecciones y fibras de asociación verticales. Las fibras de proyección transmiten impulsos aferentes y eferentes a la corteza. Las **fibras eferentes** se originan en el córtex y descienden a lo largo de la corona radiada y la cápsula interna. Las **fibras aferentes** se originan principalmente en el tálamo, se dirigen hacia la cápsula interna y a partir de ésta se proyectan sobre toda la corteza cerebral. Las diferentes regiones de la corteza se conectan entre sí mediante **fibras de asociación**, éstas se agrupan en varios haces: el fascículo uncinado (conecta el giro orbitofrontal con las porciones anteriores del lóbulo temporal), el fascículo arcuato (conecta los giros frontales superior y medio con el lóbulo temporal), el cíngulo (conecta porciones mediales de los lóbulos frontal y parietal con el parahipocampo y otras regiones adyacentes), el fascículo longitudinal inferior conecta partes del lóbulo occipital con el temporal, y los fascículos longitudinal superior y occipito-frontales superior e inferior conectan los lóbulos occipital y parietal con el lóbulo frontal. Las **comisuras cerebrales**

(cuerpo calloso, fórnix y comisura blanca anterior) conectan las regiones homólogas de cada hemisferio entre sí. Estas conexiones son fundamentales en la propagación de las crisis epilépticas.

EPILEPTOGÉNESIS: La epileptogénesis es el proceso mediante el cual una población o red neuronal, generalmente de la corteza cerebral, desarrolla una **excitabilidad exagerada** y alcanza un estado en el que puede producir crisis epilépticas de forma espontánea²³. Este proceso está mediado por factores genéticos y ambientales, que afectan el equilibrio entre fuerzas inhibitorias y excitadoras por diferentes vías: induciendo alteraciones en los canales iónicos y receptores de membrana, conexiones interneuronales aberrantes, desequilibrio entre neurotransmisores inhibitorios y excitadores, cambios en el medio iónico y variaciones en la densidad de los diferentes tipos de neuronas que conforman los circuitos. En la fisiopatología de las epilepsias están involucrados dos tipos de fenómenos: el **inicio** de descargas repetitivas anómalas por un grupo de neuronas y la **propagación** de estas descargas a otras neuronas vecinas y distantes. Los factores genéticos modulan la susceptibilidad de cada individuo a padecer crisis recurrentes. Se calcula que aproximadamente 300 genes influyen en la excitabilidad neuronal, y en la mayoría de las situaciones cada paciente desarrolla epilepsia de un tipo o severidad en función de la acción combinada de varios genes (**herencia poligénica**). Además se han identificado mutaciones en genes codificadores de canales iónicos en varias epilepsias con **transmisión monogénica** (Tabla 1), incluidas subunidades de canales de K⁺ (crisis neonatales familiares benignas), canales de Na⁺ (epilepsia mioclónica severa del lactante o síndrome de Dravet, epilepsia generalizada con crisis febriles plus [GEFS+]) y canales de Ca²⁺ (epilepsia de ausencias con ataxia episódica).

	Locus	Gen	Producto
Síndromes con inicio en el primer año de vida			
Crisis familiares neonatales benignas	20q.13.3	KCNQ2	KV7.2 (Canal K ⁺)
	8q24	KCNQ3	KV7.3 (Canal K ⁺)
Crisis familiares neonatales-infantiles benignas	2q23-q24.3	SCN2A	NaV1.2 (Canal Na ⁺)
Síndrome de Ohtahara	9q34.1	STXBP1	Proteína de unión syntaxina 1
	Xp22.13	ARX	Aristaless-related homeobox protein
Espasmos de inicio precoz	Xp22	STK9/CDKL5	Cyclin-dependent kinase-like 5
Espasmos infantiles ligados a X	Xp22.13	ARX	Aristaless-related homeobox protein
Síndromes con crisis febriles prominentes			
Síndrome de Dravet	2q24	SCN1A	NaV1.1 (Canal Na ⁺)

Epilepsia generalizada con crisis febriles plus (GEFS+)	2q24	SCN1A	NaV1.1 (Canal Na ⁺)
	19q13.1	SCN1B	Subunidad beta 1 (Canal Na ⁺)
	5q34	GABRG2	Subunidad gamma 2 (Receptor GABA _A)
Epilepsia de ausencia infantil con crisis febriles plus	5q34	GABRG2	Subunidad gamma 2 (Receptor GABA _A)
Epilepsia y retraso mental solo en mujeres	Xq22	PCDH19	Protocadherin
Epilepsias generalizadas idiopáticas			
Epilepsia de ausencia de inicio precoz	1p35-p31.1	SLC2A1	GLUT1 (Transportador de glucosa tipo 1)
Epilepsia mioclónica juvenil	5q34-q35	GABRA1	Subunidad alfa1 (Receptor GABA _A)
	6p12-p11	EFHC1	EF hand motif protein
Epilepsias focales idiopáticas			
Epilepsia frontal nocturna autosómico dominante	20q13.2-q13.3	CHRNA4	Subunidad alfa4 (Receptor nACh)
	1q21	CHRN2	Subunidad beta2 (Receptor nACh)
Epilepsia temporal autosómica dominante con síntomas auditivos prominentes (Epilepsia temporal lateral autosómica dominante)	10q24	LGI1	Leucine-rich repeat protein
Epilepsias asociadas con otros trastornos paroxísticos			
Epilepsia generalizada y discinesia paroxística	10q22	KCNMA1	KCa1.1 (Canal K ⁺)
Epilepsia con discinesia paroxística inducida por ejercicio	1p35-p31.3	SLC2A1	GLUT1 (Transportador de glucosa tipo 1)
Epilepsia de ausencia con ataxia episódica	19p13	CACNA1A	CaV2.1 (Canal Ca ²⁺)
Epilepsia focal con ataxia episódica	12p13	KCNA1	ATPasa sodio-potasio

Tabla 1: Genes identificados en síndromes epilépticos idiopáticos

Las subunidades alteradas dan lugar a pérdida o ganancia de función de los canales iónicos correspondientes, lo cual provoca alteraciones en la excitabilidad neuronal. En otras ocasiones son genes implicados en los procesos de migración neuronal que tiene lugar durante la formación embrionaria de la corteza cerebral. Existen además **factores adquiridos** que influyen en la aparición de crisis como la hipoxia, las alteraciones electrolíticas, los fármacos y los tóxicos, los cuales pueden alterar el equilibrio entre la excitabilidad y la inhibición neuronal. El aumento del K⁺ extracelular facilita las descargas neuronales repetitivas. La hipocalcemia aumenta la excitabilidad de la membrana neuronal, facilitando la sincronización y la propagación del impulso neuronal anormal. La

hipomagnesemia, hiperglucemia, hipoxia e isquemia también pueden dar lugar a crisis epilépticas. Algunos fármacos como los antidepresivos tricíclicos, y tóxicos como el ácido domoico también facilitan la aparición de crisis.

CLASIFICACIONES DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS Y DE LAS EPILEPSIAS

Para la sistematización clínica de la enfermedad, la **Liga Internacional Contra la Epilepsia** (International League Against Epilepsy, ILAE) ha desarrollado dos clasificaciones: la **clasificación de crisis epilépticas**¹ y la **clasificación de epilepsias y síndromes epilépticos**². La clasificación de las crisis permite analizar las crisis como síntoma, con el objeto de incorporarlo a la clasificación de epilepsias y síndromes. La clasificación de epilepsias y síndromes utiliza los tipos de crisis, junto con otros aspectos de la historia clínica (p.e.: edad de aparición, historia familiar, hallazgos de la exploración neurológica y de la resonancia magnética, respuesta al tratamiento y alteraciones sistémicas asociadas) para identificar síndromes y enfermedades. La identificación de enfermedades y síndromes permite precisar mejor el pronóstico, seleccionar el tratamiento más idóneo y buscar la etiología más probable. Estas dos clasificaciones han sido revisadas en años recientes^{24,25}, y se han propuesto modificaciones.

CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS: Según el origen de la descarga epiléptica, las crisis se dividen en crisis parciales o focales y crisis generalizadas.

Crisis parciales o focales: Tienen un origen circunscrito a una región de la corteza cerebral, generalmente en un solo hemisferio. Son el tipo de crisis que se presentan en las epilepsias focales, y cuando son resistentes a los fármacos **pueden responder al tratamiento quirúrgico**. Según la zona y la extensión de la corteza que se activa las manifestaciones clínicas varían, agrupándose las crisis de acuerdo con dos criterios: si consideramos la localización de la región cerebral en la que se originan, se dividen en crisis de origen **temporal, frontal, occipital, parietal** o de **localización indeterminada** cuando no se puede precisar la zona de inicio. Dependiendo de que exista o no alteración de la conciencia se diferencian crisis **parciales simples** cuando no se asocian con alteración de la conciencia y el paciente es capaz de recordar lo sucedido durante el episodio, y crisis **parciales complejas**, cuando se acompañan de alteración de la conciencia con pérdida de la capacidad de respuesta, desconocimiento del episodio y amnesia de lo que ha sucedido en su entorno durante la crisis. En función de dónde se originan, las crisis pueden manifestarse con movimientos involuntarios tónicos o clónicos, afectando a las extremidades o hemicara (crisis parciales **motoras**), alteraciones **somatostésicas** (auditivas, visuales, táctiles, olfatorias y gustativas), y sensaciones subjetivas **psíquicas** (de familiaridad,

angustia, miedo y placer), alteraciones **autonómicas** (taquicardia, bradicardia, hiperhidrosis, aumento del peristaltismo intestinal, cambio del patrón respiratorio, midriasis). La **amnesia** anterógrada transitoria es una de las manifestaciones más comunes de las crisis parciales complejas, además suele haber **alteraciones del lenguaje** (aunque en las crisis del hemisferio no dominante puede mantenerse el lenguaje preservado), cambios en la expresión facial, mirada ausente, automatismos orales o manuales. Las crisis parciales complejas se inician con frecuencia como una crisis parcial simple, llamada en este contexto “**aura**” si la sintomatología es subjetiva. Las crisis parciales simples y complejas pueden eventualmente propagarse y activar la corteza cerebral de ambos hemisferios, expresándose como una crisis secundariamente generalizada. Habitualmente esta generalización da lugar a actividad tónico-clónica bilateral.

Crisis generalizadas: La descarga inicial afecta simultáneamente a ambos hemisferios y por lo tanto se asocia con alteración de la conciencia desde el inicio. Existen varios tipos de crisis generalizadas, con semiología diversa: crisis **tónico-clónicas generalizadas** (GTC), **mioclónicas**, **tónicas**, **atónicas**, **ausencias típicas** y **ausencias atípicas**. Las crisis generalizadas no son subsidiarias de tratamiento quirúrgico, puesto que la zona epileptógena es bilateral o generalizada y por lo tanto irreseccable.

CLASIFICACIÓN DE LAS EPILEPSIAS Y SÍNDROMES EPILÉPTICOS: En esta clasificación se definen dos grupos de epilepsias: **epilepsias generalizadas** y **epilepsias relacionadas con localización** (epilepsias parciales o focales), según que el tipo de crisis predominante sea generalizada o parcial². Es importante realizar esta distinción porque tanto el pronóstico, la respuesta a los distintos fármacos antiepilépticos y las etiologías más frecuentes en cada grupo son diferentes. Hay además una categoría de “síndromes especiales” que incluye trastornos que se asocian con crisis pero que no se consideran epilepsia por existir un **factor agudo precipitante** responsable de las crisis (p.e.: fiebre, alcohol, drogas, eclampsia, hiperosmolaridad, hiperglucemia no cetósica, etc.) o por que se trata de una crisis aislada. Dentro de cada subgrupo de la clasificación (generalizado o parcial) se pueden diferenciar tres tipos de epilepsias según la etiología:

Epilepsias idiopáticas: son aquellas de etiología desconocida y en las que **se supone una causa genética**. Las crisis suelen iniciarse en la infancia y la adolescencia, aunque también pueden aparecer en la edad adulta. Los pacientes tienen una exploración neurológica normal, la respuesta al tratamiento suele ser favorable. En las formas generalizadas el electroencefalograma presenta rasgos característicos (punta-onda o polipunta-onda generalizada a 3 o más Hz) (figura 2).

Epilepsias sintomáticas: son causadas por **patología cerebral extensa** que puede identificarse o no mediante estudios de imagen cerebral, la exploración neurológica puede ser anormal, con frecuencia se asocian alteraciones cognitivas más o menos severas y el pronóstico es peor que en el grupo anterior, estando relacionado con la etiología. Este grupo puede incluir epilepsias generalizadas y focales.

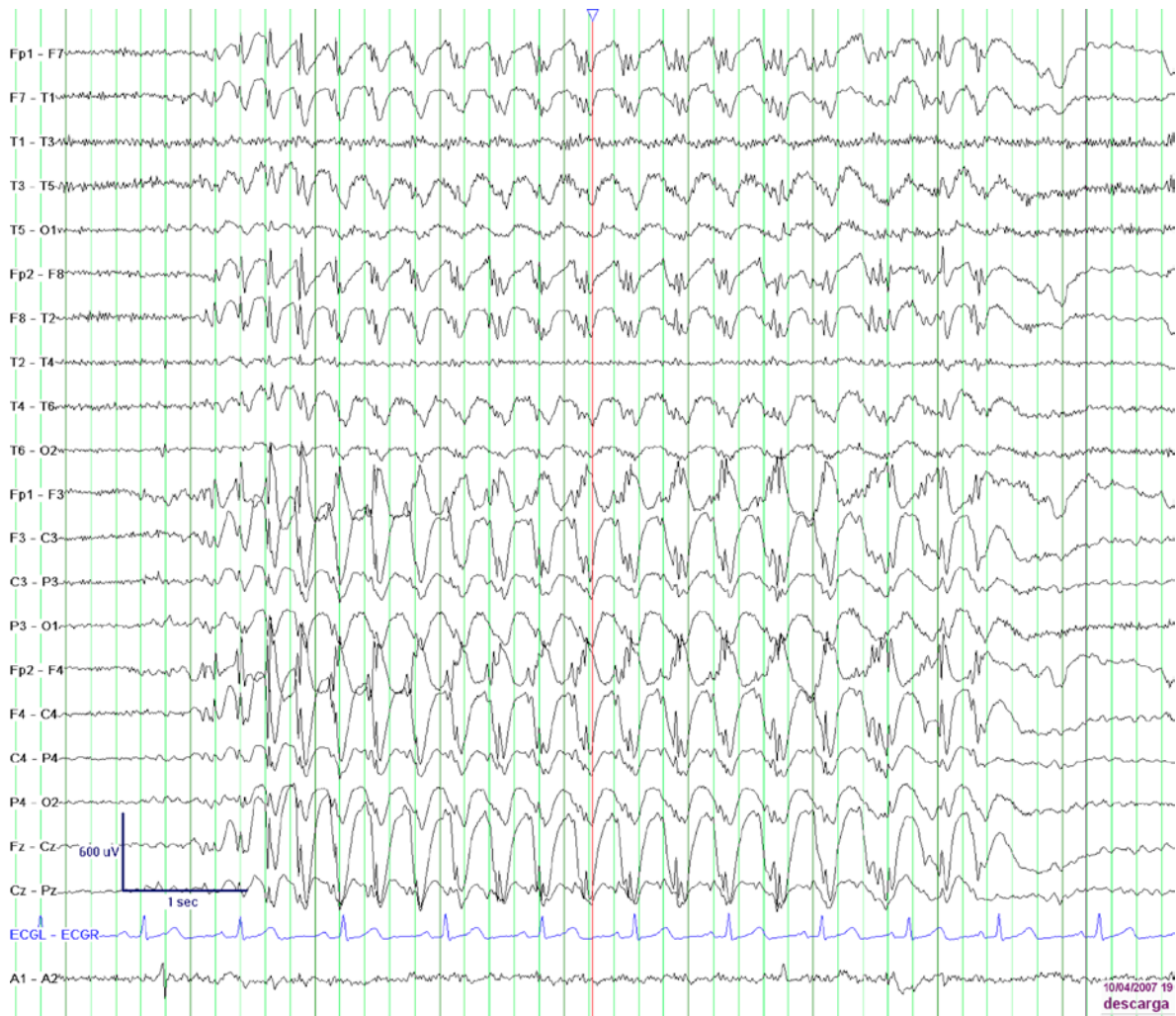


Figura 2: Punta-onda a 3 Hz, característica de epilepsia generalizada idiopática

Epilepsias criptogénicas o probablemente sintomáticas: suelen presentar rasgos focales, por lo que se supone que deben ser sintomáticas, pero en ellas **no se identifica una lesión con las técnicas de diagnóstico disponibles**. Se han descrito también varias epilepsias focales de origen genético (tabla 1) por lo que su distinción de las epilepsias idiopáticas es relativamente artificial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS EPILEPSIAS Y SÍNDROMES EPILÉPTICOS

En esta Tesis Doctoral se discute el diagnóstico y la evaluación prequirúrgica de las epilepsias focales resistentes al tratamiento farmacológico, principalmente del adulto. Por este motivo a continuación solo se describen las manifestaciones clínicas de este grupo de epilepsias y de las crisis psicógenas, con las que frecuentemente plantean el diagnóstico diferencial. Las epilepsias focales representan la mayoría de las epilepsias que se inician en la edad adulta, y muchas de las que se inician en la infancia. La semiología de las crisis, las manifestaciones intercríticas y la etiología tienen relación con la localización.

Epilepsia del lóbulo temporal: Las crisis temporales presentan sintomatología relativamente característica que permite diferenciarlas de las extratemporales. Son habituales las crisis parciales simples y complejas, y menos comunes las secundariamente generalizadas. Se distinguen dos tipos de epilepsia temporal:

Epilepsia temporal medial, límbica o amigdalohipocampal: La mayoría de las veces está causada por el síndrome de **esclerosis temporal medial (ETM) o esclerosis del hipocampo**. Este síndrome presenta una histología característica (figura 3) y clínicamente se caracteriza por un antecedente de lesión cerebral precoz (generalmente **crisis febriles complicadas** en la infancia), seguida de un período de varios años sin crisis y, a partir de la adolescencia, la aparición de crisis parciales complejas y secundariamente generalizadas²⁶.

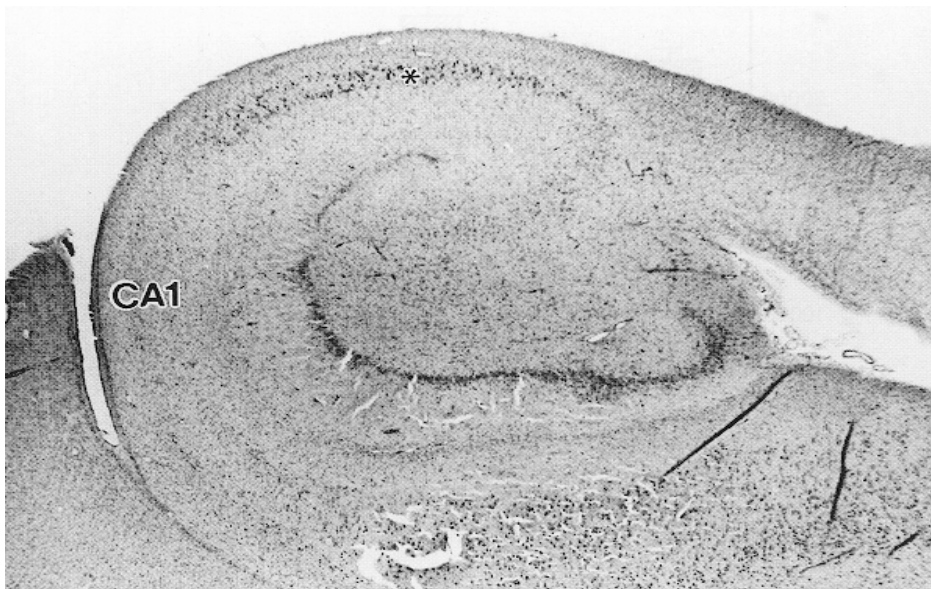


Figura 3: Esclerosis del hipocampo: Corte transversal en el que se aprecia pérdida de neuronas piramidales en los sectores CA1 y CA3-4, estando éstas preservadas en el sector CA2 (asterisco). Hematoxilina eosina.

Los pacientes suelen presentar **alteraciones de memoria** específica (verbal o visuoespacial). El EEG muestra puntas temporales anteriores unilaterales o bilaterales y lentificación temporal intermitente (figura 4). La RM suele poner de manifiesto alteraciones en la formación del hipocampo (atrofia, aumento de la señal y alteración de la estructura interna) (figura 5).

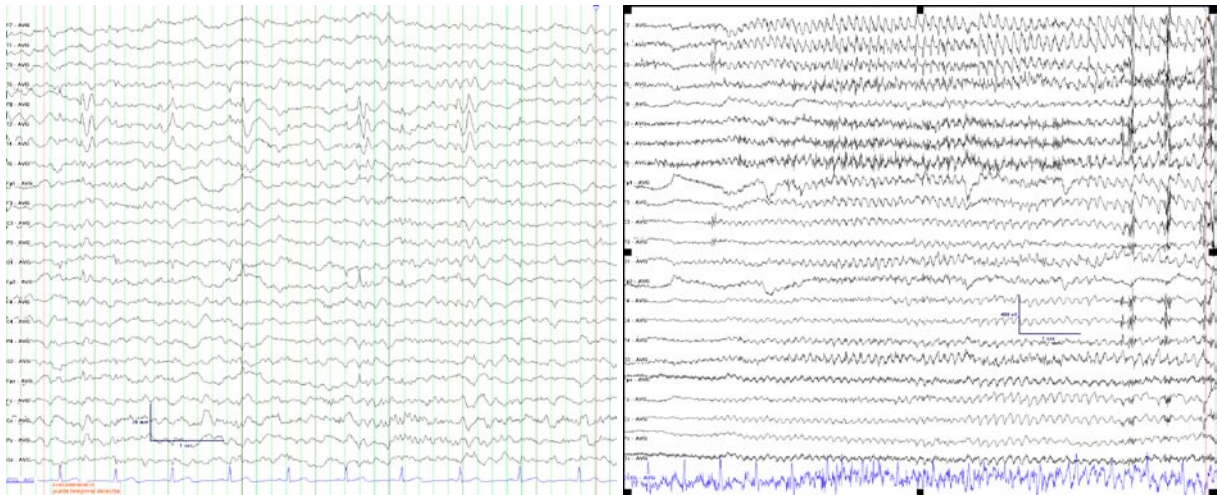


Figura 4: EEG en epilepsia temporal. EEG intercrítico (A): lentificación y punta focal temporal derecha. EEG crítico (B): crisis focal temporal izquierda.

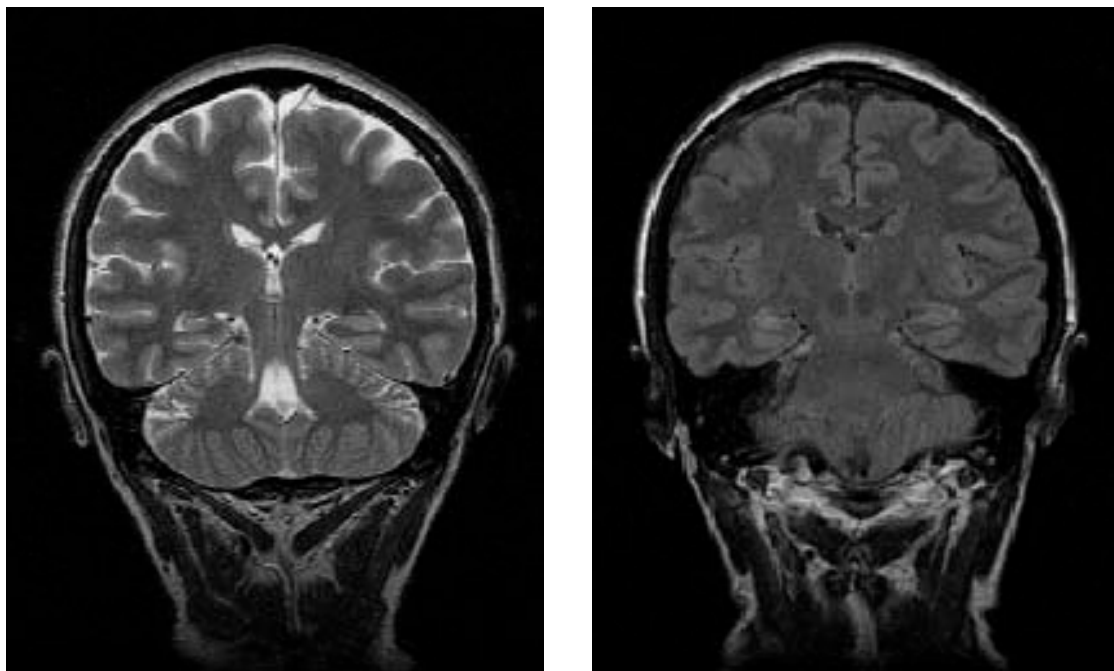


Figura 5: RM cerebral, en esclerosis del hipocampo derecho, corte coronal perpendicular al hipocampo. La secuencia T2 (A) muestra disminución de tamaño y pérdida de la estructura

interna. En la secuencia FLAIR (fluid attenuation inverse recovery) (B) se aprecia aumento de señal.

La respuesta al tratamiento farmacológico suele ser insuficiente, mientras que mediante **lobectomía temporal** puede alcanzarse el control completo de las crisis en el 70 a 80% de los enfermos cuando son seleccionados adecuadamente²⁷. Se han descrito algunas formas familiares de ETM, se trata de cuadros con evolución más favorable, con crisis menos frecuentes, control completo hasta en el 25% de los pacientes, e incluso con alteraciones características en la RM sin evidencia de crisis²⁸.

Epilepsia temporal lateral o neocortical: Las crisis parciales simples que cursan con ilusiones y alucinaciones auditivas, distorsiones de la percepción visual y alteraciones del lenguaje (p.e.: afasia o disfasia), sugieren que la descarga afecta al **neocórtex**. Son difíciles de distinguir de las epilepsias temporales mediales y de las epilepsias extratemporales, sobre todo cuando no se encuentra una anomalía focal epileptógena en la RM cerebral. Se ha descrito una forma de epilepsia temporal familiar con síntomas auditivos prominentes (epilepsia temporal lateral familiar autosómica dominante) en la cual son frecuentes las crisis parciales simples con sintomatología auditiva. El estudio genético de estas familias revela mutaciones en el gen *LG11*, localizado en el cromosoma 10q22q-24²⁹ (tabla 1).

Epilepsias del lóbulo frontal: La semiología de las crisis suele diferenciarlas de las epilepsias del lóbulo temporal. Las crisis focales con o sin alteración de la conciencia son frecuentes y breves, a veces de pocos segundos de duración, con tendencia a agruparse y **predominando durante el sueño**. Se caracterizan por movimientos amplios y **automatismos violentos**, que con frecuencia afectan a miembros inferiores (pedaleo, patadas), y pueden evocar movimientos sexuales³⁰. El paciente suele adoptar **postura tónica** asimétrica, son frecuentes la **versión oculocefálica** y las **vocalizaciones**. El período postcrítico es muy breve. La generalización secundaria y el *status epilepticus* son más frecuentes que en la epilepsia temporal. El EEG intercrítico puede ser normal o bien mostrar lentificación frontal o actividad epileptiforme focal o generalizada³¹ (figura 6). La **propagación rápida** al hemisferio contralateral las hace difíciles de diferenciar de epilepsias generalizadas. Debido a sus manifestaciones abigarradas y la frecuente normalidad del EEG **pueden confundirse con trastornos psicógenos**. Se han identificado diferentes subtipos de crisis frontales según la zona activada durante la crisis. Los estudios clínicos de individuos con alteraciones motoras paroxísticas durante el sueño han revelado que en una gran proporción de los casos se trata de epilepsias frontales, y éstas con frecuencia son difíciles de diferenciar de trastornos del sueño y distonías³². Las crisis frontales de la región

medial pueden presentar manifestaciones atípicas como reacción de parada³³ o movimientos distónicos bilaterales sin alteración de la conciencia, y crisis inducidas por sobresaltos³⁴. Se ha descrito una epilepsia frontal nocturna autosómica dominante, relacionada con mutaciones en genes codificadores de subunidades del receptor nicotínico de acetilcolina³⁵ (tabla 1).

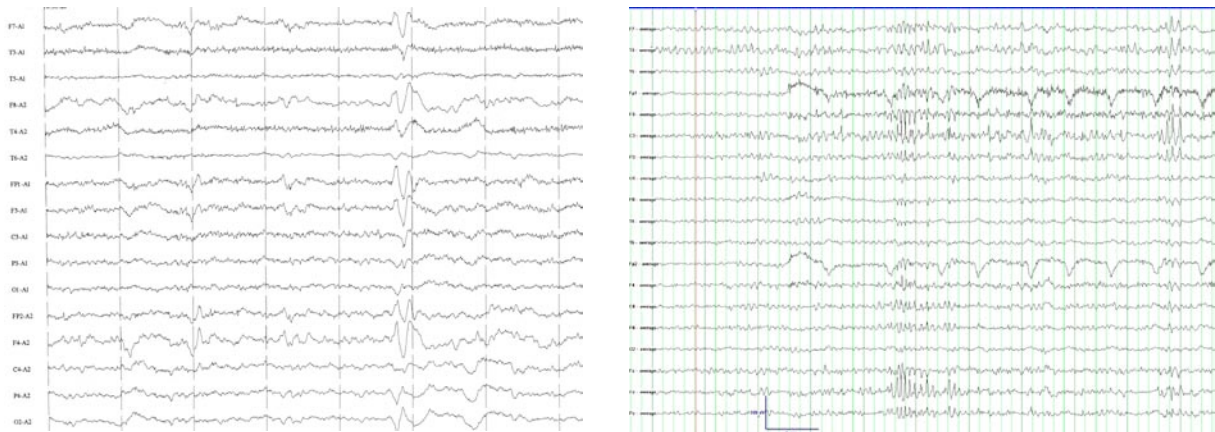


Figura 6: Patrones EEG en epilepsia frontal. Onda aguda frontal derecha y sincronía bilateral secundaria (A). Actividad rápida frontal-central izquierda (B).

Epilepsias de los lóbulos occipital y parietal: Son síntomas indicativos de activación de la corteza occipital las **alucinaciones visuales elementales** en campo visual contralateral, generalmente con formas complejas y colorido, que se extienden progresivamente en un campo visual conforme la crisis se propaga. También son frecuentes otras alteraciones de la percepción visual (metamorfopsia, discromatopsia, macropsia, micropsia, etc.), amaurosis, visión borrosa, alucinaciones complejas (escenas con personas, animales y objetos, asociados con cambios emocionales) y los **fenómenos oculomotores** (versión ocular, nistagmus y parpadeo)³⁶. Los síntomas más comunes que orientan a un inicio en la corteza parietal son las **disestesias** en hemicuerpo contralateral, dolor, alteraciones de la coordinación y **alteraciones de la percepción del cuerpo** (sensación de que una extremidad no le pertenece, aumenta de tamaño o no está, autoscopia)³⁷. Tras los síntomas iniciales, la propagación de la descarga hacia regiones anteriores hace que la semiología final sea similar a las de las crisis temporales y frontales. Por este motivo es difícil su localización cuando no aparecen crisis parciales simples o auras con semiología específica occipital o parietal. Los enfermos con epilepsia occipital pueden combinar crisis de apariencia temporal con crisis de apariencia frontal. Además el EEG puede ser falsamente localizador, y así puede existir una equívoca sincronía occipital-frontal (el EEG ictal registra

actividad epileptiforme propagada desde el lóbulo occipital a través del fascículo longitudinal superior y/o occipito-frontales).

Epilepsia focal de localización indeterminada: Cuando la semiología de las crisis, la exploración y las pruebas complementarias sugieren que se trata de una epilepsia focal pero no es posible determinar la localización, se clasifican como epilepsias focales de localización indeterminada.

Epilepsia parcial continua progresiva de la infancia (síndrome de Kojewnikow): Se trata de epilepsias en las cuales los hallazgos del EEG y las características clínicas revelan crisis focales, generalmente simples, prolongadas durante horas y días. En la mayoría de las ocasiones están causadas por el **síndrome de Rasmussen o encefalitis focal crónica**. Se trata de una encefalopatía focal progresiva, que suele aparecer en la infancia, aunque también se puede presentar en adultos. En las fases iniciales cursa con crisis parciales motoras, que empeoran progresivamente y evolucionan a epilepsia parcial continua. La semiología de las crisis varía a lo largo de la vida, indicando un proceso activo que afecta progresivamente a diferentes regiones de la corteza, siempre en un mismo hemisferio. Las crisis son resistentes al tratamiento farmacológico, apareciendo con el tiempo **hemiplejía progresiva y deterioro cognitivo**³⁸. En la RM se aprecia atrofia cortical focal, dilatación del sistema ventricular, alteraciones en la señal de la sustancia blanca y en los ganglios de la base en el hemisferio afecto (figura 7).

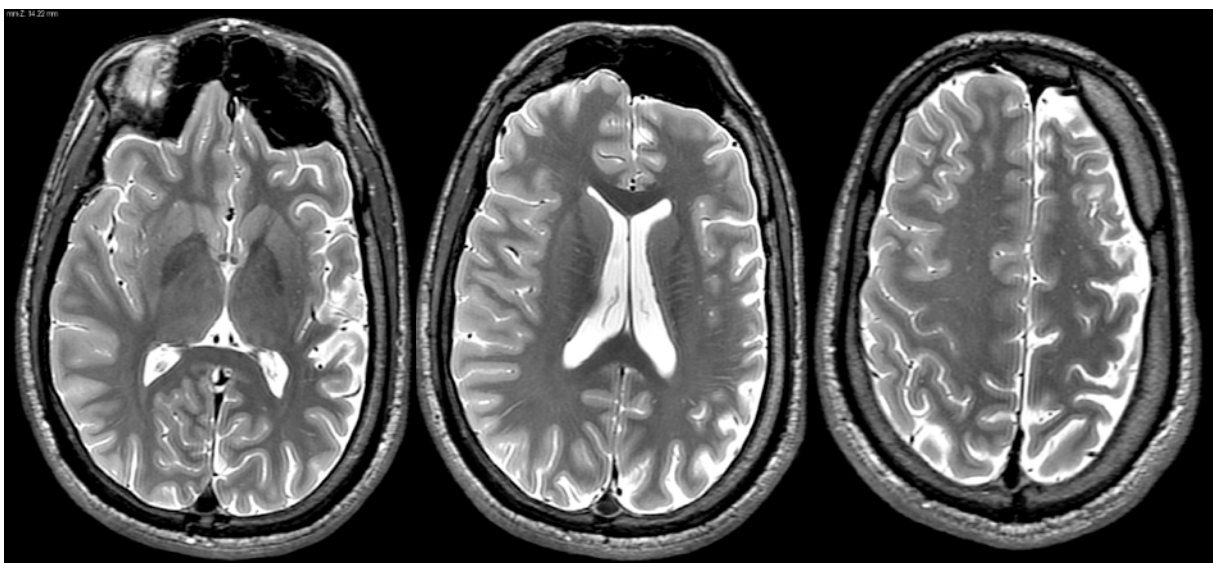


Figura 7: RM en encefalitis de Rasmussen: atrofia cortical difusa afectando el hemisferio cerebral izquierdo.

La mayoría de los enfermos requieren tratamiento quirúrgico, con resecciones focales extensas o **hemisferectomía**. El tratamiento con gammaglobulina intravenosa ha mostrado utilidad limitada en estudios no controlados. La histología recuerda una encefalitis vírica focal con infiltración linfocitaria perivascular. En algunos enfermos se han hallado autoanticuerpos dirigidos contra subunidades del receptor de glutámico³⁹.

Las epilepsias parciales continuas también pueden aparecer como variaciones de epilepsias parciales frontales con afectación de la región rolándica en relación con etiologías diversas, como trastornos de la migración neuronal, encefalopatía mitocondrial con episodios similares a ictus (*mitochondrial encephalopathy with stroke-like lesions* [MELAS]), tumores (principalmente glioblastoma), radionecrosis y lesiones vasculares.

Crisis no epilépticas: Se estima que entre el 15-30% de los pacientes que son derivados a centros de cirugía de epilepsia en realidad sufren **crisis no epilépticas de origen psicógeno** (*pseudocrisis*), por lo que su exclusión es fundamental en toda evaluación prequirúrgica. En este grupo de pacientes hay una mayor incidencia de negligencia, acoso, y abuso físico o sexual, y suelen presentar **trastornos psiquiátricos**, principalmente trastornos disociativos, de personalidad, de ansiedad generalizada y síndrome de stress postraumático. La existencia de historia familiar de epilepsia u otra enfermedad neurológica no excluye el diagnóstico, de hecho algunos pacientes han podido incorporar a su clínica las manifestaciones observadas en personas cercanas con epilepsia. Existen ciertas **características clínicas** que pueden sugerir la presencia de pseudocrisis: duración prolongada (más de 5 minutos), ausencia de cambios autonómicos (taquicardia, midriasis, cambio del patrón respiratorio), convulsiones desproporcionadas con movimientos fuera de fase, gemido o llanto y ojos cerrados durante la actividad convulsiva. Si se observan vocalizaciones suelen ocurrir en el seno de la crisis y no al inicio, y en caso de mordedura de la lengua la herida está en la punta y no en el borde⁴⁰. No obstante para su **diagnóstico es fundamental la monitorización con video-EEG** siendo posible en la mayoría de las ocasiones registrar los episodios en estudios breves, de uno o dos días⁴¹. El diagnóstico clínico, basado exclusivamente en la semiología de las crisis, sin una correlación simultánea de la actividad eléctrica cerebral, conlleva muchas veces un diagnóstico equivocado y así, no es infrecuente que pacientes que inicialmente fueron diagnosticados de pseudocrisis presenten epilepsias frontales o temporales con semiología abigarrada, o bien que en un mismo paciente coexistan crisis epilépticas y crisis psicógenas. El diagnóstico definitivo se alcanza cuando en video-EEG se registran episodios con características sugerentes de origen psicógeno y el EEG simultáneo no muestra cambios de la actividad bioeléctrica

cerebral, si bien debe considerarse que las crisis parciales simples y algunas crisis frontales pueden tener EEG normal durante el episodio.

ETIOLOGÍA DE LAS CRISIS Y LAS EPILEPSIAS

Las causas más comunes de la epilepsia **varían en función de la edad y el área geográfica**. De forma general puede indicarse que las alteraciones congénitas y los trastornos genéticos son más comunes en el recién nacido y la infancia precoz. En niños más mayores y adultos jóvenes la predisposición genética, la esclerosis del hipocampo, el abuso de drogas y alcohol, y los traumatismos craneales tiene un papel más relevante. En el anciano la enfermedad vascular cerebral y las enfermedades degenerativas del sistema nervioso central son más frecuentes. Los tumores y las infecciones del SNC son causa de epilepsia a cualquier edad, si bien los tumores malignos son más frecuentes después de los 30 años. Las infecciones endémicas, como la cisticercosis, pueden ser un causa frecuente en algunas regiones del mundo. Se considera que la epilepsia es una **enfermedad multifactorial**, y para cualquier etiología la predisposición genética es un factor determinante en la aparición de crisis, si bien estos se ha demostrado en el caso de las crisis relacionadas con el alcoholismo, pero no en los traumatismos craneales⁴². Las manifestaciones clínicas además están marcadamente influidas por la edad de presentación, siendo posible identificar síndromes específicos en relación con la etapa de maduración del SNC.

En estudios comunitarios, las **epilepsias sin causa determinada** (idiopáticas y criptogénicas) representan el **60%**^{43,44,45}, si bien un estudio más exhaustivo de estos pacientes (principalmente mediante RM cerebral) reduciría esta proporción. Se determina que la epilepsia es *idiopática* cuando se supone que existe una base genética, y *criptogénica* o *probablemente sintomática*, cuando se asume que debe existir una lesión focal cortical subyacente, aunque ésta no haya sido identificada mediante el estudio con RM². Las **epilepsias sintomáticas**, aquellas en las cuales la etiología ha sido determinada, pueden ser secundarias a cualquier patología de la corteza cerebral. Es habitual en los estudios epidemiológicos diferenciar las epilepsias **sintomáticas agudas**, aquellas que ocurren poco después de una lesión del SNC (un grupo en el que pueden haberse incluido crisis sintomáticas agudas, que por su evolución posterior no serían consideradas epilepsia), y epilepsias **sintomáticas remotas**, siendo éstas las que aparecen tiempo después de presentarse una lesión del SNC. La determinación de la etiología tiene importancia para seleccionar el tratamiento adecuado y además tiene valor pronóstico, pues en algunas causas (p.e.: esclerosis del hipocampo, trastornos de la migración neuronal) la probabilidad de control de crisis es menor que en otras (p.e.: epilepsia generalizada idiopática). La tabla 2

muestra de forma resumida las etiologías más frecuentes. A continuación se describen las etiologías más relevantes en pacientes con epilepsia refractaria valorados para cirugía.

Etiología	Proporción (%)	Comentarios
Criptogénica / idiopática	61	83% en niños menores de 10 años 38% en mayores de 60 años
Enfermedad cerebrovascular	15	49% en mayores de 60 años
Alcoholismo	6	27% entre 30 y 40 años
Tumor cerebral	6	1% en menores de 30 años 19% entre 50 y 60 años 11% en mayores de 60 años
Traumatismo craneal	3	
Infección del SNC	2	
Otras causas	7	

Tabla 2: Etiologías más frecuentes de las epilepsias y crisis epilépticas (Tomado de referencia 11)

Factores genéticos: Los factores genéticos juegan un papel importante en la patogenia de la epilepsia. En la mayoría de los casos la transmisión sigue un patrón de **herencia poligénica** en la cual intervienen diferentes alelos de susceptibilidad, procedentes de los progenitores o de mutaciones espontáneas, y el resultado final tiene relación con la interacción entre estos genes y con factores adquiridos. La interacción entre diferentes genes, con polimorfismos diversos, determina las diferencias individuales en la predisposición a padecer crisis espontáneas o en relación con lesiones del SNC, y la severidad de éstas.

La **herencia mendeliana simple** explica solamente el 1 o 2% de las epilepsias⁴⁶. En estos casos la existencia de una mutación en un solo gen (*herencia monogénica*) condiciona la aparición de epilepsia. En este tipo de herencia además, la penetrancia y el fenotipo son variables. Estas diferencias entre individuos con la misma mutación tienen relación con el gen afectado, el tipo de mutación, el trasfondo genético (la existencia y combinación de otros alelos de susceptibilidad) y la presencia de factores adquiridos.

Las epilepsias se engloban dentro de las **canalopatías**⁴⁷ puesto que las mutaciones en genes codificadores de subunidades de canales iónicos y estructuras relacionadas (*LG1*)

explican la mayoría de las formas monogénicas (Tabla 1), y también se han relacionado con epilepsias poligénicas. Entre los genes de susceptibilidad descritos en las epilepsias poligénicas se encuentran: *CACNA1H* en epilepsias generalizadas idiopáticas⁴⁸, *GABRD* en epilepsias idiopáticas generalizadas y GEFS+⁴⁹, *KCND2* en epilepsia del lóbulo temporal⁵⁰, y *GABRB3* en epilepsia de ausencia infantil⁵¹.

Malformaciones del desarrollo cortical: El desarrollo de la corteza cerebral es un proceso dinámico y complejo que puede verse interrumpido en alguno de sus diferentes estadios durante el desarrollo embrionario. Los trastornos de la migración, diferenciación, y proliferación de las neuronas en el periodo embrionario dan lugar a un amplio grupo de alteraciones congénitas que se encuadran dentro de los **trastornos de la migración neuronal**⁵² (tabla 3). Estos pueden tener una distribución difusa, unilateral o focal (figura 8). Las alteraciones cognitivas y motoras, y las crisis epilépticas son sus manifestaciones clínicas más comunes. Las crisis suelen iniciarse en la infancia, pero pueden aparecer a cualquier edad, y con frecuencia son resistentes a la medicación. La RM cerebral suele demostrar las anomalías en una gran parte de los pacientes. Las lesiones difusas o muy extensas (p.e.: síndrome de “doble córtex”, hemimegalencefalia) suelen asociarse con epilepsias generalizadas sintomáticas y discapacidad intelectual. Las lesiones focales, como las **displasias tipo I y tipo II con células globoideas (tipo Taylor)** pueden acompañarse de síntomas o signos focales, y generalmente epilepsia de difícil control en las que la cirugía puede ser eficaz. Las formas más comunes son las siguientes:

I- Malformaciones debidas a proliferación o apoptosis neuronal o glial anormal:

A- Anomalías del tamaño cerebral (proliferación disminuida / apoptosis aumentada, o proliferación aumentada / apoptosis disminuida)

- 1- Microcefalia con córtex fino o normal
- 2- Microlisencefalia (microcefalia extrema con córtex grueso)
- 3- Microcefalia con polimicrogiria extensa
- 4- Macrocefalias

B- Proliferación anormal (tipos celulares anormales)

- 1- No neoplásica
 - a- Hamartomas corticales de la esclerosis tuberosa
 - b- Displasia cortical con células globoideas
 - c- Hemimegalencefalia
- 2- Neoplásica
 - a- Tumor neuroepitelial disembrionoplásico

b- Ganglioglioma

c- Gangliocitoma

II- Malformaciones por migración neuronal anormal:

A- Espectro lisencefalia / heterotopia en banda

B- Síndromes del espectro córtex empedrado / distrofia muscular congénita

C- Heterotopia

a- Subependimaria (periventricular)

b- Subcortical (excepto la heterotopia en banda)

c- Marginal glioneural

III- Malformaciones por organización cortical anormal:

A- Polimicrogiria y esquisencefalia

a- Polimicrogiria bilateral

b- Esquisencefalia

c- Polimicrogiria con otras malformaciones cerebrales

d- Polimicrogiria o esquisencefalia como parte de alteraciones congénitas múltiples o retraso mental

B- Displasia cortical sin células balonadas

C- Microdisgenesias

IV- Malformaciones del desarrollo cortical sin clasificación concreta:

A- Malformaciones secundarias a errores congénitos del metabolismo

a- Enfermedades mitocondriales y déficit del metabolismo del piruvato

b- Enfermedades peroxisomales

B- Otras malformaciones no clasificadas

a- Displasia sublobar

b- Otras

Tabla 3: Clasificación de los trastornos de la migración neuronal y malformaciones del desarrollo cortical (tomado de referencias 55 y 58).

Lisencefalia y heterotopia subcortical en banda: La lisencefalia tipo I se caracteriza por la ausencia (agiria) o disminución (paquigiria) de circunvoluciones, dando lugar a un córtex engrosado y con superficie lisa. Se reconocen varios tipos de lisencefalia, siendo más común la lisencefalia clásica o tipo I⁵³. En ésta el córtex tiene un marcado aumento del grosor (10 a 20 mm en vez de los 4 mm del córtex normal). La histología revela cuatro capas celulares en vez de las seis normales⁵⁴. La heterotopia subcortical en banda es un trastorno relacionado, en el cual bandas de sustancia gris se encuentran en la sustancia blanca,

interpuestas entre el córtex y los ventrículos laterales⁵⁵. La histología muestra que las neuronas se han dispuesto en la cercanía del córtex normal manteniendo vestigios de una organización laminar⁵⁴. Se han identificado dos **genes relacionados** con estos trastornos de la migración neuronal: *LIS1*, responsable de una forma autosómica dominante⁵⁶, y *doblecortina*, *XLIS* o *DCX*, relacionado con una forma ligada al cromosoma X⁵⁷. Los pacientes con lisencefalia clásica presentan retraso en el desarrollo, hipotonía neonatal con evolución a tetraparesia espástica, retraso intelectual profundo y generalmente muerte precoz. Las formas menos severas, como paquigiria y heterotopia subcortical en banda presentan cuadros más leves. El 90% de los pacientes sufren epilepsia y con frecuencia espasmos infantiles. El síndrome de Miller-Dieker está causado por la delección de LIS y los genes contiguos, asociándose con dismorfismo facial y otras malformaciones además de lisencefalia. La lisencefalia tipo II, o lisencefalia en empedrado, se caracteriza por un córtex liso y de apariencia irregular, con frecuencia se asocia a anomalías oculomotoras, distrofia muscular congénita y alteraciones cognitivas de intensidad variable.

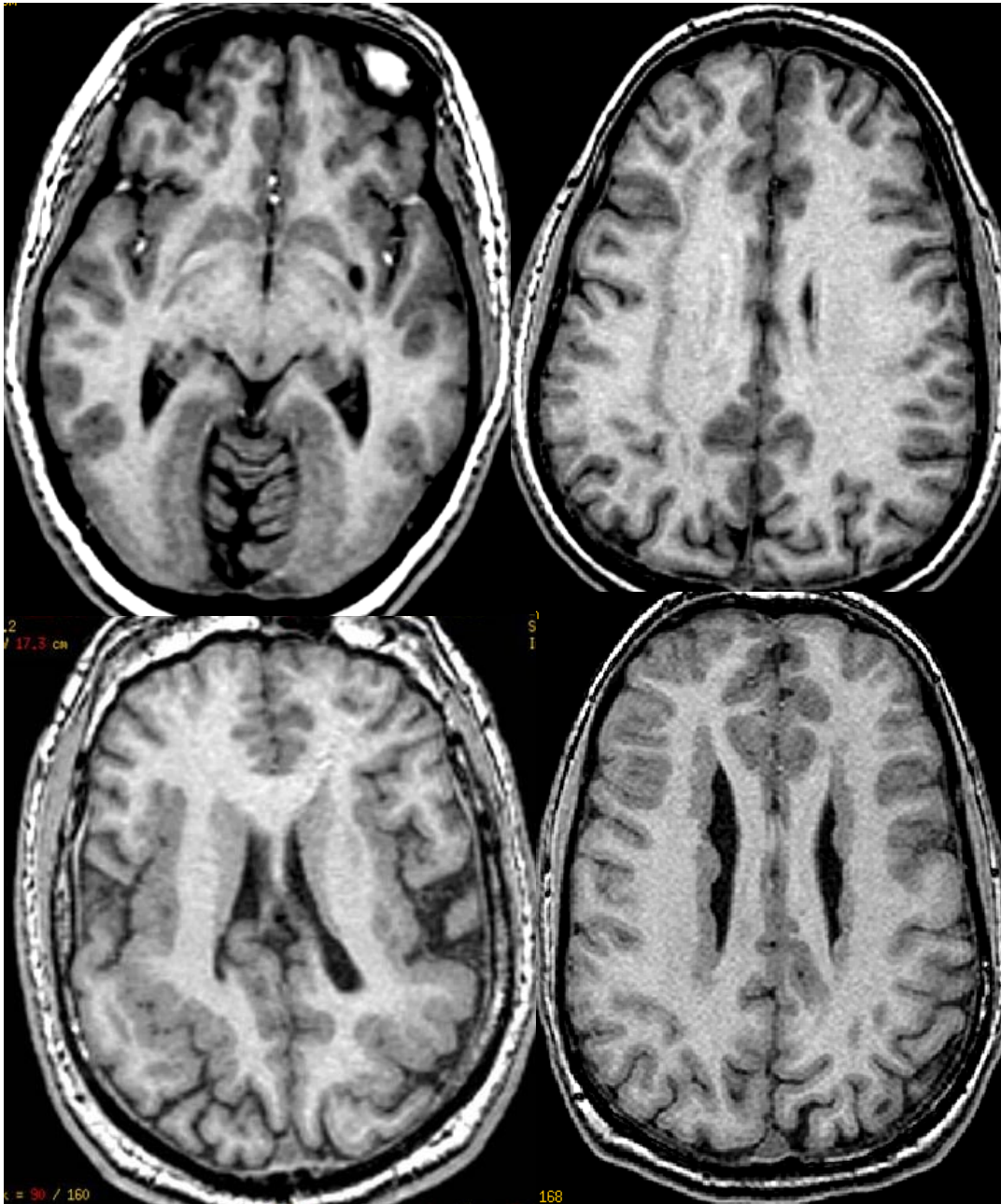


Figura 8: RM en trastornos de la migración neuronal: lisencefalia occipital bilateral (A), heterotopia subcortical en banda o “doble cortex” unilateral derecho (B), displasia opercular bilateral (C) y heterotopia periventricular bilateral (D).

Heterotopia: Se suelen reconocer tres grupos: periventricular, subcortical (nodular o laminar) y leptomeníngea. La RM puede identificar las dos primeras formas, pero no la segunda. La forma subcortical en banda se incluye en el grupo anterior, como una forma leve de lisencefalia. La **heterotopia periventricular nodular** consiste en nódulos más o menos numerosos y confluyentes de sustancia gris, localizados a lo largo de los ventrículos laterales, indicando una interrupción completa de la migración de algunas neuronas. El

córtex superpuesto puede tener una organización anómala⁵⁸. Muchos pacientes presentan epilepsia que puede iniciarse en la infancia tardía o la edad adulta, con función cognitiva normal o en el límite inferior. Se presenta sobretodo en mujeres, con un patrón de herencia ligada al cromosoma X, mortalidad elevada en fetos de varones y recurrencia del 50% en mujeres. Casi todas las formas familiares y un cuarto de las esporádicas presentan mutaciones en el gen de la filamina A⁵⁹.

Polimicrogiria: Se caracteriza por la presencia de un **número excesivo de giros de pequeño tamaño**, que confieren una superficie irregular y un aspecto nodular al córtex⁶⁰. Puede estar localizada en un único giro, afectar una porción más o menos extensa de un lóbulo o un hemisferio, ser bilateral (simétrica o asimétrica) o difusa, variando su apariencia en relación con la edad del paciente. En función de su localización y extensión se asocia con una gran variedad de síndromes y puede estar causada por mutaciones en varios genes. La polimicrogiria bilateral perisilviana es una de las formas más comunes, asociándose con discapacidad intelectual leve o moderada, alteraciones motoras afectando a musculatura orofacial y a veces a extremidades, y epilepsia. Algunas formas con predilección para afectar al hemisferio derecho se han observado en relación con deleciones en el cromosoma 22q11.2⁶¹. La RM suele demostrar fácilmente las anomalías del córtex, pero en ocasiones puede plantear dificultades diagnósticas con la ulegiria, relacionada con encefalopatía perinatal hipóxico-isquémica⁶².

Síndrome de Aicardi: Caracterizado por discapacidad intelectual severa, espasmos infantiles, lagunas corioretinianas, **agenesia del cuerpo caloso y polimicrogiria difusa** asociada con heterotopias subcorticales o periventriculares⁶³.

Displasias corticales focales: Incluyen un espectro de alteraciones de la estructura de la laminación cortical, asociadas con una combinación de anomalías histológicas en las que se incluyen **neuronas gigantes** o citomegálicas, **neuronas dismórficas** y **células globoides**^{64,65}. Las displasias corticales focales se originan a partir de alteraciones en la migración, maduración y muerte celular durante la ontogénesis. Pueden tener una relación patogénica con los túbers de la esclerosis tuberosa y los tumores neuroepiteliales disembrionarios. Representan **una de las patologías más frecuentes en las series de cirugía de epilepsia**, identificándose en el 14% de los pacientes⁶⁶ y el 42% en las series pediátricas⁶⁷.

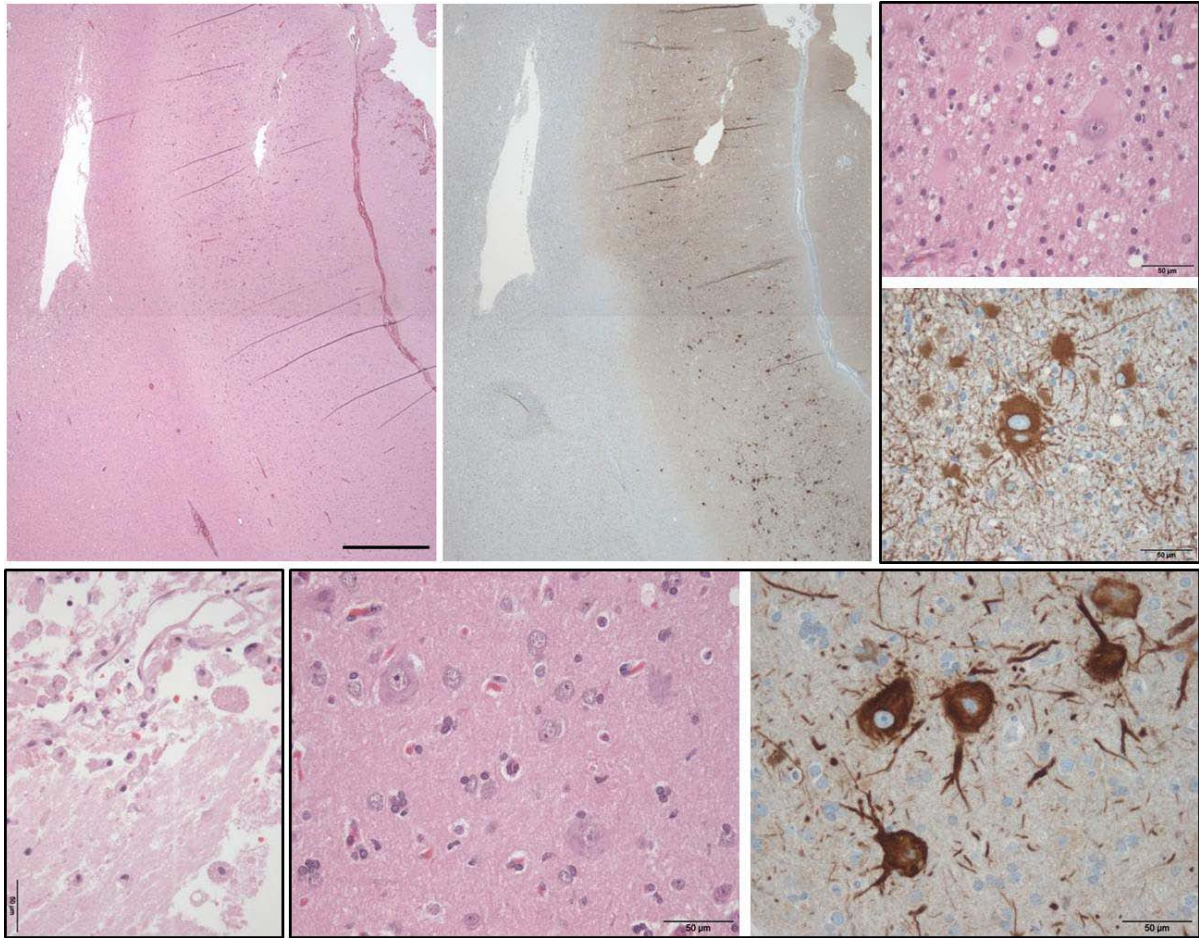


Figura 9: Histología de displasia tipo Taylor: Tinciones de hematoxilina eosina (A,C, E y F), neurofilamentina SMI32 (B y G) y vimentina (D). Células globoides (flechas), algunas con dos núcleos (E), y neuronas dismórficas con pérdida de orientación anatómica (F y G)

Se diferencian tres formas en función de histología y apariencia en RM. La **malformación leve del desarrollo cortical** y la **displasia cortical focal tipo I** son difíciles de localizar mediante RM, y en ellas el PET con 18 Fluoro-desoxiglucosa puede facilitar el diagnóstico. La **displasia focal cortical tipo II A-B, o displasia tipo Taylor**, presenta neuronas citomegálicas y puede presentar células globoides (figura 9), siendo posible identificarla mediante RM (figura 10A). Las tres formas se manifiestan con epilepsia de inicio sobretodo en el niño pero también en el adulto, con rasgos focales y frecuente refractariedad al tratamiento farmacológico⁶⁸. La cirugía, cuando es posible, permite mejorar o incluso controlar las crisis en una elevada proporción de pacientes⁶⁹.

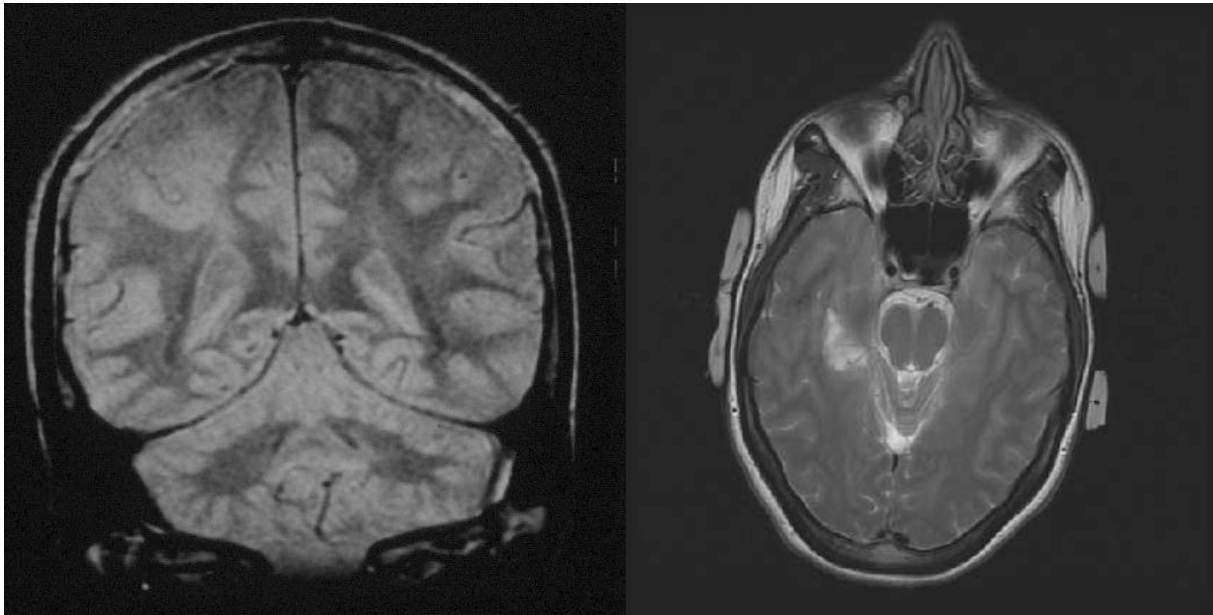


Figura 10: malformaciones focales del desarrollo cortical tratables mediante cirugía: displasia tipo 2 con células globoides o displasia tipo Taylor (A), tumor neuroepitelial disemбриoplásico (B).

Encefalopatía perinatal hipóxica-isquémica: La *hipoxia* y la *isquemia* en el periodo neonatal son causas frecuentes de encefalopatía, retraso madurativo, crisis neonatales y epilepsia. Según el periodo de gestación el patrón de daño cerebral puede variar, pero cualquiera de ellos puede asociarse con crisis y epilepsia. En un estudio en 109 neonatos se observó que cuando el pH es inferior a 7,0 la correlación entre crisis y test de Apgar es baja, y es más fiable el descenso del pH, de tal forma que 9% de neonatos con pH entre 6,9 y 6,99 y 80% con pH entre 6,61 y 6,70 presentaron crisis⁷⁰. El **pH inferior a 7,05 se ha relacionado con un incremento significativo en la probabilidad de presentarse crisis neonatales**⁷¹, no obstante dos terceras partes de los neonatos con pH inferior a 7'0 son neurológicamente normales en el momento del alta. En el 60% de los casos graves las crisis se presentan en las 12 primeras horas y el status epilepticus es frecuente. La severidad de las crisis tiene relación con la severidad de la hipoxia e isquemia, así las crisis que persisten durante 48 horas o más se asocian con una elevada mortalidad. Entre el 5 y 30 % de los neonatos con crisis secundarias a hipoxia-isquemia **tienen secuelas neurológicas** permanentes y graves. Si bien la mayoría de las epilepsias secundarias a encefalopatía perinatal hipóxica-isquémica debutan en la edad pediátrica **también pueden iniciarse en la edad adulta** y el patrón de afectación neurológica es variable, incluyendo individuos con discapacidad severa, hasta casos leves con exploración normal. En el recién nacido a término con sufrimiento fetal la anoxia provoca **lesiones isquémicas en territorios frontera** de la circulación cerebral (figura 11A), con un patrón característico denominado **ulegria**⁶².

En estos pacientes es frecuente la semiología ictal sugerente de inicio en corteza occipital o parietal y la propagación de las crisis a regiones frontales. La epilepsia también puede estar relacionada con infartos circunscritos al territorio de las arterias del polígono de Willis, que pueden cursar con déficit motor unilateral.

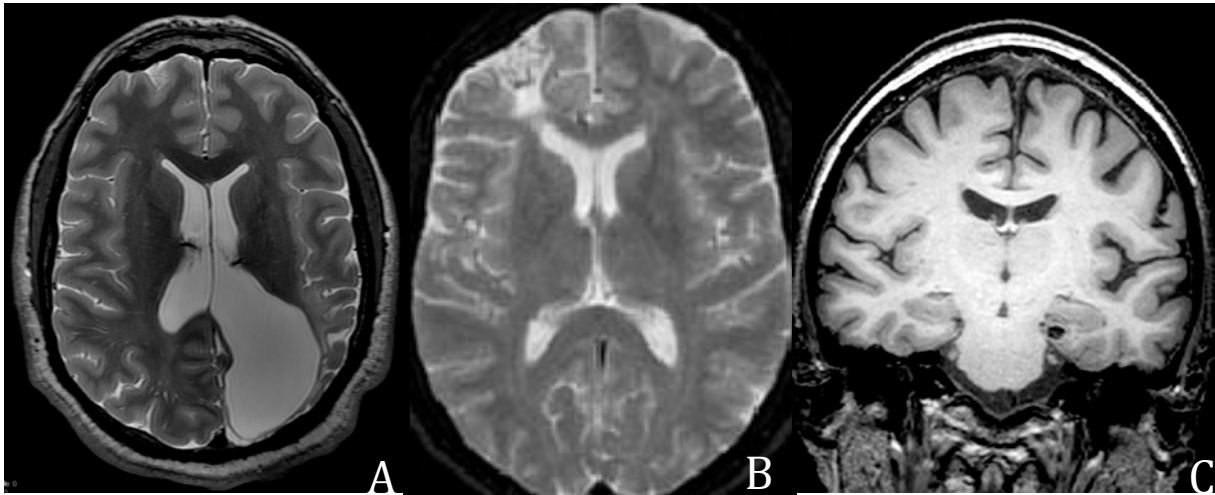


Figura 11: RM en paciente con infarto en territorios vasculares frontera (ulegria) en relación con hipoxia perinatal (A), en la cual se aprecia disminución del grosor de la base de las circunvoluciones occipitales. RM mostrando contusión frontal derecha, con áreas de ausencia de señal en secuencia T2, en relación con restos de hemosiderina (B). Angioma cavernoso (C).

Traumatismo craneoencefálico: La **epilepsia postraumática** constituye hasta el **20%** de las epilepsias del adulto. La incidencia de crisis en el adulto tras un traumatismo craneal cerrado alcanza hasta el 5'1% y es superior en el niño. La mayoría de las crisis (80%) aparecen en los dos años siguientes al traumatismo. En función del momento de su aparición se distinguen dos situaciones clínicas. Las **crisis agudas**, que ocurren en los *primeros minutos* después del traumatismo suelen ser generalizadas tónico-clónicas y se observan en el 1% de los casos, desarrollando epilepsia solamente el 3% de ellos. Cuando aparecen **crisis después del primer día** del traumatismo éstas tienen relación con la presencia de edema, hemorragia y cambios estructurales tardíos, por lo que se asocian a un riesgo entre el 30% y el 80% de desarrollar epilepsia. Son factores de riesgo de desarrollar epilepsia postraumática la alteración de conciencia o amnesia de más de 24 horas de duración y la presencia de contusión o hemorragia cerebral; las lesiones hemorrágicas son las que conllevan el mayor riesgo⁷². Las contusiones con frecuencia asientan en la región

frontal y temporal anterior (figura 11B) y con frecuencia pueden mejorarse con tratamiento quirúrgico. El tratamiento con fármacos antiepilépticos **no es útil en la prevención** de epilepsia postraumática; durante el periodo de tratamiento puede evitarse la aparición de crisis, pero después de suspender el fármaco el riesgo es similar al de sujetos que no han sido tratados⁷³. El tratamiento durante las dos primeras semanas puede aportar beneficio, debido a que en este periodo la incidencia de crisis es alta y las complicaciones (aumento de presión intracraneal, neumonía por aspiración, luxación de hombro) pueden empeorar el pronóstico general.

Malformaciones vasculares: Las **malformaciones arteriovenosas, angiomas cavernosos y aneurismas** pueden ocasionar crisis por irritación de la corteza adyacente debido al depósito de hemosiderina, o por compresión directa. Aparecen crisis en el 40% de las malformaciones vasculares, siendo éstas una de las formas de presentación más frecuente⁷⁴. Los *angiomas cavernosos* o *cavernomas* son menos habituales que las malformaciones arteriovenosas, pero sin embargo son más frecuentes en los pacientes con epilepsia. Se trata de lesiones constituidas por vasos sinusoidales parecidos a capilares, cubiertos de endotelio y desprovistos de tejido elástico o muscular⁷⁵. Estos vasos anómalos se disponen en ovillos, sin parénquima cerebral entre ellos, asociándose con signos de microhemorragia, gliosis y calcificaciones en el parénquima cerebral circundante. Cuando son **múltiples** (13 a 33% de los casos), se debe **sospechar el origen familiar** (cavernomatosis familiar autosómica dominante)⁷⁶. Los genes causantes de cavernomatosis familiar se han localizado en los cromosomas 7q, 7p y 3q⁷⁷. El locus *CCM1* en el cromosoma 7q21–22 codifica el gen *Krit1*⁷⁸, una proteína probablemente con función supresora tumoral⁷⁹

Las crisis epilépticas son la manifestación clínica más frecuente de los cavernomas, y no suelen tener relación con el sangrado agudo, sino con el depósito crónico de hemosiderina. Su aspecto típico en la RM está condicionado por la sucesión de microhemorragias en diferentes estadios, lo cual confiere un centro heterogéneo (hipo e hiperintenso). En T2 aparece además un anillo periférico hipointenso que representa el depósito de hemosiderina, visible con mayor facilidad en las técnicas de eco de gradiente (GE). En los cavernomas pequeños, la única alteración visible puede ser la producida por la hemosiderina, que puede detectarse únicamente con secuencias GE, especialmente las realizadas con técnica eco-planar (EPI) (figura 11C). Cuando se plantea el **tratamiento quirúrgico por epilepsia refractaria debe verificarse que no existen otros angiomas cavernosos** que puedan ser responsables de las crisis, y que en la resección se incluyen los depósitos de hemosiderina periféricos, y no solamente el nidus o la zona central del

cavernoma. Para alcanzar este segundo objetivo suele ser necesario el estudio mediante electrocorticografía. Las *telangiectasias* tienen una patología similar a los cavernomas y con frecuencia se asocia a ellos. Por el contrario los *angiomas venosos* rara vez son sintomáticos y su identificación en pacientes con epilepsia no suele tener relación con la etiología de las crisis.

Tumores del sistema nervioso central: La epilepsia asociada a neoplasias cerebrales es más frecuente entre los 20 y los 60 años⁸⁰. En los **adultos predominan los tumores de estirpe glial** y los meningiomas de localización hemisférica, a diferencia de los niños en quienes son más frecuentes los tumores de fosa posterior (meduloblastoma, ependimoma y astrocitoma de cerebelo). Los tumores son la **primera causa de epilepsia sintomática en edades entre 35 y 55 años**. Hasta el 70% de pacientes con tumores intracraneales presentan crisis, las cuales son la manifestación inicial en el 20%. Las neoplasias primarias representan dos tercios de los tumores cerebrales, el otro tercio lo constituyen los tumores metastásicos. La epilepsia es más frecuente en **tumores de estirpe neuronal** (tumor neuroepitelial disembrionárico, hamartoma, ganglioglioma, gangliocitoma), (figura 9B) tumores gliales bien diferenciados de crecimiento lento (astrocitoma de bajo grado, oligodendroglioma) y meningioma; es menos frecuente en tumores de rápido crecimiento como glioblastomas y metástasis. El pronóstico de la epilepsia tiene relación con el tipo de tumor y su localización. Su tratamiento suele requerir el uso de fármacos antiepilépticos, cirugía, quimioterapia y/o radioterapia. Cuando es posible la extirpación completa se observa una importante mejoría en las crisis. El tratamiento con radioterapia o quimioterapia puede mejorar también el control de las crisis. Algunas lesiones incluidas en este apartado, como hamartomas, gangliogliomas y tumores neuroepiteliales disembrionáricos, son en realidad lesiones displásicas, relacionadas con **alteraciones de la diferenciación y migración neuronal**, sin capacidad de proliferación celular. En estos casos el **tratamiento quirúrgico debe plantearse con el objetivo de controlar las crisis, para lo cual es necesario la resección completa de la lesión y otras zonas epileptógenas**.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON CRISIS EPILEPTICAS

El diagnóstico de crisis y epilepsia se plantea en los enfermos con alteraciones paroxísticas de la función neurológica. La evaluación está encaminada a determinar si el paciente presenta crisis epilépticas, establecer la etiología e identificar el síndrome epiléptico. Las crisis epilépticas son el síntoma de una **alteración que puede encontrarse en el sistema nervioso central o fuera de éste**. En la mayoría de las ocasiones el diagnóstico se basa en la historia clínica tomada del paciente y de los testigos. Se apoya además en los exámenes complementarios:

Electroencefalograma de rutina: La presencia de **alteraciones epileptiformes** en el EEG (puntas, ondas agudas y complejos punta-onda) apoya el diagnóstico de epilepsia. Las anomalías focales indican la posibilidad de una epilepsia focal, mientras que las descargas generalizadas apoyan el diagnóstico de epilepsia generalizada, pero también pueden observarse en epilepsias focales, sobre todo extratemporales⁸¹. De igual forma en epilepsias generalizadas podemos encontrar alteraciones focales⁸². La hiperventilación, la estimulación luminosa intermitente y la privación de sueño permite aumentar el rendimiento del EEG, principalmente por incrementar la actividad epileptiforme en pacientes con epilepsias generalizadas idiopáticas. Asociado con una historia clínica adecuada el EEG de rutina permite el diagnóstico de crisis epilépticas en la mayoría de los pacientes y el diagnóstico del tipo de epilepsia después de una primera crisis en el 75%⁸³. La privación de sueño incrementa la probabilidad de registrar actividad epileptiforme⁸⁴. Sin embargo su utilización indiscriminada puede dar lugar a crisis camino del hospital, antes de realizar el registro.

El EEG de rutina tiene limitaciones importantes. Debido a la breve duración de los estudios (30 minutos) es frecuente que no se registren anomalías intercríticas: aproximadamente el **50% de los pacientes con epilepsia tienen un primer EEG normal, y en más de 15% el EEG es normal a pesar de repetirlo varias veces**⁸⁵. El EEG de rutina proporciona información indirecta sobre la epilepsia, siendo raro registrar una crisis, el evento que realmente define el diagnóstico y la decisión de tratamiento. En pacientes con crisis epilépticas y no epilépticas, o con epilepsia focal y generalizada, la actividad intercrítica no proporciona suficiente información para clasificar y diagnosticar los episodios más relevantes⁸⁶. Finalmente, los patrones EEG normales a veces son difíciles de distinguir de la actividad epileptiforme, y las puntas, ondas agudas y complejos punta-onda pueden aparecer hasta en el 3% de personas sin epilepsia; en esta situación el EEG de rutina puede llevar al diagnóstico erróneo de epilepsia en sujetos con crisis psicógenas, síncope y otros episodios paroxísticos^{87,88}. Debido a estas razones el **estudio prolongado del EEG, combinado con vídeo (monitorización vídeo-EEG [VEEG]), cada vez se usa más a menudo y antes en la evaluación de pacientes diagnosticados de epilepsia** y otros fenómenos paroxísticos que plantean el diagnóstico diferencial.

Monitorización vídeo-EEG prolongada (VEEG): El registro de las crisis con vídeo (para estudiar la semiología) y EEG (para determinar el patrón electroencefalográfico crítico) permite alcanzar el diagnóstico de epilepsia, el síndrome y la zona de inicio de las crisis (figura 12). Esta técnica se utiliza para **resolver problemas diagnósticos** (p.e.: diferenciar crisis epilépticas de crisis psicógenas), localizar la **zona de inicio** de las crisis en la

evaluación prequirúrgica, identificar **crisis sutiles** y establecer el **síndrome**⁸¹.

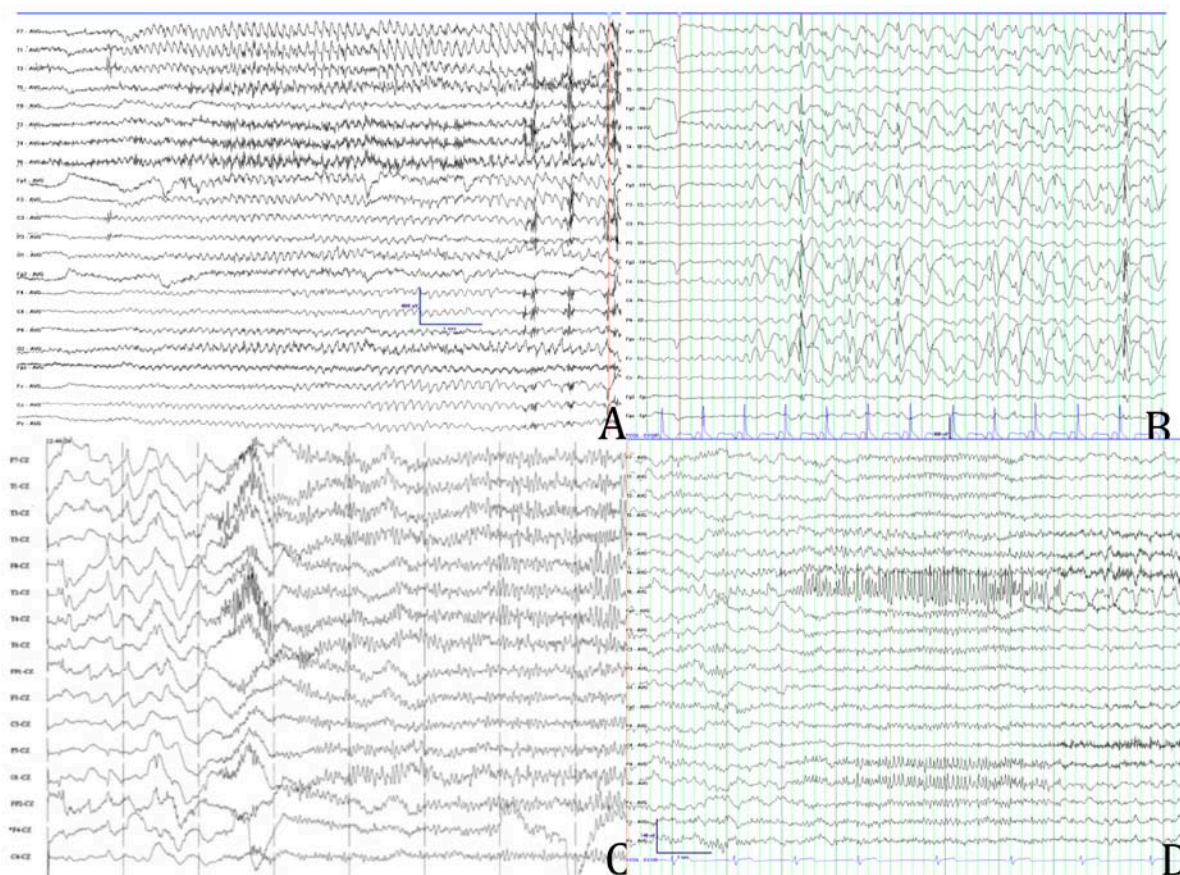


Figura 12: EEG crítico en diferentes tipos de epilepsia. (A) Patrón focal temporal izquierdo en una epilepsia temporal secundaria a esclerosis temporal medial izquierda. (B) Punta-onda lenta irregular, generalizada durante una ausencia atípica en un paciente con síndrome de Lennox-Gastaut. (C) Actividad rápida generalizada, de predominio frontal derecho durante una crisis frontal. (D) actividad rápida occipital derecha en un paciente con un trastorno de la migración neuronal parieto-occipital derecho.

La duración de los estudios de vídeo-EEG se decide en función de la necesidad de registrar los episodios que motivan el estudio, la frecuencia de éstos y la posibilidad de inducirlos mediante reducción o retirada de medicación, maniobras específicas, o protocolos de inducción⁴¹. En un estudio de 248 adultos ingresados en una unidad de vídeo-EEG para diagnóstico diferencial evaluación prequirúrgica, 67% (n=167) presentaron los episodios estudiados durante el ingreso, incluyendo 119 crisis epilépticas y 48 crisis no epilépticas⁸⁹. **El tiempo medio hasta ocurrir el primer episodio que permitió el diagnóstico fue de dos días**, siendo 3'1 días para crisis epilépticas, y tan solo un día para crisis no epilépticas.

El 88% de los pacientes que presentaron un evento lo presentaron en los 5 primeros días de ingreso. El mismo estudio demostró que el 12% de los enfermos con diagnóstico definitivo de crisis epilépticas nunca presentaron actividad epileptiforme intercrítica y el diagnóstico solamente pudo establecerse cuando se registró una crisis. Además, el 17% de los enfermos con crisis psicógenas presentaron actividad epileptiforme intercrítica.

Si bien la frecuencia de episodios que refiere el paciente o sus familiares suele utilizarse para estimar la probabilidad de registrar episodios durante la monitorización, un estudio ha demostrado que **este parámetro tiene muy poco valor predictivo**. De acuerdo con este trabajo el tiempo medio hasta registrarse el primer episodio durante el VEEG fue de 2'1 días, siendo independiente de la frecuencia de crisis indicada por el paciente⁹⁰. Esta discordancia puede explicarse en parte porque tanto los pacientes como sus familiares con frecuencia no son capaces de reconocer las crisis⁹¹. Por lo tanto, una **baja frecuencia de episodios no debe ser motivo para no realizar una monitorización VEEG**. En niños, debido a que presentan actividad epileptiforme intercrítica más abundante y crisis más frecuentes, la duración de los registros puede incluso ser más breve, con una duración media de 1'2 a 1'5 días hasta registrar un episodio^{92,93}.

Electrocorticografía: Una vez estimada la región de inicio de las crisis mediante técnicas no invasivas, el registro directo de la actividad bioeléctrica del cortex (*electrocorticografía* [ECoG]) permite **precisar los límites de la zona epileptógena**. La ECoG se aplica principalmente en tres situaciones: para identificar el hipocampo más afectado en pacientes con esclerosis hipocampal bilateral, para determinar los límites que deben resecarse en una lesión extensa visible en la RM y para delimitar la zona epileptógena en pacientes con RM normal en los que se sospecha una displasia cortical oculta. Una vez implantados los electrodos el paciente puede ser monitorizado durante varios días (**ECoG crónica o extraoperatoria**) o solamente durante el acto quirúrgico (**ECoG intraoperatoria**). Mediante estimulación eléctrica los mismos electrodos permiten definir la función del córtex subyacente, identificando zonas que deben ser respetadas en la resección, y localizar regiones cuya estimulación provoca las crisis habituales del paciente, estrechamente vinculadas con la zona epileptógena. Se utilizan dos tipos de electrodos: **subdurales** (implantados en el espacio subdural) y **profundos** (implantados mediante estereotaxia en el parénquima cerebral).

Los electrodos subdurales, dispuestos en tiras con 4 a 8 contactos, o en láminas de 20 a 64 contactos pueden ser insertados a través de trépanos, en el caso de las tiras, o craneotomías más o menos amplias, en el caso de las láminas. La colocación de las tiras

subdurales es sencilla y rápida, aunque a veces está limitada por la presencia de venas que atraviesan el espacio subdural (sobre todo en región medial posterior de los hemisferios y región temporal inferior posterior). Las láminas permiten concentrar un gran número de electrodos sobre una región y mediante estimulación eléctrica proporcionar mapas de la función cortical que pueden ser esenciales en la planificación de la cirugía. Los electrodos subdurales presentan algunas limitaciones; solamente permiten registrar la actividad eléctrica de la porción superior de las circunvoluciones cerebrales (figura 13), es difícil su colocación precisa excepto en la convexidad de los hemisferios y exploran zonas muy concretas del córtex mientras que otras regiones extensas quedan sin explorar.

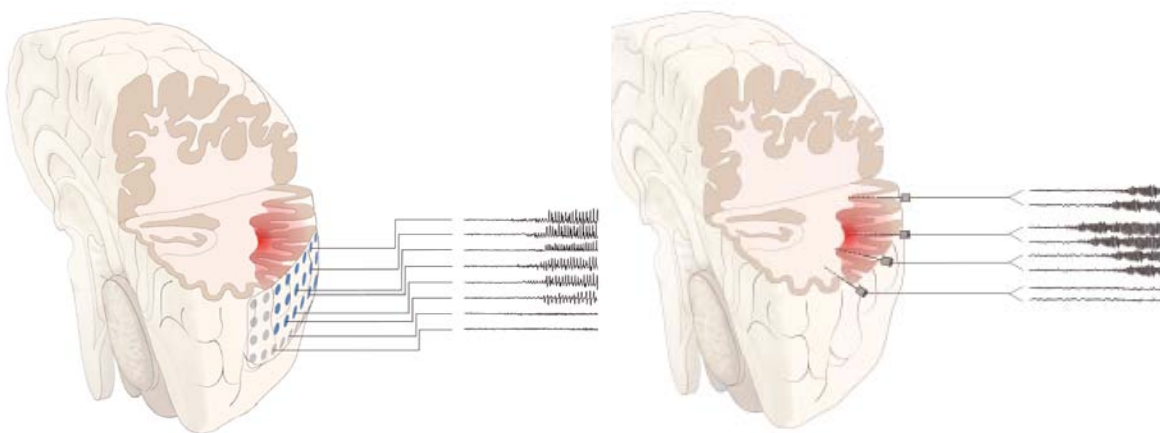


Figura 13: Comparación entre electrodos subdurales y profundos: Los electrodos subdurales (A) no permiten registrar la actividad bioeléctrica de las regiones profundas, por lo que reciben una señal propagada que se refleja simultáneamente en numerosos contactos. Por el contrario la estéreo-EEG (electrodos profundos) permite el registro en regiones profundas (B) proporcionando una localización más precisa (B).

Las infecciones, hemorragias, edema y efecto masa sobre los hemisferios cerebrales son sus principales complicaciones. Debido a sus pliegues, dos terceras partes del cortex está oculto en la profundidad de surcos y cisuras, además de que otras estructuras como el hipocampo y la ínsula, también se encuentran alejadas de la superficie. Las exploraciones con electrodos profundos (**estereoelectroencefalografía** [SEEG]), permiten obtener registros de éstas extensas regiones ocultas, distantes de la superficie, que los electrodos subdurales no pueden alcanzar (figura 13 y 14).

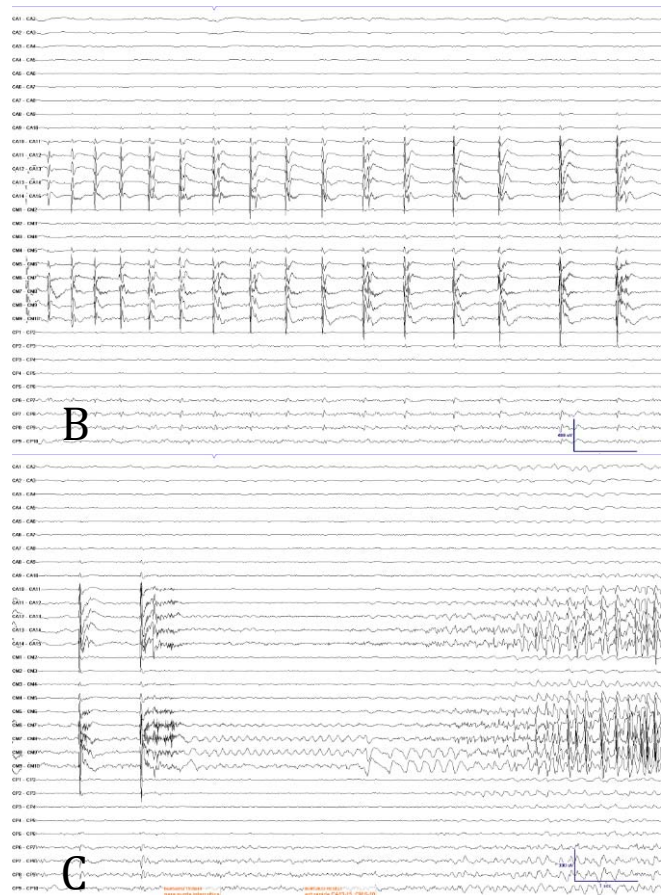
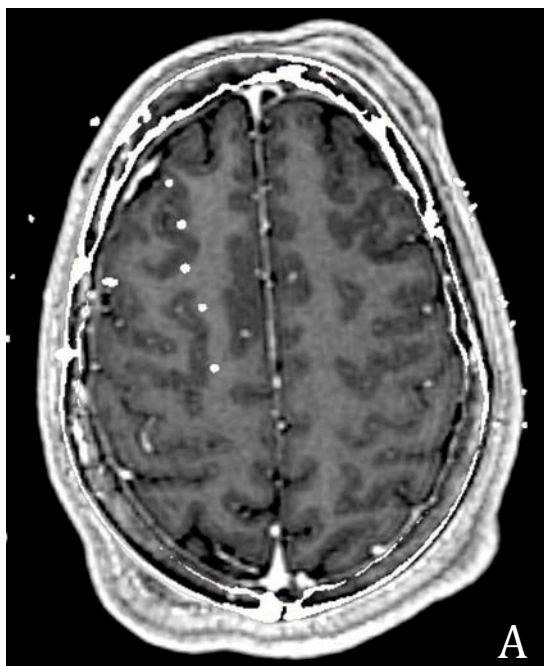


Figura 14: Estudio estéreo-EEG en una paciente con epilepsia frontal y RM normal. (A) RM mostrando la colocación de los electrodos profundos (puntos blancos), cada cual con 5 a 12 electrodos con 3 mm de separación entre sí. La flecha blanca indica los electrodos en los que se registra el origen de las crisis. (B) Actividad intercrítica consistente en una punta continua, un patrón característico de los trastornos de la migración neuronal. (C) Se registra una crisis perfectamente localizada sobre los mismo electrodos. La zona identificada fue resecada, la anatomía patológica reveló una displasia oculta, y el paciente permanece libre de crisis desde entonces (seguimiento de 2 años).

La colocación se realiza con un sistema de estereotaxia sobre una RM de encéfalo, con puntos fiduciaros. Cada electrodo profundo es insertado a través de un trépano individual de 1 mm de diámetro, y su posición puede seleccionarse sobre cualquier región del encéfalo, permitiendo una cobertura más amplia y homogénea que los electrodos subdurales. Para evitar el sangrado por perforación de vasos la planificación se realiza sobre una RM de encéfalo con contraste. La colocación puede efectuarse en todas las direcciones del espacio mediante un arco de estereotaxia (Leksell®) o utilizando las posiciones ortogonales de la rejilla de Talairach⁹⁴. La utilización de neuronavegación para la inserción no es adecuada, por tener una resolución limitada, sin la precisión necesaria para evitar vasos en la

trayectoria del electrodo. La exploración habitual de un paciente con epilepsia precisa la colocación de 8 a 14 electrodos, cada uno con 5 a 15 contactos. Estos se pueden distribuir para explorar regiones anatómicas de interés en función de las hipótesis que se quieran valorar en cada paciente. Los electrodos profundos permiten realizar **estimulación eléctrica para identificar zonas epileptógenas** (p.e.: inducir las crisis habituales del paciente) y aunque de forma más limitada que los electrodos subdurales, sirven también para realizar cartografía cortical. Además, mediante estímulos de baja frecuencia y amplitud (**“single pulse”**), es posible identificar tejido epileptógeno que debe ser resecado durante la intervención y que se correlaciona con displasias corticales en su estudio histológico ulterior^{95,96}. Entre sus complicaciones destaca la posibilidad de provocar hemorragias (parenquimatosas, subaracnoideas y subdurales), un riesgo que es minimizado si se cuenta con suficiente tiempo para la planificación e inserción, la experiencia necesaria y la utilización de electrodos finos (0,8 mm de diámetro).

La electrocorticografía intraoperatoria, mediante electrodos subdurales o profundos, permite registros breves, de 20 a 60 minutos de duración, durante la intervención. Con ello puede analizarse la actividad intercrítica pero no crítica. La técnica se emplea para establecer los límites de la resección en pacientes con anomalías en la RM, principalmente esclerosis del hipocampo, trastornos focales de la migración neuronal y tumores de bajo grado. La exploración se puede complementar con estimulación eléctrica intraoperatoria con el paciente despierto, para identificar regiones elocuentes (principalmente lenguaje).

Resonancia magnética (RM): En el manejo de la epilepsia la RM cerebral tiene un valor primordial. La identificación de una lesión epileptógena **apoya el diagnóstico de epilepsia focal** y que la zona epileptógena tenga relación con ésta lesión, por lo tanto puede aportar información esencial para la clasificación del tipo de epilepsia. Los resultados de la RM también pueden modificar la actitud terapéutica, así por ejemplo, ante tumores del sistema nervioso central puede ser aconsejable el tratamiento quirúrgico precoz, dependiendo del tipo de lesión y su accesibilidad quirúrgica. Además, la **RM tiene valor pronóstico**; por una parte es conocido que algunas lesión como esclerosis del hipocampo y trastornos de la migración neuronal se asocian con mayor probabilidad de epilepsia refractaria⁹⁷, y por otra parte, la eficacia del tratamiento quirúrgico de la epilepsia es superior cuando existe una lesión concordante con los hallazgos del EEG y la clínica. La RM está indicada en todos los pacientes con epilepsia, excepto cuando hay un diagnóstico inequívoco de epilepsia focal benigna de la infancia o epilepsia mioclónica juvenil⁹⁸.

Varios estudios han revelado que la utilización de **RM de rutina tiene un rendimiento**

diagnóstico claramente inferior que cuando se utilizan **protocolos de epilepsia**⁹⁹, además el rendimiento puede mejorar aún más si los estudios son revisados por especialistas en epilepsia¹⁰⁰. Esto se debe a que las lesiones causantes de epilepsia con frecuencia son pequeñas o poco evidentes y pasan desapercibidas si no se emplea un protocolo de estudio adecuado. La mayoría de las esclerosis del hipocampo pueden ser detectadas con imanes de 1,5 Teslas (T), mientras que algunos trastornos de la migración neuronal que pasan desapercibidos en imanes de 1,5T pueden detectarse utilizando imanes de 3T. El objetivo básico de la RM en epilepsia es **obtener imágenes con la mejor resolución espacial y optimizar el contraste entre la sustancia blanca y la sustancia gris**¹⁰¹. El estudio del córtex debe realizarse en cortes muy finos, de un espesor ≤ 1 mm, orientados en diferentes planos, para lo cual la adquisición debe ser tridimensional (3D). La adquisición 3D debe incluir secuencias T1, T2 e inversión recuperación con atenuación de fluido (*fluid attenuated inversion recovery* [FLAIR]). En T1 son preferibles las secuencias eco de gradiente (*gradient-eco* [GE]) e inversión-recuperación (IR) por proporcionar mejor contraste entre sustancia gris y blanca que las secuencias spin-eco (SE) y spin-eco rápidas (*fast spin-eco* [FSE]). En T2 la máxima resolución se obtiene con secuencias FSE o turbo-SE, con las cuales es posible observar alteraciones sutiles en la señal y la estructura interna del hipocampo en pacientes con esclerosis hipocampal. Las secuencias FLAIR, una modalidad de T2 con TE largo, permiten apreciar alteraciones de la señal en regiones adyacentes a LCR, como por ejemplo los hipocampos, siendo también útiles en la **identificación de displasias tipo II**. Para identificar calcificaciones o hemosiderina (p.e.: en epilepsia postraumática y en relación con angiomas cavernosos), se utilizan secuencias EG adquiridas mediante técnica eco-planar (EPI). El estudio de los hipocampos debe de incluir imágenes coronales en un plano oblicuo, perpendicular a su eje longitudinal, mientras que el neocortex puede precisar planos axiales y sagitales, además de los coronales.

Tomografía axial computarizada (TAC): Se utiliza en pacientes con **crisis agudas** cuando existe la posibilidad de que presenten lesiones que van a determinar el manejo inmediato (principalmente ante la sospecha de infarto, hemorragia, tumor o meningitis) y no es posible el estudio mediante RM urgente. Fuera de situaciones urgentes puede ser necesaria en pacientes en quienes no se puede efectuar una RM por ser portadores de marcapasos o prótesis metálicas, y en el estudio de lesiones cerebrales en las que se sospecha la presencia de calcificaciones.

Imagen funcional: La utilización de diferentes técnicas de imagen funcional en la evaluación prequirúrgica varía entre los diferentes centros y no existe un consenso de cuales son más adecuadas en cada situación clínica. Se utilizan principalmente para dirigir

los estudios con electrodos intracraneales en pacientes sin lesión estructural en la RM o con lesiones extensas que no pueden ser resecadas en su totalidad. Las técnicas de imagen funcional empleadas son: tomografía por emisión de fotón único (SPECT), tomografía por emisión de positrones (PET), magnetoencefalografía (MEG), espectroscopia por RM (ERM) y resonancia magnética funcional (RMf).

Tomografía por emisión de fotón simple (single photon emission computed tomography [SPECT]): El **SPECT interictal** puede revelar **áreas de hipometabolismo** en región temporal, pero esta técnica está limitada por una baja sensibilidad (inferior a 44%) y hasta un 7% de falsos positivos. El **SPECT ictal**, obtenido mediante la inyección del ligando en el momento de la crisis revela hiperperfusión en la zona epileptógena. Los cambios ictales en epilepsia temporal alcanzan una sensibilidad de hasta el 97%, si bien su especificidad es inferior, su valor predictivo en epilepsia temporal sin lesión estructural no es bien conocido. Después de todo, puesto que la actividad epileptiforme sigue patrones de propagación en parte impredecibles, la localización de la hiperperfusión también puede tener relación con la propagación y no con el inicio de las crisis. La sustracción del SPECT ictal e interictal (SISCOM) sí ha demostrado ser predictivo del resultado quirúrgico y probablemente tiene valor en el estudio de epilepsia focal no lesional.

Tomografía por emisión de positrones (positron emission tomography [PET]): Mediante la administración de 2-[¹⁸F] fluoro-2-desoxiglucosa (¹⁸FDG-PET) en el periodo intercrítico pueden **identificarse áreas de hipometabolismo que se relacionan con la zona epileptógena**. Estas regiones tienen estrecha relación con la localización de displasias tipo I, que habitualmente pasan desapercibidas en la RM. La zona hipometabólica suele tener una extensión superior a la región epileptógena y también puede reflejar cambios metabólicos en relación con la propagación de las crisis. Aproximadamente un tercio de los pacientes con epilepsia focal no lesional no muestran anomalías en el PET.

Magnetoencefalografía (MEG): La MEG permite captar los campos magnéticos generados por los potenciales postsinápticos de las dendritas apicales de las neuronas piramidales. Los campos magnéticos corticales tienen una serie de diferencias con respecto a los campos eléctricos, que convierten la MEG en una herramienta complementaria al EEG. Los campos magnéticos **no se degradan por el paso a través de los diferentes tejidos, no sufren interferencia por los campos generados por músculo y movimiento, y su análisis no precisa la utilización de una referencia**. Por ello la MEG permite el análisis de sincronía y velocidad de propagación intracortical, permite el registro de oscilaciones rápidas y mejora la detección de fuentes con respecto al EEG¹⁰². Comparado con el EEG, la MEG

permite el registro de una mayor densidad de descargas intercríticas¹⁰³, pero es inferior en el registro de actividad crítica¹⁰⁴. En epilepsia temporal la MEG puede discriminar entre una focalidad lateral o medial¹⁰². Su capacidad de localización también se ha demostrado en epilepsias extratemporales, especialmente en epilepsia frontal¹⁰⁵. En estudios comparativos con otras técnicas de localización aplicadas en la evaluación prequirúrgica de epilepsia ha demostrado proporcionar información adicional y en algunos casos superior al PET y el SPECT¹⁰⁶. En la planificación de cirugía la MEG permite identificar áreas de lenguaje¹⁰⁷ y memoria, según nuestros estudios¹⁰⁸, que deben ser preservadas durante la intervención.

Espectroscopia por RM (ERM): Permite el estudio de diversos **metabolitos** cuya concentración puede tener relación con la zona epileptógena y la etiología de la epilepsia. La pérdida neuronal se refleja como una disminución en la concentración de N-acetil-aspartato (NAA), que en el espectro químico se refleja como una reducción del tamaño del pico de este metabolito neuronal. En epilepsias focales esta anomalía con frecuencia es bilateral y asimétrica, y reversible una vez que mediante tratamiento quirúrgico el foco es resecao. Este hallazgo indica que el defecto detectado no solo está **relacionado con pérdida neuronal**, sino que también puede traducir un trastorno funcional. En la zona epileptógena también suele apreciarse un aumento discreto de la concentración de colina (Cho), mioinositol y creatina (Cr), en relación con astrogliosis. En la determinación de la zona epileptógena se considera que el marcador más sensible es la relación NAA/Cho o NAA/Cho+Cr. La dificultad en obtener un campo local homogéneo y con ello resultados constantes en un mismo sujeto constituye la principal limitación de la ERM. Las variaciones en el mismo sujeto pueden alcanzar hasta el 15% y son especialmente marcadas en regiones adyacentes a hueso, LCR y aire, como por ejemplo la porción anterior medial de los lóbulos temporales. Por estos motivos la fiabilidad de la ERM en el diagnóstico de esclerosis hipocampal es inferior por ejemplo a la RM estructural y probablemente al PET. Por otra parte, la presencia de alteraciones espectroscópicas en hipocampos con estructura normal puede tener un valor localizador falso y estar causado por propagación de las crisis. Cuando la ERM se aplica a las epilepsias extratemporales el principal escollo que nos encontramos es el de seleccionar las regiones de interés y determinar si los hallazgos están relacionados con la zona epileptógena o con la propagación de las crisis.

COMORBILIDAD Y ASPECTOS SOCIALES

El manejo de la epilepsia no debe limitarse a la identificación del tipo de crisis, el síndrome y su tratamiento médico o quirúrgico. Es fundamental también conocer si presentan otras **patologías asociadas** que pueden representar manifestaciones adicionales de su síndrome (por ejemplo: la presencia de déficit mnésico en epilepsia temporal medial) e influir en

decisiones terapéuticas como la selección del fármaco, proceder con tratamiento quirúrgico, o iniciar tratamiento específico. Entre las comorbilidades asociadas a epilepsia destacan los **trastornos cognitivos y psiquiátricos**, y el riesgo de **muerte prematura en relación con crisis**, tres apartados que se desarrollan en esta exposición por tener alguna relación con los trabajos aportados y **cuya evolución puede modificarse mediante tratamiento quirúrgico**. La causa de estos trastornos asociados puede estar relacionada con la etiología de la epilepsia, con la frecuencia, localización y severidad de las crisis epilépticas, con las anomalías bioeléctricas críticas e intercríticas, y con el tratamiento antiepiléptico o la cirugía. En la mayoría de las ocasiones no es posible determinar con certeza la proporción que cada uno de éstos elementos tiene sobre la comorbilidad que se discute a continuación.

Trastornos cognitivos: Los pacientes con epilepsia frecuentemente sufren trastornos cognitivos, que pueden ser evidentes o expresarse como problemas subjetivos no apreciables durante la entrevista. Las causas de estas manifestaciones tienen relación con numerosos factores, como la localización de la afectación focal causante de epilepsia, el síndrome y la etiología, la severidad y la frecuencia de las crisis, la edad de inicio y el tiempo de evolución, y el tratamiento farmacológico o quirúrgico.

Alteraciones cognitivas en epilepsias focales: El estudio neuropsicológico de pacientes con epilepsia focal ha servido para identificar patrones de déficit cognitivo relacionados con la localización. Los problemas cognitivos relacionados con la **epilepsia temporal** son los que han sido más ampliamente estudiados y ofrecen resultados más consistentes. El hallazgo más común en estos enfermos es el **déficit de memoria episódica**, caracterizado por dificultad para aprender información nueva y para recuperar información aprendida recientemente, mientras que la memoria a largo plazo no se encuentra alterada¹⁰⁹. Cuando la patología se localiza en el hemisferio dominante el déficit de memoria afecta al aprendizaje de información verbal, como por ejemplo listas de palabras y memoria de trabajo¹¹⁰. En procesos que afectan el lóbulo temporal del hemisferio no dominante pueden apreciarse déficit en **memoria espacial**¹¹¹, **identificación y recuerdo diferido de caras**¹¹² **y reconocimiento emocional de la expresión facial**¹¹³. El patrón de afectación cognitiva también tiene relación con la región del lóbulo temporal sobre la cual asienta la lesión. Cuando la patología afecta a la porción lateral del lóbulo temporal predomina el déficit en la adquisición de nuevos conocimientos (aprendizaje) y en la memoria de trabajo. Mientras que las lesiones de la región medial, particularmente de los hipocampos, se acompañan de afectación de la memoria diferida, en cuanto que afectan a la consolidación, la retención y el recuerdo diferido del material previamente aprendido^{114,115}. Además, en los pacientes con epilepsia temporal la denominación por confrontación visual (sustentada por la corteza

inferotemporal) y la denominación por confrontación auditiva (corteza temporal inferior y lateral) con frecuencia están afectadas^{116,117}. Por otra parte, y como consecuencia de la fuerte interconectividad que existe entre el lóbulo temporal y las áreas prefrontales, los pacientes con epilepsia temporal que sufren crisis generalizadas tónico clónicas pueden presentar alteraciones de las funciones frontales¹¹⁸.

La función cognitiva en pacientes con **epilepsia frontal** no muestra patrones de disfunción cognitiva tan consistentes como aquellos encontrados en la epilepsia temporal¹¹⁹. Esto puede explicarse por la complejidad funcional de los lóbulos frontales, comprendiendo áreas relacionadas con el comportamiento social y moral (corteza orbitaria prefrontal)¹²⁰, la motivación (giro cingulado anterior), la memoria de trabajo y la memoria episódica (corteza prefrontal), la organización del movimiento (corteza prefrontal y área motora suplementaria), el lenguaje (área de Broca) y las funciones motoras (corteza prefrontal). Por otra parte, las tareas relacionadas con la conducta social y la motivación no son exploradas en la mayoría de los test neurocognitivos, por lo que son difíciles de evaluar y cuantificar¹²¹. No obstante, la epilepsia frontal se asocia con **alteraciones en las habilidades motoras**¹²², en la **inhibición de la respuesta**, en la **atención**, en la **memoria de trabajo**, en la **fluencia verbal**, en las tareas de **secuenciación y planificación**, y en la **velocidad de procesamiento**, según la localización de la región epileptógena^{123,124}.

En **epilepsias del lóbulo parietal y occipital** se pueden encontrar déficits en memoria, atención y funciones ejecutivas¹²⁵. Dependiendo de la lateralización algunas funciones pueden verse más afectadas que otras. Así, en el hemisferio dominante son más comunes los déficits en **memoria auditivo-verbal**, **lenguaje lógico y gramatical**, **resolución de problemas** (p.e.: *test* matrices - Raven) y pruebas de **atención**. Mientras que en el hemisferio no dominante los peores resultados se observan en pruebas de **memoria visual** y relacionadas con la **imaginación** y la **orientación visoespacial**¹²⁶.

Alteraciones cognitivas en epilepsias generalizadas: Los estudios que analizan el perfil neuropsicológico en epilepsia generalizada idiopática suelen centrarse en la epilepsia mioclónica juvenil. En estos pacientes la media combinada del cociente intelectual es inferior a los controles sanos¹²⁷. Las funciones cognitivas más frecuentemente alteradas corresponden a funciones frontales; entre ellas destacan alteraciones en **razonamiento abstracto**, **fluencia verbal**, **planificación y flexibilidad cognitiva**^{128,129,130}. Estos hallazgos concuerdan con la reducción de N-acetil-aspartato en regiones prefrontales y en el tálamo observada mediante espectroscopia por RM¹³¹ y la presencia de anomalías en la corteza medial de los lóbulos frontales en estos pacientes¹³².

Naturaleza progresiva del deterioro cognitivo: El estudio evolutivo de la función cognitiva demuestra que en algunos casos tiene lugar un **deterioro cognitivo progresivo**. Éste es más común cuando las crisis son frecuentes y severas, especialmente cuando se producen status epilepticus convulsivos¹³³. Otros factores que pueden influir en la naturaleza progresiva del deterioro tienen relación con la etiología de la epilepsia (p.e.: alteraciones de la migración neuronal extensas), la presencia de actividad epileptiforme intercrítica abundante, la edad de inicio de las crisis¹³⁴, el número total de crisis epilépticas, y la localización y el tamaño de la región epileptogénica^{135,136}. Existe, además, un subgrupo de pacientes que experimentan **atrofia cortical progresiva** a lo largo de la evolución de la enfermedad y en los que también se ha demostrado una progresión en los déficits neuropsicológicos^{137,138,139,140}. Este fenómeno se identifica sobretodo en pacientes con ETM y se asocia sobretodo con deterioro de memoria¹⁴¹. Sin embargo el deterioro de memoria no se ha confirmado en algunos estudios, que por el contrario no encuentran diferencia significativa entre el declive de la memoria de pacientes con epilepsia y sujetos sanos a lo largo de la vida^{142,143}. Atendiendo a estos hallazgos, las alteraciones de memoria vendrían provocadas por la causa inicial que da lugar a la epilepsia o las primeras crisis. Estas pondrían en marcha los mecanismos de la epileptogénesis, pérdida neuronal en el hipocampo y una reducción en la memoria al inicio de la enfermedad, que luego tendría el curso progresivo natural, igual al de personas sanas^{144,145}. Sin embargo, en un subgrupo de pacientes (20%-25%) con epilepsia temporal, la evolución neuropsicológica tiene un deterioro progresivo más acelerado que en sujetos sanos¹⁴⁶ y es posible que este grupo esté constituido predominantemente por pacientes con algunos rasgos particulares como por ejemplo un **menor cociente intelectual basal** (menor “reserva cognitiva”), **epilepsia de larga duración**¹⁴⁷, **inicio de las crisis a mayor edad**¹⁴⁸ y **atrofia hipocampal en la RM basal**^{149,150}.

Efectos cognitivos de los fármacos antiepilépticos (FAEs): Debido a su efecto depresor del sistema nervioso central, los FAEs pueden **producir alteraciones cognitivas nuevas o empeorar aquellas existentes**. En el análisis de los efectos cognitivos de los FAE deben tenerse en cuenta algunos aspectos que permiten su análisis. En primer lugar, no todos los fármacos producen el mismo grado de afectación cognitiva y aunque no contamos con estudios comparativos suficientes que permitan establecer cuales tienen mayores efectos secundarios cognitivos, existe cierto consenso sobre ello. Si bien los efectos adversos cognitivos pueden aparecer con dosis bajas¹⁵¹, como es lógico las dosis altas, los niveles plasmáticos más elevados y el uso de politerapia, incrementan la probabilidad de que aparezcan y su severidad¹⁵². En segundo lugar es importante establecer cuales de los

efectos cognitivos que pueden atribuirse a la medicación y cuales a la enfermedad. Esta distinción no es siempre posible pero sí se ha reconocido que las **funciones más afectadas por efecto de los FAE son atención/vigilancia, velocidad psicomotora, y memoria**¹⁵³. Finalmente, la aparición de efectos adversos cognitivos está también relacionada con la susceptibilidad individual. De hecho no suele encontrarse una buena correlación entre las quejas subjetivas de alteración neuropsicológica y los resultados objetivos en *test*, lo cual dificulta aún más el estudio de los trastornos cognitivos secundarios a FAE en un caso concreto¹⁵⁴. Es posible que en algunas ocasiones sean las alteraciones del estado de ánimo, frecuentes en pacientes con epilepsia, las que inducen una peor percepción subjetiva del funcionamiento cognitivo.

Comorbilidad psiquiátrica: Los pacientes con epilepsia tienen una mayor incidencia de enfermedades psiquiátricas, especialmente **depresión y trastorno de ansiedad generalizada**, y en menor proporción de otras patologías como psicosis, déficit de atención y trastornos de la personalidad. Existe una gran variabilidad en la incidencia publicada en diversos trabajos, esto se debe a la heterogeneidad de los grupos, la falta de instrumentos estandarizados de análisis y en algunos estudios la ausencia de comparación con controles adecuados¹⁵⁵. Las cifras pueden oscilar entre 19% y 80% y como es de esperar, la incidencia es menor en pacientes con epilepsia controlada¹⁵⁶, que en aquellos con epilepsia refractaria, el grupo con tasas más altas de patología psiquiátrica, especialmente depresión¹⁵⁷. Esto se refleja en estudio sobre una población de 36.456 personas en Canadá¹⁵⁸, en el cual se identificaron 254 personas con epilepsia, encontrando que la prevalencia de cualquier trastorno mental era de 35,5%, siendo 34,2% para distimia, 24,4% trastornos del ánimo, 22,8% ansiedad generalizada, 17,4% depresión mayor y 6,6% trastornos de pánico/agorafobia.

Mediante entrevista psiquiátrica sistematizada¹⁵⁹ se ha encontrado un riesgo de padecer depresión 10 veces superior al de la población general. Además **el índice de suicidio en pacientes con epilepsia es 10 veces superior al de la población general**; 11,5% frente al 1,5%^{160,161}. La relación entre epilepsia y patología psiquiátrica, principalmente depresión, es tan estrecha que en la nueva definición de la enfermedad se incluyen las manifestaciones psiquiátricas como parte integrante del proceso³. Los trastornos psiquiátricos con menos frecuentes en las epilepsias generalizadas y más en las epilepsias focales, principalmente en la epilepsia temporal secundaria a esclerosis del hipocampo^{162,163}.

Las manifestaciones psiquiátricas de la epilepsia podrían explicarse por la interacción de diversos mecanismos, que incluyen **factores endógenos y exógenos**. Entre los factores

endógenos están implicados los mecanismos electrofisiológicos inducidos por la actividad epiléptica sobre ciertas áreas cerebrales, déficit de neurotransmisores (serotonina y noradrenalina)^{164,165} causado por estas descargas y la patología subyacente, y cambios estructurales^{166,167}. Entre los factores exógenos se encuentran los efectos secundarios de FAE y la interferencia psicosocial causada por su enfermedad crónica, con las limitaciones que ésta impone en la maduración de la personalidad, la autonomía, la estima personal y los mecanismos de adaptación social.

El manejo de los trastornos psiquiátricos en epilepsia ha captado gran atención en los últimos años. Si bien no es posible establecer una relación constante entre la severidad de la epilepsia y los problemas psiquiátricos, sí existe evidencia de que la mejoría de la depresión mejora la calidad de vida, y que la mejoría de la epilepsia con frecuencia mejora los trastornos psiquiátricos^{168,169}. Por este motivo es importante el diagnóstico y tratamiento eficaz y temprano de ambos procesos.

Accidentes y muerte relacionada con epilepsia: La muerte súbita, inesperada, y no explicable por otras causas (*sudden unexpected death in epilepsy [SUDEP]*) es la causa más importante de muerte relacionada directamente con epilepsia¹⁷⁰ y fue reconocida ya en el Siglo XIX¹⁷¹. El riesgo es bajo en pacientes con epilepsia de inicio reciente o controlada, de tal forma que en cohortes que agrupan pacientes con epilepsia de todos los tipos y severidad la incidencia es de 0'35/1.000 personas-año¹⁷². Sin embargo, la incidencia es considerablemente superior en pacientes con epilepsia crónica (1-2/1.000 personas-año)^{173,174,175} y **muy elevada en enfermos con epilepsia refractaria (6-9/1.000 personas-año)**^{176,177,178}. La probabilidad más elevada de sufrir SUDEP se encuentra en las edades de 20 a 40 años¹⁷⁹, pero puede ocurrir a cualquier edad^{180,181}, incluso en niños¹⁸². La muerte súbita relacionada con la enfermedad es la **causa del 10'3% de las muertes** en pacientes con epilepsia¹⁸³. Los estudios de casos y controles encuentran que la frecuencia de crisis es el factor de riesgo principal, observando un riesgo relativo de 23 (3'2 a 170 en IC de 95%) en aquellas personas con una o más crisis al mes, en comparación con pacientes epilépticos sin crisis durante un año de observación¹⁸⁴. Otros factores de riesgo son el inicio de la epilepsia a una edad más temprana, larga duración de la enfermedad, presencia de crisis GTC, niveles plasmáticos de medicación excesivamente bajos o elevados, tratamiento con politerapia, cambios frecuentes en la medicación y tratamiento con carbamacepina. Tiene especial relevancia el hecho de que **el tratamiento quirúrgico eficaz, reduce el riesgo de muerte relacionada con epilepsia a valores similares a los de la población general**^{177,185}, siendo éste uno de los motivos por los que se aconseja valorar la posibilidad de tratamiento quirúrgico pronto, cuando las crisis no se han controlado después de probar

tratamiento con dos fármacos.

La mayoría de las muertes súbitas **ocurren durante el sueño** por la noche cuando el paciente está solo, y con frecuencia el cadáver se encuentra en decúbito prono. Cuando se cuenta con testigos que presenciaron la muerte se **suele relacionar con una crisis GTC**. Los motivos de la muerte durante una crisis también se han relacionado con **apnea prolongada** de origen central¹⁸⁶, la cual provocaría hipersecreción bronquial y edema pulmonar, y con alteraciones de la conducción cardiaca, manifestándose con elevación del segmento ST, prolongación del segmento QT, y arritmias (bradi/taquiarritmias, taquicardias ventriculares). Estas alteraciones de la repolarización se han demostrado en algunos pacientes durante monitorización vídeo-EEG^{187,188} y pueden ser más frecuentes en crisis que se originan o propagan a estructuras mediales del lóbulo temporal y de la ínsula. Además algunas epilepsias asociadas con mutaciones en genes codificadores de proteínas que constituyen **canales de Na⁺** (*SCN1A* y *CABRG2* principalmente) se asocian con un incremento del riesgo de muerte súbita¹⁸⁹. Esta asociación sugiere que algunas canalopatías podrían también expresarse en miocitos cardiacos, favoreciendo la aparición de arritmias y trastornos de la repolarización.

TRATAMIENTO

Objetivos del tratamiento: El tratamiento de la epilepsia, tiene como base fundamental la administración crónica y continuada de fármacos antiepilépticos (FAE). Mediante distintos mecanismos estos FAE inhiben la aparición de crisis epilépticas, pero **no modifican el substrato patológico fundamental o la susceptibilidad al padecimiento de las mismas**. La finalidad del tratamiento es conseguir el control completo de las crisis, sin causar efectos secundarios, y de ésta forma facilitar que el paciente alcance la máxima calidad de vida. Este objetivo se consigue aproximadamente en el 65 a 70%^{5,190} y hasta el 85% cuando se incluyen aquellos pacientes con menos de una crisis al mes¹⁹¹, el resto de los enfermos sufren epilepsia refractaria, farmacorresistente o de difícil control.

Concepto de epilepsia refractaria. El énfasis en realizar una definición consensuada de refractariedad viene determinado por la necesidad de homogeneizar a un grupo de pacientes (del 30 a 40% de los pacientes con epilepsia) que **se pueden beneficiar de tratamiento quirúrgico**. La identificación temprana de estos pacientes es importante, pues el control de las crisis tras la cirugía reduce la mortalidad asociada con crisis¹⁸⁵ y mejora la calidad de vida. En la determinación de la falta de respuesta al tratamiento deben valorarse una serie de criterios. En primer lugar se debe contar con un diagnóstico de certeza

apoyado en la información clínica y los exámenes complementarios, y que permita excluir episodios paroxísticos de otra naturaleza. Para ello es esencial el **estudio con VEEG**. En segundo lugar, la frecuencia y severidad de las crisis debe considerarse a la hora de priorizar el estudio y la consideración de cirugía en estos enfermos. En tercer lugar, los FAE seleccionados deben ser adecuados para el tratamiento del tipo de epilepsia, el cumplimiento del tratamiento debe ser óptimo y el medicamento bien tolerado. **La mayor tasa de respuesta se consigue con el primer y el segundo FAE**, posteriormente el porcentaje de pacientes que responden a sucesivos intentos es mucho menor y después de 6 intentos terapéuticos la probabilidad control es casi nula¹⁹². Por último es preciso valorar la duración del tratamiento, que en la mayoría de las definiciones se establece en **uno o dos años**. Recientemente la Liga Internacional Contra la Epilepsia define la **epilepsia refractaria** como aquella en la cual **no se ha conseguido el control de las crisis con dos tratamientos** sucesivos (en monoterapia o en combinación) de fármacos adecuados para el tipo de epilepsia y que han sido tolerados adecuadamente¹⁹³, siendo por lo tanto aconsejable **referir a los pacientes para valoración prequirúrgica cuando el segundo FAE probado no es eficaz**.

Tratamiento quirúrgico: Debe considerarse en todos los pacientes con epilepsia focal resistente al tratamiento farmacológico, cuando las **crisis persisten durante un año o después de intentar el tratamiento con dos fármacos**, tal como se define la epilepsia refractaria o de difícil control¹⁹³. El **10% al 15% de las epilepsias resistentes al tratamiento farmacológico pueden beneficiarse del tratamiento quirúrgico**, pero la proporción probablemente seguirá en aumento a medida que mejoran las técnicas de diagnóstico y localización del área epileptógena. Establecer cuando un paciente es candidato a cirugía de epilepsia se fundamenta en numerosos aspectos que incluyen el tipo de epilepsia, la frecuencia y severidad de las crisis, los efectos secundarios de la medicación, el riesgo de accidentes, el impacto en la calidad de vida, las expectativas funcionales y las preferencias del enfermo; por este motivo es difícil establecer un criterio homogéneo. La **demora excesiva en considerar la cirugía** no es aceptable en la actualidad, pues existe evidencia sobre el deterioro cognitivo relacionado con las crisis repetidas en algunos pacientes con epilepsia refractaria¹⁹⁴, el impacto negativo sobre la calidad de vida que puede revertir después de la cirugía¹⁹⁵, y un incremento del riesgo de muerte en pacientes con EFR que puede reducirse si la cirugía es eficaz¹⁹⁶. En pacientes bien seleccionados, los beneficios de la cirugía superan claramente sus riesgos, citándose en la literatura una tasa entre **2 y 5% de complicaciones, siendo solo el 1% severas**^{177,197}.

La edad avanzada, las enfermedades sistémicas y los trastornos psiquiátricos asociados pueden incrementar los riesgos de la cirugía o reducir la probabilidad de quedar libre de crisis, pero no constituyen contraindicaciones absolutas¹⁹⁸. En la población pediátrica, especialmente en niños menores de 2 años, además debe valorarse el **impacto de las crisis en el desarrollo neuropsicológico y la plasticidad neuronal**. En esta población se ha apreciado que la cirugía cuando es eficaz puede mejorar la calidad de vida y la conducta¹⁹⁹, si bien no existe clara evidencia sobre su eficacia en el desarrollo cognitivo²⁰⁰. No obstante, la ILAE recomienda evaluar la cirugía en niños con crisis no controladas por la medicación y cuando las crisis o los efectos adversos de la medicación produzcan incapacidad²⁰¹.

La evaluación prequirúrgica debe incluir el **análisis de la semiología y el EEG de las crisis con VEEG**, el estudio con **RM de alta definición** y la **evaluación neurocognitiva**. En las epilepsias parciales con lesión estructural (p.e.: ETM, tumores de estirpe neural, angiomas cavernosos), un grupo de pacientes que representa el 5% de las epilepsias²⁰², el tratamiento quirúrgico es muy eficaz y las posibilidades de control con la medicación son muy escasas, por lo que la cirugía debe plantearse precozmente. **En la ETM la amigdalohipocampectomía y la lobectomía temporal tienen una eficacia del 70 al 80%**^{203,204}. Aproximadamente el 1% de los pacientes pueden sufrir hemiplejía por infarto de la A coroidea. Otras complicación menos severas son la disfasia, déficit de memoria, diplopia, cuadrantanopsia e infección. En **epilepsias extratemporales no lesionales la cirugía permite el control completo de las crisis en el 20 a 40% de los enfermos**, si bien se citan tasas **hasta el 70% cuando la evaluación prequirúrgica incluye estudios con electrodos profundos**²⁰⁵. La callosotomía es un tratamiento paliativo indicado en epilepsias generalizadas sintomáticas. La hemisferectomía se utiliza en pacientes con epilepsias hemisféricas extensas (p.e.: infarto congénito, displasia cortical, esclerosis tuberosa, Sturge-Weber, hemimegalencefalia y encefalitis de Rasmussen) y permite el control de las crisis hasta en el 80% de los enfermos. Tras cirugía de epilepsia la mayoría de los pacientes deben continuar con FAE después de la intervención.

Otros tratamientos no farmacológicos:

Radiocirugía estereotáxica: Los resultados en estudios no controlados en epilepsia temporal medial son similares a la lobectomía temporal, pero los **efectos del tratamiento no aparecen hasta pasados 6 a 18 meses**²⁰⁶. Podría estar indicada como sustitución del tratamiento quirúrgico en pacientes con aversión a la cirugía convencional, edad avanzada o complicaciones médicas que desaconsejan la intervención.

Estimulación eléctrica del nervio vago: Está indicado como **tratamiento coadyuvante en epilepsias parciales y generalizadas secundarias**. En el 30 a 40% de los enfermos se produce una reducción mayor del 50% en la frecuencia de las crisis y el efecto persiste a largo plazo. Los efectos secundarios más comunes son disfonía, dolor y parestesias laríngeas y tos. Está indicado en pacientes con epilepsia refractaria que no son candidatos a cirugía.

Dieta cetogénica: Puede ser eficaz en algunas epilepsias resistentes al tratamiento con FAEs, principalmente **en niños con epilepsias parciales y generalizadas sintomáticas**. También se utiliza ocasionalmente en adultos. Algunos trabajos han revelado la eficacia de dietas con capacidad cetogénica pero menos estrictas (p.e.: dieta Atkins). Se observa mejoría en aproximadamente el 40% de los enfermos, siendo posible en muchos de éstos reducir la medicación antiepiléptica²⁰⁷. Como fuente principal de calorías se utilizan ácidos grasos de cadena media. En la dieta se mantiene una relación calórica entre grasa e hidratos de carbono y proteínas de 2:1 a 5:1. Los principales efectos adversos de la dieta cetogénica son hipoglucemia, acidosis, infección, sepsis, nefrolitiasis, hipocalcemia, raquitismo, hiperuricemia, anorexia, miocardiopatía, hepatopatía y aumento de crisis por incumplimiento de la dieta.

OBJETIVOS

Los nueve artículos seleccionados en esta tesis doctoral tratan sobre la **evaluación prequirúrgica en adultos y niños con epilepsia refractaria**, incluyendo el diagnóstico diferencial entre crisis epilépticas y otros episodios paroxísticos, la semiología de las crisis, el EEG de superficie, la ECoG, el estudio neuropsicológico, la RM estructural y la MEG. A través de esta diversidad de enfoques todos los trabajos **tienen en común los siguientes objetivos:**

- 1- Confirmar que la **monitorización VEEG**, por proporcionar información objetiva de la semiología de las crisis y del EEG, es fundamental para el diagnóstico de epilepsia y para la localización de la zona epileptógena previa a la cirugía.
- 2- Confirmar que tras una selección adecuada, la **ECoG** permite verificar la zona epileptógena.
- 3- Confirmar que mediante técnicas adecuadas como el **estudio neuropsicológico** y la **MEG**, es posible determinar los cambios en la organización funcional de la memoria, y con ello guiar la resección quirúrgica.

HIPOTESIS

Las hipótesis que se plantean en esta serie de trabajos realizados en pacientes con epilepsia refractaria son:

- 1- **El análisis clínico y de la semiología de las crisis son una guía esencial en la identificación de la zona epileptógena.**
- 2- **Las técnicas neurofisiológicas (EEG, monitorización VEEG y ECoG) son también fundamentales en la localización de la zona epileptógena.**
- 3- **El estudio neuropsicológico y la MEG también permiten identificar cambios en la organización funcional de la corteza cerebral.**
- 4- **Mediante el estudio de la semiología de las crisis y el EEG ictal (monitorización VEEG) es posible el diagnóstico diferencial entre crisis epilépticas y crisis no epilépticas de origen psicógeno.**

Capítulo 3. METODOLOGÍA

Para esta tesis doctoral se han seleccionado nueve artículos originales publicados entre 1995 y 2010. Estos trabajos han sido realizados con diversos colaboradores con quienes he trabajado en EE.UU. (1991-1998) y España (1998-2010). Los métodos empleados han variado a lo largo del tiempo, adaptándose a la evolución de la especialidad en cada periodo de tiempo. Estos métodos, los resultados obtenidos y la discusión de los mismos se detallan en las siguientes publicaciones, que son incluidas como parte integrante de esta tesis doctoral, con el permiso explícito de cada uno de los editores de las revistas. Además, de forma resumida se detallan a continuación algunos aspectos metodológicos.

POBLACIONES ESTUDIADAS

En cada trabajo se han estudiado diferentes grupos de pacientes, siempre seleccionadas en función del estudio realizado.

- 1- En el **trabajo 1**, publicado en **1997**, se comparan las manifestaciones clínicas y la semiología de las crisis en **16 pacientes con epilepsia temporal hipocampal** y **19 con epilepsia temporal neocortical**, estudiados con electrodos subdurales y profundos, y que quedaron libres de crisis después de cirugía.
- 2- En el **trabajo 2**, de **1998**, se analiza la correlación entre **RM** y **ECoG** en **34 pacientes** con epilepsia de origen **temporal medial** en los que se realizó lobectomía temporal.
- 3- El **trabajo 3**, publicado en **1998**, analiza **100 pacientes** en quienes existía sospecha de **crisis psicógenas** por lo que fueron valorados mediante monitorización VEEG para diagnóstico diferencial. El resultado de la monitorización reveló crisis psicógenas en 53, crisis epilépticas en 22 y episodios paroxísticos de otras causas en 7. En 18 pacientes no se registró el episodio que motivó el estudio.
- 4- El **trabajo 4**, de **2002**, compara el rendimiento de los **electrodos esfenoideos** con el de los electrodos temporales anteriores en la monitorización VEEG. El estudio se efectuó en **156 crisis de 40 enfermos con epilepsia temporal**.
- 5- En el **trabajo 5**, publicado en **2004**, se describen las manifestaciones clínicas, EEG, RM, estudio neuropsicológico y el resultado de la evaluación prequirúrgica en **8 pacientes con ulegiria**, dos de los cuales fueron intervenidos son resultado positivo.
- 6- El **trabajo 6**, editado en **2007**, describe las manifestaciones clínicas, estudio neuropsicológico, EEG y RM de **10 pacientes con hamartoma hipotalámico**. Estos pacientes han sido posteriormente tratados mediante Gamma-Knife.

- 7- En el año **2009** se publicó el **trabajo 7**, en el cual se utilizó la **MEG** para el estudio de **4 pacientes con epilepsia de sobresalto** que no mostraban alteraciones en la RM.
- 8- En el **trabajo 8**, también publicado en **2009**, se utilizó la **MEG** para el estudio de la memoria en **9 enfermos con esclerosis hipocampal**, comparando los resultados con 9 controles sanos.
- 9- Finalmente, en el **trabajo 9**, publicado en **2010**, se describen **10 pacientes con crisis acinéticas bilaterales**, en los que fue posible localizar la zona epileptógena en la región medial frontal a partir de la semiología, el EEG y la RM.

METODOS

La metodología utilizada, que ha variado en cada artículo, se resume a continuación:

- 1- **Historia clínica sistematizada.** En todos los enfermos estudiados en los diferentes trabajos se recoge la información clínica relevante de forma sistematizada, mediante entrevista al paciente, sus familiares y los testigos de las crisis. En esta entrevista clínica se obtiene la siguiente información:
 - **Semiología de las crisis** a partir de la información proporcionada por el paciente y los testigos. En cada paciente se analiza por separado cada tipo de crisis.
 - **Frecuencia** de las crisis y de sus cambios a lo largo de la vida. Periodo más largo libre de crisis.
 - Fecha de la **primera crisis** y del diagnóstico de epilepsia.
 - **Factores de riesgo** de epilepsia, con especial atención a los antecedentes de sufrimiento perinatal, crisis febriles, meningitis, encefalitis, traumatismo craneal y antecedentes familiares.
 - **Comorbilidad**, con especial atención a **déficit cognitivo** y **trastornos psiquiátricos** concomitantes, solicitándose valoración por neuropsicólogo para el estudio de los trastornos cognitivos y de psiquiatría para los problemas psiquiátricos.
 - **Exploración** general y neurológica.
 - **Exámenes complementarios** realizados, con especial atención a los resultados de los EEGs previos y su evolución, RM de encéfalo, SPECT, PET y MEG.
 - **Tratamiento con fármacos antiepilépticos**, incluyendo dosis y resultados para cada uno de los fármacos antiepilépticos probados.
 - **Accidentes, ingresos hospitalarios y asistencia en urgencias** motivados por las crisis, la comorbilidad y los efectos adversos de la medicación.
- 2- **Monitorización vídeo-EEG.** A lo largo de los años se ha realizado con diferentes equipos: Telefactor[®] (1991-1997), Nicolet-BMSI[®] (1998-2006) y XL-Tek[®] (a partir de 2006). Se trata de equipos de adquisición digital de 24 a 128 canales, en sistemas individuales, con unidades de revisión independientes. Los estudios son realizados con electrodos de cucharilla aplicados sobre el cuero cabelludo con colodión, sobre las posiciones del **Sistema Internacional 10-20**²⁰⁸. En todos los pacientes se exploró la porción temporal inferior mediante electrodos esfenoidales, cigomáticos (T1-T2) o temporales inferiores (F9-F10, FT9-FT10, T9-T10). Además, en pacientes con epilepsia extratemporal se añadieron electrodos adicionales siguiendo el Sistema Internacional 10-10²⁰⁹. La **impedancia** de los electrodos se mantuvo

siempre por debajo de 5 kOhms. La adquisición se hizo con filtro de frecuencias bajas (LFF) de 0'3 Hz, y filtro de frecuencias rápidas (HFF) de 70Hz, sin filtro de ventana de 50/60Hz. Las revisiones se efectuaron con montajes bipolares longitudinal y transversal, y referenciales comunes al promedio, auricular, Cz y laplaciano. En todo momento el estudio fue supervisado por un técnico especializado en electroencefalografía y epilepsia.

- 3- **Reducción de medicación.** Antes de su ingreso todos los enfermos fueron valorados en consulta al menos en una ocasión. A partir de esta valoración se estableció la necesidad de **reducir la medicación antes o durante la monitorización vídeo-EEG**. Durante el ingreso se prosiguió con la reducción de medicación y en algunos casos con la retirada completa. No se ha establecido un protocolo de retirada de medicación por considerar que es imposible sistematizarlo, considerando la gran variedad de fármacos, sus diferencias farmacocinéticas, la sensibilidad individual de cada paciente, la variabilidad en la frecuencia y severidad de crisis entre los pacientes y en el mismo enfermo en las diferentes etapas de su enfermedad.
- 4- **Resonancia magnética.** Se realizó RM en todos los pacientes presentados en estos trabajos. Los estudios iniciales se efectuaron en un equipo General Electric® de 1'5 Teslas. A partir de 2002 todos los enfermos fueron estudiados con un equipo **General Electric® de 3 Teslas** y con un protocolo específico que incluye: adquisición volumétrica 3D en T1, T2 y, a partir de 2006, FLAIR. Se realizaron secuencias GE en T1 y FSE en T2. Cada estudio fue analizado en planos sagital, axial y coronal. Para el análisis de las estructuras temporales mediales se contó con imágenes coronales en plano oblicuo, perpendicular al eje longitudinal del hipocampo. Los estudios fueron revisados por los neurorradiólogos correspondientes y de nuevo por el equipo de epilepsia. En el trabajo 2 se efectuó **volumetría del hipocampo**, utilizando el programa Amersham Image Analysis System®. Las mediciones incluyeron la fimbria, el hipocampo, el subíulum y el giro dentado, y fueron comparados con un grupo control de voluntarios sanos.
- 5- **Magnetoencefalografía.** Esta técnica, que se empleó a partir de 2007, se analiza en dos trabajos (7 y 8) utilizando el siguiente método:
 - **Equipo y estudio de dipolos:** Los estudios de MEG se efectuaron en un equipo Magnes 2.500 WH (4D Neuroimaging®) de 148 magnetómetros. La señal fue filtrada entre 0,1 y 50Hz, y digitalizada a una frecuencia de 678Hz. Se analizaron Dipolos de Equivalentes de Corriente (Equivalente Current Dipoles [ECD]) simples, que fueron ajustados en intervalos sucesivos de 4 ms mediante el

algoritmo no lineal de Lavenberg-Marquardt. Estos potenciales se fusionaron sobre una RM.

- **Estudio de memoria verbal durante MEG:** a cada sujeto se le presentaron 28 bloques de 10 palabras cada uno, que incluyeron 5 palabras de dos categorías semánticas diferentes (etapa de adquisición). Inmediatamente después de cada bloque se solicitó que identificaran las dos categorías semánticas de cada bloque, para determinar si habían procesado la organización semántica de cada lista, y a continuación se solicitó que recordasen todas las palabras que pudiesen de cada bloque (etapa de recuerdo inmediato). Después de un tiempo, ya fuera de la habitación de la MEG, se solicitó que recordasen de nuevo las palabras de cada bloque (etapa de recuerdo diferido). Los potenciales evocados fueron creados con la actividad magnética media registrada en la MEG durante la etapa de adquisición de cada palabra que fue posteriormente recordada en la etapa de recuerdo diferido. Con ello se localizaron los potenciales evocados de las palabras evocadas correctamente.
- 6- **Estudio neuropsicológico.** En todos los pacientes se realizó un estudio neuropsicológico, como parte integrante de la evaluación prequirúrgica. Esta evaluación incluyó valoración de la inteligencia mediante **Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos** (Wechsler Adult Intelligence Scale [**WAIS**]) o **para niños** (Wechsler Intelligence Scale for Children [**WISC**]) en menores de 14 años, evaluación del lenguaje mediante el Test de Boston, evaluación de la memoria verbal y no verbal, evaluación de las funciones visuoperceptivas con la figura de Rey y los test de Hooper y Benton, y funciones ejecutivas mediante los test de Stroop y Trail Making A y B. Además se realizó un estudio de personalidad mediante el **Inventario Multifásico de Personalidad de Minnesota (MMPI-2)**. En pacientes seleccionados se realizaron además estudios adicionales en función de la sospecha clínica.
- 7- **Valoración psiquiátrica.** En los pacientes considerados candidatos a cirugía se obtuvo una valoración psiquiátrica antes de la intervención. En esta valoración se estableció la capacidad del paciente de valorar los riesgos y beneficios de la intervención así como la presencia de patología psiquiátrica que precisase tratamiento específico o que fuese una contraindicación para la intervención.
- 8- **Electrocorticografía (ECoG).**
 - **ECoG intraoperatoria:** En tres trabajos la ECoG intraoperatoria fue incluida en la selección de pacientes (artículos 1, 2 y 5). En el artículo 1, que comparó pacientes con epilepsia temporal medial y neocortical, los 16 pacientes con epilepsia medial fueron estudiados con dos tiras de 4 a 6 electrodos en la región temporal ínfero-medial y una lámina de 4x5 electrodos en la región lateral. En el

artículo 2, que también incluyó pacientes con epilepsia temporal, se utilizó el mismo tipo de electrodos para la ECoG intraoperatoria, además de un electrodo cilíndrico semirígido de 6 contactos insertado en el asta temporal con el fin de registrar directamente del hipocampo. En el artículo 5 la ECoG se efectuó en dos pacientes con ulegiria del hemisferio derecho, utilizando una lámina de 4x5 y una o dos tiras de 4 a 6 electrodos para explorar la convexidad occipito-temporo-parietal. En estos estudios la ECoG se hizo con el paciente bajo **anestesia general** (principalmente con óxido nitroso). Durante los registros se valoró la actividad epileptiforme intercrítica y en los pacientes con afectación del hemisferio dominante se efectuó **estimulación eléctrica** de la zona del lenguaje con el paciente despierto, con el fin de **identificar el área de Wernicke**.

- **ECoG crónica:** En el estudio 1 se realizó ECoG crónica, en la cual se implantaron láminas subdurales de 64 contactos, tiras de 4 a 6 contactos o electrodos profundos de 4 a 8 contactos en la vecindad de lesiones temporales laterales en 19 pacientes con epilepsia temporal neocortical. En los registros se valoró la actividad epileptiforme intercrítica y crítica, y en 8 enfermos se localizaron zonas de lenguaje mediante estimulación eléctrica.

9- **Análisis estadístico.** Se realizó siguiendo las recomendaciones comúnmente aceptadas, seleccionando en cada pruebas estadísticas diferentes en función del tipo de variables implicadas.

- En el caso de variables cuantitativas se ha empleado el test **paramétrico de la T de Student** para comparar medias entre dos grupos con un intervalo de confianza de 95%. Cuando el número de sujetos de cada uno de los grupos no era suficiente para poder aplicar dicha prueba se realizó el **test exacto de Fisher**.
- En el artículo 3, además del test paramétrico de la T de Student, se analizó la **curva de supervivencia de Kaplan-Meier** para valorar el tiempo que tardó en alcanzarse el diagnóstico durante la monitorización VEEG.
- En el artículo 9 se utilizó como medida dependiente el número de dipolos en cada área de la corteza seleccionada en cada intervalo de tiempo. En cada región de la corteza se efectuaron una **serie de ANOVAs** considerando el hemisferio, la latencia y el grupo (pacientes y controles). Debido al elevado número de comparaciones se efectuó la **corrección de Bonferroni**.

Capítulo 4. RESULTADOS

Se exponen a continuación los trabajos que constituyen esta tesis doctoral y sus resultados:

TRABAJO 1.

Gil-Nagel A, Risinger MW. Ictal semiology in hippocampal versus extrahippocampal temporal lobe epilepsy. Brain. 1997 Jan;120 (Pt 1):183-92.

En este estudio se han buscado características clínicas que permitiesen diferenciar entre epilepsia temporal hipocampal y neocortical. Para ello se analizaron 35 pacientes (16 con epilepsia hipocampal y 19 neocortical) seleccionados siguiendo criterios de localización muy estrictos, basados en resultados de la imagen RM, EEG, estudio neuropsicológico, test de Wada, estudios con electrodos invasivos y respuesta favorable a cirugía. El grupo hipocampal se definió por la presencia de crisis con inicio en hipocampo registradas mediante electrodos subdurales, y el grupo neocortical por presentar una lesión pequeña (diámetro < 1,5 cm) en la cara lateral del lóbulo temporal y la confirmación del inicio de las crisis mediante electrodos intracraneales. Se encontraron diferencias entre los dos grupos:

- El 81,3% de los pacientes con epilepsia hipocampal presentaron crisis febriles en su infancia, que nunca ocurrieron en la epilepsia neocortical.
- En la epilepsia hipocampal se observó un periodo libre de crisis de 8,8 años de media (rango 4 a 17) contados a partir de la crisis febril, que no se observó en el grupo neocortical contando a partir de su primera crisis.
- Las auras epigástricas fueron frecuentes en la epilepsia hipocampal (31,3% versus 0%) y las auras psíquicas (excluyendo la angustia y el miedo) en la neocortical (0% versus 47,4%).
- Los automatismos orales precoces fueron más frecuentes en epilepsia hipocampal: 68,8% comparado con 10,5% en neocortical.

Se concluye que la información clínica y el análisis de la semiología de las crisis es fundamental en la diferenciación entre epilepsia temporal hipocampal y neocortical.

Ictal semiology in hippocampal versus extrahippocampal temporal lobe epilepsy

Antonio Gil-Nagel and Michael W. Risinger

Department of Neurology and MINCEP Epilepsy Care, PA, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA

Correspondence to: Antonio Gil-Nagel, MD, Department of Neurological Sciences, Rush-Presbyterian-St Luke's Medical Center, 1653 West Congress Parkway, Chicago, IL 60612, USA

Summary

We have analysed retrospectively the clinical features and electroencephalograms in 35 patients with complex partial seizures of temporal lobe origin who were seizure-free after epilepsy surgery. Two groups were differentiated for statistical analysis: 16 patients had hippocampal temporal lobe seizures (HTS) and 19 patients had extrahippocampal temporal lobe seizures (ETS) associated with a small tumour of the lateral or inferior temporal cortex. All patients in the HTS group had ictal onset verified with intracranial recordings (depth or subdural electrodes). In the ETS group, extrahippocampal onset was verified with intracranial recordings in eight patients and assumed, because of failure of a previous amygdalohippocampectomy, in one patient. Historical information, ictal semiology and ictal EEG of typical seizures were analysed in each patient. The occurrence of early and late oral automatisms and dystonic posturing of an upper extremity was analysed separately. A prior history of febrile

convulsions was obtained in 13 HTS patients (81.3%) but in none with ETS ($P < 0.0001$, Fisher's exact test). An epigastric aura preceded seizures in five patients with HTS (31.3%) and none with ETS ($P = 0.0135$, Fisher's exact test), while an aura with experiential content was recalled by nine patients with ETS (47.4%) and none with HTS ($P = 0.0015$, Fisher's exact test). Early oral automatisms occurred in 11 patients with HTS (68.8%) and in two with ETS (10.5%) ($P = 0.0005$, Fisher's exact test). Early motor involvement of the contralateral upper extremity without oral automatisms occurred in three patients with HTS (18.8%) and in 10 with ETS (52.6%) ($P = 0.0298$, Fisher's exact test). Arrest reaction, vocalization, speech, facial grimace, postictal cough, late oral automatisms and late motor involvement of the contralateral arm and hand occurred with similar frequency in both groups. These observations show that the early clinical features of HTS and ETS are different.

Keywords: epilepsy; temporal lobe seizure; epilepsy surgery; mesial temporal sclerosis; aura

Abbreviations: ETS = extrahippocampal temporal lobe seizures; HTS = hippocampal temporal lobe seizures

Introduction

Temporal lobe seizures may originate in hippocampal and immediately adjacent structures or arise from extrahippocampal neocortical regions. The clinical differentiation of hippocampal and extrahippocampal temporal lobe epilepsy has practical value. Hippocampal epilepsy is more prevalent and is most often associated with hippocampal sclerosis (Falconer *et al.*, 1964; Dam, 1980; Lieb *et al.*, 1981), a condition which frequently has an excellent response to temporal lobectomy if the hippocampus is also removed (Abou-Khalil *et al.*, 1993). Neocortical temporal lobe epilepsy is often caused by neoplastic or other space occupying lesions. Patients with neocortical epilepsy may also benefit from surgical treatment, but a different surgical approach,

partially or completely sparing the hippocampus, is often undertaken.

The confident localization of temporal lobe seizures requires a multidisciplinary approach, with utilization of multiple lines of evidence in most cases. According to an epilepsy surgery survey (Spencer and Ojeman, 1993), most epilepsy centres modify the extent of the lateral and mesial temporal resection based on imaging, invasive electrophysiological and neuropsychological criteria. When these tests suggest hippocampal seizure origin, an aggressive mesial temporal resection is usually undertaken; when extrahippocampal temporal origin is suspected, a more conservative hippocampal resection and an extensive

TRABAJO 2.

Morrell F, deToledo-Morrell L, Sullivan MP, Bergen D, Kanner AM, Pierre-Louis SJ, Gil-Nagel A, Ristanovic R, Smith MC, Whisler WW. **Direct intraoperative recordings from the hippocampal formation: relation with quantitative volumetric MRI.** *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1998;48:112-22.

En este estudio de 34 pacientes sometidos a lobectomía temporal se analizó la epileptogenicidad intrínseca del hipocampo y su relación con la atrofia observada en la RM. Para ello se efectuó ECoG intraoperatoria antes y después de la resección en todos los enfermos y sus resultados se compararon con el tamaño de los hipocampos, estudiado mediante volumetría, y la localización de las crisis en la monitorización VEEG. Veintitrés pacientes (68%) presentaban atrofia hipocampal en la RM, que en 22 lateralizó correctamente cuando se comparó con la ECoG y el resultado del VEEG, mientras que en un caso las crisis tenían su origen en el hipocampo contralateral.

Observamos que la atrofia del hipocampo fue útil en la lateralización del foco y se asoció con un mejor control de crisis tras cirugía. Sin embargo, la ECoG identificó el foco fuera del hipocampo en 5 de los 23 pacientes con asimetría hipocampal (22%). Por lo tanto se puede concluir que en 17'5% de los casos (6 de 34) puede existir discordancia entre la RM y la ECoG, siendo esta discordancia posible en las dos direcciones: la atrofia no siempre predice la epileptogenicidad del hipocampo y el hipocampo epileptógeno no siempre presenta atrofia.

Direct intraoperative recordings from the hippocampal formation: relation with quantitative volumetric MRI

Frank Morrell[†], Leyla deToledo-Morrell^{a, b}, Michael P. Sullivan^{a, c}, Donna Bergen^a, Andres M. Kanner^a, Serge J. C. Pierre-Louis^a, Antonio Gil-Nagel^a, Ruzica Ristanovic^{a, b}, Michael C. Smith^a and Walter W. Whisler^d

Departments of ^aNeurological Sciences, ^bPsychology, ^dNeurosurgery, Rush Medical College and the Rush Epilepsy Center, Rush-Presbyterian-St. Luke's Medical Center, Chicago, IL (U.S.A.); ^cDepartment of Neurological Sciences, University of Alaska, Anchorage, AK (U.S.A.)

High resolution magnetic resonance imaging (MRI) techniques have allowed the *in vivo* visualization and quantitation of hippocampal atrophy in various patient populations. In temporal lobe epilepsy patients, the hippocampal formation (HF) ipsilateral to the seizure focus has been found to be significantly smaller than the contralateral one in a large proportion of cases. However, it is not clear whether a smaller HF reliably points to the surgical target, i.e., the site of seizure origin, in medically intractable temporal lobe epilepsy. The purpose of the present investigation was to compare quantitative volumetric MRI findings in a series of operated temporal lobe epilepsy patients with: (1) the direct recording of epileptiform activity from the hippocampus at corticography, and (2) seizure outcome following the surgical removal of the epileptic focus. Significant hippocampal asymmetry was observed in 23 of 34 cases (68%). In 22 of the 23 cases with asymmetry, the smaller HF correctly lateralized the epileptogenic process; in one, it was mislateralizing. Although hippocampal atrophy was helpful in lateralizing the focus and was reliably associated with a seizure-free outcome, it did not necessarily predict hippocampal epileptogenicity. Moreover, lack of hippocampal volume asymmetry did not exclude an epileptogenic hippocampus.

Correspondence to: L. deToledo-Morrell, Department of Neurological Sciences, Rush Medical College, 1653 W. Congress Parkway, Chicago, IL 60612, U.S.A.

Introduction

High resolution MRI techniques have allowed *in vivo* visualization and quantitation of brain pathology in various patient populations (Press et al. 1989; Jack et al. 1990, 1992; Squire et al. 1990; Berkovic et al. 1991; Cook et al. 1992; Lencz et al. 1992; Cendes et al. 1993; Spencer et al. 1993; Adam et al. 1994; deToledo-Morrell et al. 1997). The HF, which is critically involved in the acquisition of certain kinds of new information (Squire and Zola-Morgan 1991), is often implicated in epilepsy of temporal lobe origin. One of the most common pathological findings in this condition is mesial temporal sclerosis, the MRI correlate of which is atrophy (see Jack (1996) for a review). A strong relationship has been demonstrated between MRI-defined volume loss and the severity of pathologically identified mesial temporal sclerosis (Cascino et al. 1991; Lencz et al. 1992; Cendes et al. 1993).

Using quantitative MRI techniques, a number of centers have now reported that the HF is significantly smaller *ipsilateral* to the seizure focus in a large portion of temporal lobe epilepsy cases (e.g., Berkovic et al. 1991; Jack et al. 1992; Cendes et al. 1993; Adam et al. 1994; Watson et al. 1996). The robustness of this finding, however, has varied from center to center. Furthermore, although a significant asymmetry in hippocampal volume (HV) is most often helpful in correctly lateralizing the seizure focus, it is not clear whether a smaller HF

TRABAJO 3.

Parra J, Kanner AM, Iriarte J, Gil-Nagel A. **When should induction protocols be used in the diagnostic evaluation of patients with paroxysmal events?**. *Epilepsia*. 1998 Aug;39(8):863-7.

Se analizaron 100 pacientes consecutivos estudiados con monitorización VEEG prolongada para diagnóstico diferencial entre crisis epilépticas, psicógenas y fisiológicas. La duración de los registros fue de 1 a 5 días (media de 3 días). En 82 enfermos el episodio que proporcionó el diagnóstico ocurrió de forma espontánea. El episodio fue una crisis epiléptica en 22 pacientes, una crisis psicógena en 53 y un episodio fisiológico en 7. El tiempo de registro VEEG necesario para grabar el primer episodio fue significativamente más corto para las crisis psicógenas (media 15 horas; rango 5 minutos a 58 horas) comparado con los otros episodios (media 28,6 horas; rango 1 a 110). En 77,4% de los pacientes con crisis psicógenas el primer episodio se registró en 24 horas, en 96,2% en 48 horas y en todos en 58 horas. Se concluye que la monitorización VEEG de tres días permite identificar la mayoría de los pacientes con crisis psicógenas.

A partir de este trabajo hemos modificado dos procedimientos en nuestro protocolo de VEEG:

- El registro con video se inicia nada más entrar el paciente en la habitación de monitorización, pues muchos de ellos (sobre todo los que presentan crisis psicógenas) sufren los primeros episodios mientras se colocan los electrodos, antes de iniciar el registro EEG. De esta forma al menos se puede contar con el registro de vídeo.
- Cómo la mayoría de los pacientes con crisis psicógenas presentan su episodio típico en las primeras 24 horas y los protocolos de inducción pueden ser mal interpretados, éstos sólo se utilizan después de 24 horas de registro.

When Should Induction Protocols Be Used in the Diagnostic Evaluation of Patients with Paroxysmal Events?

Jaime Parra, Andrés M. Kanner, Jorge Iriarte, and Antonio Gil-Nagel

Department of Neurological Sciences, Rush Medical College and Rush Epilepsy Center, Rush-Presbyterian-Saint Luke's Medical Center, Chicago, Illinois, U.S.A.

Summary: *Purpose:* To determine the timing of spontaneous psychogenic nonepileptic events (PNEE) during video-EEG telemetry (VEEG), and the need to use induction protocols (IP).

Methods: We studied 100 consecutive patients (75 females, 25 males) admitted to our inpatient VEEG unit from July 1994 to June 1996 for differential diagnosis of paroxysmal events. We recorded the time to the first diagnostic spontaneous event, identified by the patient or a family member as typical. Episodes were classified as PNEE, physiologic nonepileptic events (PhysNEE), and epileptic seizures (ES).

Results: The mean duration of VEEG was $74 \pm SD 54.1$ h. In 82 patients, a diagnostic event occurred spontaneously. The first event was an ES in 22 patients, a PNEE in 53, and a

PhysNEE in 7. The time to first diagnostic event was significantly shorter for PNEE than for ES [$15.0 \pm SD 16.3$ h (range 5 min to 58 h) vs. $28.6 \pm SD 34.0$ h (range 1-110 h) $F = 15.621$, $p < 0.0001$]. In the first 24 h, 77.4% of the patients with PNEE had an event. By 48 h, all but 2 (96.2%) had had diagnostic events. After the first 58 h of monitoring, all patients with PNEE experienced a spontaneous diagnostic event.

Conclusion: Spontaneous events can be expected to occur within 48 h in most patients with PNEE. Therefore, if IP are to be used as a diagnostic tool, we suggest that they be withheld during the initial 48 h of VEEG monitoring. **Key Words:** Epilepsy—Pseudoseizures—Induction protocols—Long-term monitoring.

The gold standard in the diagnosis of nonepileptic events (NEE) is the recording of a typical event with video-EEG telemetry studies (VEEG), documenting the absence of a concurrent electrographic ictal pattern. Induction protocols (IP) are frequently used in patients suspected of having psychogenic nonepileptic events (PNEE) in an attempt to reduce the duration of hospitalization (1). In a recent survey, Stagno and Smith reported the use of such protocols in 37 of 51 (72.6%) epilepsy centers consulted (2). Although IP have yielded high sensitivity and specificity in some patient series (3-6), some inherent problems remain: (a) IP can cause both atypical events (7,8) and epileptic seizures (ES) (8,9). (b) The use of IP raises ethical issues regarding the potential perception by patients of deception and lying, which could undermine the entire evaluation and prospects for treatment as well as cause the patient to reject the diagnosis (2,10). The goal of our study was to determine the timing of spontaneous PNEE during VEEG and thus determine the need to use IP.

PATIENTS AND METHODS

We studied 100 consecutive patients admitted to our four-bed inpatient VEEG unit from July 1994 to June 1996 for a diagnostic monitoring study of paroxysmal spells of undetermined origin. Three patients had two admissions due to the occurrence of new paroxysmal episodes or to lack of events during the first VEEG.

VEEG telemetry study

Video and EEG data were obtained with a digital system (Telefactor, Philadelphia, PA, U.S.A.) by 24-h continuous scalp recordings, with electrodes placed according to the 10-20 International System. When deemed necessary by the electroencephalographer, additional closely spaced electrodes placed according to the 10-10 System, sphenoidal electrodes placed under fluoroscopy (11,12), or supraorbital electrodes were added (13). Interictal data were analyzed in eight daily 10-min samples recorded on hard copy paper hourly in awake and sleep states. Interictal and ictal data were played back and mapped on bipolar and referential montages. An automatic seizure detector (SzAC, Telefactor) was used to identify electrographic seizures. Patients were closely watched continuously day and night by EEG technolo-

Accepted March 18, 1998.

Address correspondence and reprint requests to Dr. A. M. Kanner at Department of Neurological Sciences, Rush Presbyterian Saint Luke's Medical Center, 1653 W. Congress Pkwy., Chicago, IL 60612, U.S.A.

TRABAJO 4.

Kanner AM, Parra J, Gil-Nagel A, Soto A, Leurgans S, Iriarte J, deToledo-Morrell L, Palac S. **The localizing yield of sphenoidal and anterior temporal electrodes in ictal recordings: a comparison study.** Epilepsia. 2002 Oct;43(10):1189-96.

Se analizaron 156 crisis de 40 enfermos con epilepsia temporal. Los registros de las crisis, que habían sido recogidas simultáneamente con electrodos esfenoideales y temporales inferiores fueron analizadas independientemente por cuatro electroencefalografistas, quienes recibieron por separado los dos EEGs de cada crisis (un registro con electrodos esfenoideales y otro con electrodos temporales inferiores). Los electroencefalografistas no conocían el tipo de electrodos de cada estudio ni otros datos del enfermo. Los siguientes hallazgos fueron estadísticamente significativos:

- La fiabilidad interobservador fue superior con registros esfenoideales que con electrodos temporales inferiores, con una concordancia en 144 registros con esfenoideales comparado con 99 con temporales inferiores.
- Con electrodos esfenoideales fue posible la localización de todas las crisis por cada electroencefalografista en 89,1% a 95,5% de los registros, mientras que con electrodos temporales inferiores la proporción fue inferior: 61,5 a 71,3%.
- Con electrodos esfenoideales el inicio de las crisis fue identificado más de 5 segundos antes en 67 (43%) de las crisis en 30 pacientes (75%) registradas.

Se concluye por este estudio que la fiabilidad de los registros es superior cuando se utilizan electrodos esfenoideales y aportan información adicional en 25% de los enfermos.

The Localizing Yield of Sphenoidal and Anterior Temporal Electrodes in Ictal Recordings: A Comparison Study

Andres M. Kanner, Jaime Parra, Antonio Gil-Nagel, Arnolando Soto, Sue Leurgans, Jorge Iriarte, Leyla deToledo-Morrell, and Susan Palac

Department of Neurological Sciences, Rush Medical College, and Rush Epilepsy Center, Rush-Presbyterian St. Luke's Medical Center, Chicago, Illinois, U.S.A.

Summary: *Purpose:* To compare the localizing yield of sphenoidal electrodes placed under fluoroscopic guidance (SEs) and anterior temporal electrodes (ATEs) in ictal recordings from a group of patients with seizure disorders of anterior temporal origin.

Methods: We compared ictal recordings of 156 seizures obtained with SEs and ATEs from 40 consecutive patients with seizures of anterior temporal origin. Four electroencephalographers reviewed ictal recordings independently and blind to the patients' identity, presurgical data, and inclusion of ATEs or SEs. Outcome variables included (a) number of correctly localized seizures with SE and ATE recordings by at least three raters; (b) number of ictal foci in which all seizures were localized only with SEs; and (c) number of seizures in which SEs identified the ictal onset ≥ 5 s earlier than ATEs.

Results: Interrater agreement among the four raters was significantly greater with SE than with ATE recordings ($p < 0.0001$). The number of seizures correctly localized was significantly greater with SEs ($n = 144$) than with ATEs ($n = 99$; $p < 0.0001$). All the seizures [$n = 36$ (23%)] originating from 14 ictal foci (29%) in 11 patients (27.5%) were localized only with SEs. Finally, the ictal onset was detected at SEs ≥ 5 s earlier than at ATEs in 67 (43%) seizures originating from 33 (69%) foci in 30 (75%) patients.

Conclusions: SEs improve interrater agreement in the localization of seizures of anterior temporal origin, and in about one fourth of patients, SEs add ictal data not identified by ATEs. **Key Words:** Intractable epilepsy—Temporal lobe epilepsy—Mesial temporal sclerosis—Fluoroscopy.

Sphenoidal electrodes (SEs) are multistranded silver, platinum, or stainless steel wire electrodes inserted under the zygomatic arch with the aim of targeting a position below the foramen ovale (FO) (1). Several studies found these electrodes to be very valuable in recording interictal and ictal epileptiform activity of mesial–basal–temporal origin (2–9). However, anterior temporal (ATEs) and basal–temporal electrodes have been found to yield data comparable to those with SEs (10–13), thus raising questions of the need for their use. Several major epilepsy centers have replaced SEs with ATEs in the presurgical evaluation of patients with seizures of presumed mesial–temporal origin. Wilkus et al. (14) found no advantage of SEs over ATEs in ictal recordings, whereas Krauss et al. (15) found comparable ictal data obtained with SEs and anterior “cheek” electrodes,

which consist of gold-plated electrodes placed ~1 inch anterior to the standard site of SE insertion.

In a study published in 1985, Wilkus and Thompson (16) reported that an external displacement of the SE recording tip did not result in any changes of interictal and ictal recordings. Kissani et al. (17) also questioned the advantage of SEs in a study of 110 patients suspected of having temporal lobe epilepsy (TLE) who underwent a video-EEG with FO electrodes (FOEs), each of which had six contacts. Contacts 1, 2, and 3 were intracranial, contact 4 was at the FO, and contacts 5 and 6 were 15 and 30 mm from the FO. The authors equated the localization of epileptiform activity at contacts 4, 5, and 6 with that at a SE placed below the FO. They compared the time of first ictal changes recorded at ATEs and at contacts 4, 5, and 6. Initial ictal changes were seen at the FOE before the ATE in 20.1% of seizures. FOEs supplied data not available with ATEs in only 7% of seizures. The authors concluded on the bases of these findings that SEs had a limited advantage over ATEs in ictal recordings. The observations from these studies put into question the electrographic significance of the prox-

Accepted June 2, 2002.

Address correspondence and reprint requests to Dr. A. M. Kanner at Room 348, Murdock, Rush Presbyterian St. Luke's Medical Center, 1653 West Congress Parkway, Chicago, IL 60612, U.S.A. E-mail: akanner@rush.edu

TRABAJO 5.

Gil-Nagel A, García Morales I, Jiménez Huete A, Alvarez Linera J, del Barrio A, Ruiz Ocaña C, Muñoz DG. **Occipital lobe epilepsy secondary to ulegiria**. J Neurol. 2005 Oct;252(10):1178-85.

En este trabajo se identifican ocho pacientes con ulegiria (cicatrices corticales en relación con encefalopatía perinatal hipóxico isquémica, hipoglucemia y otros trastornos metabólicos del periodo neonatal). Se supone que esta patología debe ser frecuente, pero sin embargo está pobremente estudiada, en parte porque para diagnosticar las formas leves de la enfermedad es preciso una sospecha clínica y la utilización de RM de alta definición. En este trabajo observamos que en todos los enfermos la semiología de las crisis, el estudio neuropsicológico y la exploración neurológica demostraron el inicio de las crisis en cuadrantes posteriores de la corteza cerebral. De esta forma aportamos una clave de gran utilidad para su diagnóstico: buscar esta entidad en todos los pacientes con epilepsia occipital o parietal.

Hasta la fecha de la publicación de este trabajo se consideraba que la ulegiria siempre da lugar a epilepsias graves asociadas con discapacidad intelectual, y no era subsidiaria de tratamiento quirúrgico. En nuestra serie indicamos que la evolución no siempre es tan negativa y algunos pacientes sufren epilepsia leve sin afectación cognitiva. Además, aportamos dos enfermos que fueron intervenidos con éxito. Posteriormente a nuestro trabajo se han publicado otros artículos que confirman la buena respuesta a cirugía en algunos casos.

Antonio Gil-Nagel
Irene García Morales
Adolfo Jiménez Huete
Juan Alvarez Linera
Antonio del Barrio
Carlos Ruiz Ocaña
David G. Muñoz

Occipital lobe epilepsy secondary to ulegyria

Received: 11 May 2004
Received in revised form: 18 January 2005
Accepted: 2 February 2005
Published online: 5 April 2005

A. Gil-Nagel, MD (✉) · I. García Morales, MD, PhD · A. Jiménez Huete, MD, PhD · A. del Barrio, PhD · D. G. Muñoz, MD, PhD
Dept. of Neurology
Hospital Ruber Internacional
La Masó 38, Mirasierra
28034 Madrid, Spain
Tel.: +34-91/3875-250
Fax: +34-91/3875-333
E-Mail: agnagel@ya.com

J. Alvarez Linera, MD
Dept. of Diagnostic Imaging
Hospital Ruber Internacional
Madrid, Spain

C. Ruiz Ocaña, MD, PhD
Dept. of Neurosurgery
Hospital Ruber Internacional
Madrid, Spain

■ **Abstract** *Objective* To analyse clinical and therapeutic aspects of epilepsy secondary to ulegyria in adults. *Patients* Out of 1,020 consecutive patients studied at a tertiary care epilepsy centre, eight cases of ulegyria were identified. All patients had comprehensive clinical evaluation, neuropsychological testing, interictal EEG, and brain magnetic resonance imaging (MRI). In addition, five patients had video-EEG monitoring. Ulegyria was confirmed by histological analysis in two patients who had successful epilepsy surgery. *Results* All patients had a history of perinatal asphyxia. In four of them there was psychomotor developmental delay. Mean age at onset of seizures was 5.8 years (range first week to 21 years). Brain MRI demonstrated predominant involvement of occipito-parietal cortical and subcortical areas. This posterior distribution of lesions was also supported by the presence

of auras with occipital and parietal semiology in six patients, and signs of visuospatial dysfunction in five. Four patients had medically refractory epilepsy and two of them had significant improvement with surgical treatment. *Conclusions* In this group of adult epileptic patients with ulegyria brain MRI, ictal semiology, and neurological examination are consistent with occipital lobe epilepsy. Most patients have severe epilepsy, but in some of them epilepsy can be controlled with antiepileptic drugs, while in others surgical treatment can be effective. Brain MRI criteria of ulegyria are well established, and in two cases it was possible to confirm their diagnosis with histological analysis.

■ **Key words** ulegyria · cortical malformation · hypoxic encephalopathy · epilepsy · epilepsy surgery

Introduction

In 1899 Bresler described a type of cortical abnormality characterized by an alteration of cortical gyri which presented as multiple small circumvolutions, with marked atrophy at the depth of the sulci and relative sparing of the crest of the gyri; this pattern of wide sulci and comparatively large gyri gave it the appearance of a mushroom, according to Bresler's description. This author hy-

pothesized that ulegyria was caused by a brain insult that occurred during the perinatal period, after neuronal migration has finished, and thus made a distinction from polymicrogyria, in which the cortical abnormality developed during embryonic maturation of the central nervous system [12]. Bresler named this pathological finding ulegyria, from the Greek *ule* (*scar*) [13]. Most patients with ulegyria have had a previous history of hypoxic-ischaemic damage in the perinatal period [9]. Diagnosis of ulegyria and its distinction from

TRABAJO 6.

García-Morales I, Marinas A, del Barrio A, Alvarez-Linera J, Herranz JL, Smeyers P, Gil-Nagel A. **Hamartomas hipotalámicos: características clínicas, electroencefalograma, y resonancia magnética en 10 pacientes**. Neurología. 2007 Jan-Feb;22(1):11-8.

El diagnóstico de hamartoma hipotalámico suele establecerse mediante resonancia magnética. No obstante, cuando no se cuenta con una sospecha diagnóstica es posible que pequeños hamartomas sean pasados por alto. En este trabajo analizamos las manifestaciones clínicas y EEG en 10 pacientes. Las crisis gelásticas se iniciaron en el primer año de vida en nueve pacientes y fueron el único tipo de crisis en tres de ellos. En cerca de un 40% las crisis gelásticas no se asociaron con cambios EEG, lo cual podría plantear dificultades en su diagnóstico. En un paciente el hamartoma se asoció con una lesión displásica, sugiriendo que en algunos casos se trata de un trastorno de la migración neuronal más extenso. Tras la publicación de este trabajo hemos observado un caso más de trastorno de la migración neuronal asociado con hamartoma hipotalámico.

I. García-Morales¹
 A. Marinas¹
 A. del Barrio¹
 J. Álvarez-Linera²
 J. L. Herranz³
 P. Smeyers⁴
 A. Gil-Nagel¹

Hamartomas hipotalámicos: características clínicas, electroencefalograma y resonancia magnética cerebral en 10 pacientes

¹Unidad de Epilepsia. Servicio de Neurología Hospital Ruber Internacional Madrid

²Servicio de Neurorradiología Hospital Ruber Internacional Madrid

³Servicio de Neurología Infantil Hospital Universitario Marqués de Valdecilla Santander

⁴Servicio de Neurología Infantil Hospital Universitario La Fe Valencia

Introducción. Describimos la clínica y el electroencefalograma (EEG) en 10 pacientes con hamartoma hipotalámico.

Métodos. En 10 enfermos (8 varones) con edades comprendidas entre los 7 y los 39 años (media: 17,8), con hamartoma hipotalámico diagnosticado mediante resonancia magnética (RM), se analizó la clínica, la RM, el EEG y los hallazgos del estudio neuropsicológico.

Resultados. Nueve enfermos presentaban crisis gelásticas, que se iniciaron a una edad media de 17,1 meses (2 días-5 años). En siete se observaron otros tipos de crisis. Cinco tenían alteraciones de conducta. El coeficiente intelectual (CI) se situó por debajo del rango medio en tres. Tres niños presentaron pubertad precoz y disfunción tiroidea. Un paciente no presentaba epilepsia. La RM mostró una lesión hipotalámica con características de hamartoma asociada a una lesión displásica en un caso. El EEG intercrítico mostró actividad epileptiforme focal en ocho, en región frontal, frontal temporal y central parietal. En tres se observaron descargas de actividad rápida paroxística generalizada durante el sueño. Se registraron 40 crisis, 31 tenían un patrón de EEG ictal mientras que en 9 el EEG fue normal.

Conclusiones. Excepto en un paciente, las crisis gelásticas fueron un hallazgo constante y precoz. Las crisis parciales complejas y secundariamente generalizadas, las alteraciones del comportamiento y el retraso mental leve fueron frecuentes. El estudio de monitorización con vídeo-EEG permitió identificar patrones interictales e ictales como los que se han descrito en asociación con hamartomas hipotalámicos.

Palabras clave:

Hamartoma. Epilepsia. Hipotálamo. Vídeo-EEG. Resonancia magnética.

Neurología 2007;22(1):11-18

El trabajo fue presentado en la Reunión Anual de la SEN del año 2003.

Correspondencia:
 Irene García Morales
 Programa de Epilepsia
 Servicio de Neurología
 Hospital Ruber Internacional
 La Masó, 38
 28034 Madrid
 Correo electrónico: ingmorales@hotmail.com

Recibido el 13-6-05
 Aceptado el 27-3-06

Hypothalamic hamartoma: clinical characteristics. Electroencephalogram and brain magnetic resonance imaging in 10 patients

Introduction. We describe clinical findings and electroencephalogram (EEG) in patients with hypothalamic hamartoma and epilepsy.

Methods. Our group includes 10 patients (eight males) with mean age of 17.8 years (range: 7-39) and hypothalamic hamartoma in the brain magnetic resonance imaging (MRI). We analyzed clinical data, seizure semiology, MRI and EEG findings of the neuropsychological study.

Results. Nine patients had gelastic seizures, that initiated at a mean age of 17.1 months (2 days-5 years). Other types of seizure were observed in seven and five had behavior disorders. Intelligence quotient (IQ) was below the mean range in three. Three children had precocious puberty and thyroid dysfunction. One patient did not have epilepsy. MRI showed a hypothalamic lesion suggesting hamartoma associated to a dysplastic lesion in one case. The interictal EEG was normal in 2 cases and revealed epileptiform abnormalities, consisting of spikes or sharp waves, in temporal regions, frontal, fronto-temporal regions and central-parietal in 8. Three patients had paroxysmal discharges of generalized fast activity (> 10 Hz) during non-REM sleep. Forty seizures were recorded, 31 had an ictal EEG pattern while the EEG was normal in 9.

Conclusions. In our group gelastic seizures were an early and constant finding except in one patient. Partial complex seizures, behavior alteration and cognitive decline were frequent. Video-EEG monitoring allows us to identify interictal and ictal patterns that have been described in hypothalamic hamartomas.

Key words:

Hamartoma. Hypothalamus. Epilepsy. Video-EEG monitoring. Magnetic resonance imaging.

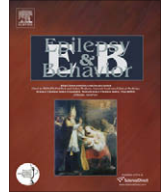
INTRODUCCIÓN

Los hamartomas hipotalámicos (HH) son una causa poco frecuente de epilepsia¹. Se asocian con un cuadro clínico

TRABAJO 7.

García-Morales I, Maestú F, Pérez-Jiménez MA, Elices E, Ortiz T, Alvarez-Linera J, Gil-Nagel A. **A clinical and magnetoencephalography study of MRI-negative startle epilepsy**. *Epilepsy Behav.* 2009 Sep;16(1):166-71.

Cuatro pacientes con epilepsia por sobresalto, con EEG poco informativo y RM de cabeza normal, fueron estudiados mediante MEG. El estudio de dipolos con esta técnica permitió localizar la zona epileptógena en la región medial frontal anterior derecha en los cuatro pacientes estudiados. Por lo tanto, la MEG podría tener utilidad en la evaluación prequirúrgica de epilepsia por sobresalto, una patología grave, que con frecuencia provoca caídas violentas y traumatismos múltiples. En un caso de los publicados en este trabajo fue posible hacer un registro MEG crítico, por un episodio que fue desencadenado por un sonido inesperado durante la prueba, los hallazgos coincidieron con los resultados del estudio intercrítico. Además, se hace mención en el artículo a que el diagnóstico diferencial con otras causas de caída súbita como hiperreflexia puede ser facilitado con el uso de MEG.



Brief Communication

A clinical and magnetoencephalography study of MRI-negative startle epilepsy

Irene García-Morales^{a,b,*}, Fernando Maestú^c, María Ángeles Pérez-Jiménez^d, Eloy Elices^e, Tomás Ortiz^c, Juan Álvarez-Linera^f, Antonio Gil-Nagel^b^a *Epilepsy Unit, Department of Neurology, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain*^b *Epilepsy Program, Department of Neurology, Ruber International Hospital, Madrid, Spain*^c *Magnetoencephalography Center, Complutense University, Madrid, Spain*^d *Epilepsy Unit and Neurophysiology Unit, Hospital Niño Jesús, Madrid, Spain*^e *Servicio Neurología. Clínica Rotger, Palma de Mallorca, Spain*^f *Department of Diagnostic Imaging, Ruber International Hospital, Madrid, Spain*

ARTICLE INFO

Article history:

Received 17 May 2009

Revised 8 June 2009

Accepted 13 June 2009

Available online 26 July 2009

Keywords:

Startle epilepsy

Magnetoencephalography

Magnetic resonance imaging

Cingulum

Reflex epilepsy

Reflex seizures

Micturition epilepsy

Epilepsy surgery

Supplementary motor area

Premotor area

ABSTRACT

Objective: The goal of this study was to investigate clinical findings, ictal semiology, and results of video/electroencephalography (video/EEG), and magnetoencephalography (MEG) in patients with startle epilepsy and normal brain MRI.

Methods: Four patients (mean age 12.5 years) with startle epilepsy were investigated with MRI, video/EEG, and MEG.

Results: Epilepsy diagnosis was established in childhood, and all had spontaneous and reflex seizures. Reflex seizures were triggered by sudden, unexpected sounds and tactile stimuli. The neurological examinations and MRIs were normal. MEG recordings showed focal epileptiform activity. An ictal MEG was obtained in one patient. Source modeling yielded dipole sources in right central frontal region.

Conclusion: The present study demonstrates that the origin of epileptiform activity in startle epilepsy can be localized in brain areas associated with supplementary motor seizures, even in patients with normal brain MRI. MEG adds complementary information to the localization of epileptiform activity and can be useful in planning invasive studies in cases evaluated for epilepsy surgery.

© 2009 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Startle epilepsy is an uncommon type of reflex epilepsy characterized by seizures precipitated by unexpected auditory and tactile stimuli, frequently causing violent falls and injuries. It was first described by Gowers [1] and later characterized by Alajouanine and Gastaut [2]. The classification of epilepsies and epileptic syndromes of the International League Against Epilepsy includes startle epilepsy in the group of symptomatic epilepsies with a specific mode of precipitation [3]. In 2001, the proposal for modification of the classification considered startle epilepsy as one of the reflex epilepsy syndromes [4].

Startle-induced seizures are likely to occur when the ictal onset zone involves the supplementary motor area (SMA) [5–7]. In most patients, MRI scans reveal diffuse pathology or focal structural abnormalities involving the SMA or its vicinity [8,9]. However, these areas are often difficult to explore with surface electroen-

cephalography (EEG), because the sagittal region of cerebral hemispheres includes deep cortical areas, distant from the surface, and cortical source orientation of epileptiform activity (EA) in the mid-line can cause false lateralization derived from EEG topographies. Magnetoencephalography (MEG) is a suitable procedure for identification of magnetic fields related to the epileptogenic zone in focal epilepsies. Magnetic potentials are not attenuated by skull and scalp; therefore, they can be recorded on the surface without distortion or interference. Lastly, the magnetic signal can be used for dipole analysis. Because of the magnetic field characteristics, MEG might be a suitable procedure for noninvasive exploration in patients with startle epilepsy. To explore this, we analyzed clinical, EEG, and MEG results in four patients with startle epilepsy and normal 3-T brain MRI.

2. Methods

2.1. Patients

Four patients (one male) with normal high-resolution brain MRI evaluated for medically resistant startle epilepsy between 2000 and 2007 were included in this study. In all patients, eval-

* Corresponding author. Address: Servicio de Neurología, Unidad de Epilepsia, Hospital Clínico San Carlos y Unidad de Epilepsia Servicio de Neurología, Hospital Ruber Internacional, Madrid, Spain.

E-mail address: garciamorales2@gmail.com (I. García-Morales).

TRABAJO 8.

Maestú F, Campo P, García-Morales I, del Barrio A, Paul N, del Pozo F, Ortiz T, Gil-Nagel A. **Biomagnetic profiles of verbal memory success in patients with mesial temporal lobe epilepsy**. *Epilepsy Behav.* 2009 Nov;16(3):527-33.

Se compararon nueve pacientes con esclerosis del hipocampo izquierdo y nueve controles sanos. En los pacientes se identificaron zonas relacionadas con memoria a corto plazo, determinadas por la generación de dipolos específicos evocados con el recuerdo positivo. Estas zonas de activación se localizaron en hipocampo contralateral, así como en córtex temporal lateral y córtex parietal inferior-posterior del mismo lado. Estos hallazgos podrían evitar la resección de zonas de memoria suplementarias, y con ello reducir el riesgo de que la cirugía cause déficit de memoria inmediata.



Biomagnetic profiles of verbal memory success in patients with mesial temporal lobe epilepsy

F. Maestú^{a,b,1,*}, P. Campo^{a,1}, I. García-Morales^{c,d}, A. del Barrio^d, N. Paul^e, F. del Pozo^f, T. Ortiz^a, A. Gil-Nagel^d

^aMEG Center Dr. Pérez Modrego, Complutense University of Madrid, Madrid, Spain

^bDepartment of Basic Psychology II (Cognitive Process), Faculty of Psychology, Complutense University of Madrid, Madrid, Spain

^cEpilepsy Unit, Neurology Department, San Carlos University Hospital, Madrid, Spain

^dEpilepsy Unit, Neurology Department, Hospital Riber Internacional, Madrid, Spain

^eDepartment of Psychiatry, Faculty of Medicine, Complutense University of Madrid, Madrid, Spain

^fCenter of Biomedical Technology, Poltechnique University of Madrid, Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 22 July 2009

Revised 2 September 2009

Accepted 6 September 2009

Available online 8 October 2009

Keywords:

Magnetoencephalography

Mesial temporal lobe

Subsequent memory

Epilepsy

Reorganization

Functional imaging

ABSTRACT

The risk of cognitive decline after mesial temporal lobe (MTL) resection in the dominant hemisphere for treatment of epilepsy has been assessed with the intracarotid amytal procedure and functional neuroimaging. In this study we used magnetoencephalography (MEG) to analyze memory profiles in patients with left hippocampal sclerosis (HS). Biomagnetic brain activity related to successful memory was compared in nine patients with left HS and nine age-matched controls. Patients manifested a higher number of activity sources over the right inferior parietal lobe in the late portion of the time window, and higher activity in the right than in the left MTL between 400 and 800 ms. This was reinforced by a -0.46 MTL laterality index, which indicates right MTL dominance. Controls showed a higher number of dipoles in the left anterior ventral prefrontal region, between 400 and 600 ms, and in the left MTL across the whole time window. Three patients who underwent a left temporal lobectomy, were seizure free, and who did not exhibit memory impairment after left temporal lobectomy, showed no activity in the left MTL presurgically. These results could support the ability of MEG to describe the time-modulated brain activity related to memory success in patients with epilepsy with left HS.

© 2009 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Avoiding postoperative memory deficit remains one of the major challenges in temporal lobe epilepsy surgery. Left mesial temporal lobe (MTL) resections tend to produce greater memory impairment [1–3] than surgery in the nondominant hemisphere [4], and this deficit tends to persist even 13 years after surgery [5]. The intracarotid amytal procedure (IAP) [6] has been used exhaustively to identify patients at risk of severe memory decline after temporal lobectomy. However, the IAP is subject to several limitations because of its invasiveness, difficult interpretation, and inability to provide spatial information about regions containing residual memory function [see 7]. In addition, it is not clear whether the IAP can predict mild memory decline [8]. In an attempt to overcome the limitations of the IAP, noninvasive

methods, such as functional neuroimaging, have been investigated [9,10]. Studies using functional magnetic resonance imaging (fMRI), during memory tasks, have revealed greater activity in the contralateral MTL in patients with left hippocampal sclerosis (HS) [11,12]. However, the limited time resolution of fMRI does not allow the description of rapid physiological phenomena and, consequently, time-modulated patterns of activity. High temporal resolution is of great relevance as specific periods have been identified as critical for successful memory formation [13]. Because of the limitations of the IAP and fMRI, there is a need for further investigation of other techniques for the analysis of memory function prior to epilepsy surgery.

In contrast to IAP and fMRI, magnetoencephalography (MEG) is a noninvasive procedure that provides excellent temporal resolution and adequate spatial resolution. MEG has been used successfully for language lateralization in patients with epilepsy [14]. However, to date we still lack a memory protocol that could be used during MEG studies to assess the risk of memory impairment after epilepsy surgery [7,10]. The unavailability of a reliable memory protocol for MEG cannot be attributed to an inability to record activity in the MTL during memory tasks, because several studies

* Corresponding author. Address: Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez Modrego, Pabellón No. 8 Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain. Fax: +34 913942294.

E-mail address: fmaestuu@psi.ucm.es (F. Maestú).

¹ These authors contributed equally to this study.

TRABAJO 9.

Toledano R, García-Morales I, Kurtis MM, Pérez-Sempere A, Ciordia R, Gil-Nagel A.
Bilateral akinetic seizures: A clinical and electroencephalographic description.
Epilepsia. 2010 Oct;51(10):2108-15.

Se describen 10 enfermos con crisis de apraxia o acinéticas bilaterales. El EEG intercrítico y crítico demostró en todos ellos una zona epileptógena localizada en la región medial frontal, un hallazgo que podría permitir el abordaje quirúrgico. Se trata de la serie más extensa de este tipo de epilepsia. Las crisis acinéticas son infrecuentes y pueden confundirse con crisis no epilépticas de origen psicógeno. Hasta la publicación de este trabajo no se contaba con información sobre las claves para su diagnóstico. Nosotros resaltamos una serie de características, que fueron demostradas mediante monitorización VEEG, y que permiten su diagnóstico y la localización del área epileptógena, como son:

- La manifestación clínica que con mayor frecuencia refieren los pacientes es sensación de bloqueo sin alteración de la conciencia.
- El EEG interictal e ictal con frecuencia es poco informativo. Es fundamental colocar electrodos en la línea media pues con frecuencia la descarga epileptiforme anormal está circunscrita a esta región.
- Las crisis con frecuencia son desencadenadas por situaciones específicas, como el inicio de la marcha o de acciones motoras simultáneas, la tensión emocional súbita y el sobresalto.

FULL-LENGTH ORIGINAL RESEARCH

Bilateral akinetic seizures: A clinical and electroencephalographic description

*Rafael Toledano, *†Irene García-Morales, ‡Mónica M. Kurtis, §Ángel Pérez-Sempere, ¶Roberto Ciordia, and *Antonio Gil-Nagel

*Epilepsy Unit, Department of Neurology, Hospital Ruber Internacional, Madrid, Spain; †Epilepsy Unit, Department of Neurology, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain; ‡Movement Disorders Unit, Department of Neurology, Hospital Ruber Internacional, Madrid, Spain; §Department of Neurology, Hospital General de Alicante, Alicante, Spain; and ¶Department of Neurology, Hospital de Cruces, Bilbao, Spain

SUMMARY

Purpose: The main feature of akinetic seizures is the inhibition of voluntary movements without impairment of awareness. Most clinical information about akinetic seizures has been obtained from cortical electrical stimulation studies, whereas clinical and video-electroencephalography (EEG) features have not been described thoroughly. We aimed to analyze clinical and EEG characteristics of bilateral akinetic seizures (BAS).

Methods: Patients with BAS were retrospectively identified from 1,858 consecutive video-EEG studies. All patients had ictal video-EEG, comprehensive clinical evaluation, neuropsychological testing, and brain magnetic resonance imaging (MRI).

Results: Ten patients (nine men) were identified; mean age was 22.5 years (range 0.3–71 years) at the time of epilepsy onset and 34.9 years (range 5–73 years) at the time of evaluation. BAS was the only seizure type in four patients. BAS consisted of sudden speech and motor

arrest in eight patients, whereas in two patients seizures were characterized by abrupt freezing precipitated by gait initiation. Startle precipitated BAS in four patients. Magnetic resonance imaging (MRI) showed mesial frontal lobe lesions in six patients. Epileptiform activity was restricted to the frontal midline electrodes in all patients, with variable extension to frontal regions. In five patients, BAS were initially misdiagnosed as generalized seizures or nonepileptic events.

Discussion: BAS should be considered in the differential diagnosis of patients reporting paroxysmal inability to move with preservation of awareness, bearing in mind that these seizures can occur spontaneously or be precipitated by startle. The diagnosis can be achieved with video-EEG monitoring, showing stereotyped semiology and distinctive EEG abnormalities, and is often supported by the presence of lesions involving the frontal lobes.

KEY WORDS: Akinetic seizures, Epilepsy, Seizure semiology, Akinesia, EEG.

Human brain electrocortical mapping has shown negative motor areas, where stimulation results in inhibition of voluntary movements with preserved postural tone and consciousness (Penfield & Welch, 1949, 1951; Lim et al., 1994; Lüders et al., 1995). With this technique, once cortical stimulation has ceased, patients typically report being aware of having experienced focal or bilateral inhibition of voluntary movements. Based on these observations, the name “akinetic seizures” has been suggested for seizures characterized by inhibition of voluntary movements without impairment of awareness (Lüders et al., 1998). Although muscle tone can be lost during these seizures, akinesia is the most important feature. However, clinical and electroen-

cephalographic descriptions of this seizure type are scarce, since most data come from cortical electrical stimulation studies. The aim of this study was to describe the electrographic and clinical features of seizures characterized by inhibition of bilateral voluntary motor activity with preservation of awareness and muscle strength and tone.

METHODS

Patient selection

In line with previous reports, we chose the term “akinetic seizures” (Lim et al., 1994; Lüders et al., 1998) as the name that best describes ictal events resulting in akinesia, defined as the impossibility to initiate a movement or maintain a movement that has already started without loss of consciousness. When selecting this name, we wanted to distinguish these types of seizures from those defined by the terms “ictal paralysis” or “focal akinetic seizures,” referring to seizures where movement impairment is produced

Accepted May 13, 2010; Early View publication July 16, 2010.

Address correspondence to Antonio Gil-Nagel, Department of Neurology, Hospital Ruber Internacional, La Masó 38, 28034 Madrid, Spain.
E-mail: agnagel@ruberinternacional.es

Wiley Periodicals, Inc.

© 2010 International League Against Epilepsy

Capítulo 5. DISCUSION INTEGRADORA

A continuación comentaré los trabajos que constituyen esta tesis doctoral. Todos ellos han sido publicados en revistas científicas internacionales tras ser aprobados por revisores expertos en la materia. En ellos se estudian dos aspectos fundamentales de la evaluación prequirúrgica de la epilepsia: el análisis de la **semiología de las crisis** y el **estudio neurofisiológico**. Como se podrá comprobar, los dos aspectos están íntimamente ligados y deben utilizarse de forma constante a lo largo de todo el proceso, que podríamos desglosar en las siguientes etapas:

- **Diagnóstico de epilepsia y diferenciación con otros episodios paroxísticos** (principalmente crisis psicógenas)
- **Diagnóstico etiológico y localización de la zona epileptógena**
- **Identificación de la función cortical** para valorar el riesgo de déficit neurológico con la intervención quirúrgica.

DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA

El **diagnóstico erróneo de epilepsia es frecuente**, lo cual es comprensible puesto que en la mayoría de las ocasiones **no se basa en la observación directa por parte del médico**, sino en la información proporcionada por el paciente y los testigos. Por ello, una parte fundamental en la evaluación de pacientes que no responden al tratamiento farmacológico es la confirmación del diagnóstico analizando la **semiología y el EEG durante los episodios mediante monitorización VEEG**. Numerosas series revelan que entre el 10 y hasta el 50% de los pacientes evaluados con VEEG sufren crisis de otra naturaleza^{Error! Marcador no definido.,1}, que se engloban dentro de dos grupos, las crisis no-epilépticas de origen psicógeno y las relacionadas con otras patologías (p.e.: síncope, hipoglucemia, accidentes isquémicos transitorios, trastornos del sueño y del movimiento, etc). Las **crisis psicógenas representan el grupo más numeroso** y su diagnóstico definitivo se establece mediante monitorización VEEG. Con frecuencia se afirma que la monitorización VEEG puede ser excesivamente costosa y podría obviarse en muchos casos, siendo suficiente para establecer el diagnóstico la descripción de las crisis aportada por los testigos de éstas. Estas afirmaciones chocan con la evidencia antes mencionada. Además, otros autores han demostrado que **la información proporcionada por testigos contiene errores** tan graves como la confusión entre izquierda y derecha, la presencia o no de alteración de conciencia e incluso de actividad convulsiva². Por otra parte, en nuestro trabajo (artículo 3) se establece que la gran mayoría de **los enfermos presentan los episodios característicos en las primeras 24 o 48 horas de estudio**, con lo cual el coste del procedimiento es limitado. Basado en esto y estudios posteriores, se ha observado que el rendimiento máximo del VEEG se alcanza en 3 o 4 días^{Error! Marcador no definido.}. Por estos motivos se ha extendido la pauta de ingreso en VEEG durante cinco días (lunes a viernes) como herramienta óptima para el estudio de pacientes con epilepsia refractaria, permitiéndose en este periodo de tiempo registrar episodios suficientes para establecer el diagnóstico y precisar la localización de la región de inicio de las crisis.

Por otra parte existe un debate sobre la **idoneidad de efectuar protocolos de inducción de crisis** en pacientes con sospecha de crisis psicógenas^{Error! Marcador no definido.,3}. Los defensores de estas técnicas de nuevo aducen argumentos economicistas, sugiriendo que las maniobras de inducción acortarán el tiempo de monitorización VEEG, mientras que los detractores indican que los protocolos de inducción tienen **falsos positivos** (pueden provocar crisis psicógenas en pacientes con epilepsia) y **comprometen la confianza del paciente**⁴. De nuevo, en el trabajo anteriormente citado demostramos que la mayoría de **los pacientes con crisis psicógenas las presentarán pronto**, sin precisar estudios

prolongados, y que son pocos los enfermos que no expresan de forma espontánea sus crisis psicógenas. Por estos motivos concluimos que **no es preciso inicialmente efectuar maniobras de inducción y que éstas podrían realizarse a partir del segundo o tercer día de ingreso si no se han registrado los episodios que motivaron el estudio.**

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO Y LOCALIZACIÓN DE LA ZONA EPILEPTÓGENA

La identificación de la zona epileptógena, que podríamos definir como **la región que debe ser extirpada para controlar la epilepsia** y a la cual también nos referimos como el **foco**, precisa de un estudio detallado de la semiología de las crisis, el EEG, la RM, técnicas funcionales (MEG, PET y SPECT) y en ocasiones ECoG. Igual que ocurre en otras disciplinas de la neurología, la etiología está estrechamente relacionada con la localización, de tal forma que la localización de la zona epileptógena lleva consigo en muchas ocasiones establecer el diagnóstico etiológico. Así veremos a continuación cómo la epilepsia temporal medial suele estar relacionada con esclerosis del hipocampo, mientras que la encefalopatía perinatal hipóxica isquémica provoca focos en regiones occipitales y las crisis gelásticas se asocian con hamartoma hipotalámico. Como se verá a continuación, para la **identificación de la zona epileptógena y el diagnóstico etiológico, son elementos fundamentales la semiología de las crisis y el registro EEG ictal, dos aspectos que se recogen durante la monitorización VEEG**. Además de otras técnicas, como RM, PET y SPECT, nosotros hemos encontrado que la **MEG es también útil en algunas situaciones clínicas**.

EPILEPSIA TEMPORAL:

Semiología ictal en epilepsia temporal hipocampal y neocortical: La diferenciación entre epilepsia temporal hipocampal y neocortical es fundamental para dirigir el tratamiento quirúrgico. Cuando la RM muestra una lesión bien localizada, la diferencia entre ambas entidades no suele plantear problemas, pero **en ausencia de una lesión en la RM o cuando esta es dudosa es necesario recurrir a otro tipo de información.** La semiología de las crisis temporales secundarias a esclerosis del hipocampo está bien definida^{Error!} **Marcador no definido.** pero su distinción con epilepsia temporal neocortical es difícil. Con el fin de **identificar marcadores clínicos que permitiesen diferenciar entre epilepsia temporal hipocampal y neocortical** analizamos una serie de 35 pacientes diagnosticados de epilepsia temporal hipocampal (N=16) y neocortical (N=19)⁵. Todos los enfermos incluidos en el estudio habían alcanzado el **control completo de las crisis después de la cirugía** y habían sido estudiados mediante monitorización VEEG, RM, test de Wada, estudio neuropsicológico y ECoG. El grupo de pacientes con **epilepsia hipocampal** se definió por la presencia de crisis con inicio en hipocampo registradas mediante electrodos subdurales, mientras que el grupo de **epilepsia temporal neocortical** se definió por la presencia de una lesión pequeña (diámetro < 1,5 cm) localizada en la cara lateral del lóbulo temporal, además de la confirmación del inicio de las crisis mediante electrodos intracraneales. Encontramos diferencias significativas entre ambos grupos; los pacientes con epilepsia neocortical:

- No presentaron antecedentes de **crisis febriles.**
- Entre su primera crisis y el desarrollo de epilepsia refractaria no presentaron un **periodo libre de crisis.**
- Frecuentemente **referían auras psíquicas** (excluyendo la angustia y el miedo, propios de activación de la amígdala, más comunes en el grupo hipocampal) y **no presentaron auras epigástricas.**
- Los **automatismos orales** fueron poco prominentes y ocurrieron de forma tardía, después de 20 segundos del inicio eléctrico de la crisis.

Sin embargo, la distonía de la mano contralateral y la reacción de parada durante las crisis fueron similares a lo observado en pacientes con epilepsia hipocampal y vocalizaciones durante las crisis no era diferente entre ambos grupos. Nuestros hallazgos no son idénticos a los de otras series (tabla 4) y es con el **estudio de Pacia⁶, del Hospital for Joint Disease, New York University, con quien encontramos más similitudes.** Como nosotros, Pacia encuentra que en pacientes con epilepsia temporal neocortical las crisis febriles son infrecuentes, el periodo libre de crisis si existe es corto y los automatismos

orales son escasos. Sin embargo este autor no observa crisis con detención del movimiento, y refiere que las auras psíquicas y la distonía de la mano contralateral son poco frecuentes, hallazgos opuestos a los que nosotros observamos. Con todo, el trabajo de Pacia y el nuestro coinciden en el hallazgo fundamental: la presencia de **automatismos orales precoces en la epilepsia temporal hipocampal**, un criterio que desde entonces se considera un marcador importante de inicio de las crisis en el hipocampo.

Los hallazgos de nuestro estudio chocan con los de O'Brien⁷, del Royal Melbourne Hospital, y Foldvary⁸, de la Cleveland Clinic de Ohio. La explicación a estas diferencias sin duda tiene relación con que ambos autores **utilizaron criterios poco estrictos en la selección de sujetos**, incluyendo algunos que no quedaron libres de crisis después de cirugía, lo cual reduce llamativamente la certeza de la localización, así como incorporando en el grupo de epilepsia neocortical algunos pacientes con lesiones en la región temporal medial, los cuales indudablemente debieron mostraron rasgos similares a las epilepsias hipocampales.

Rasgo clínico	Pacia ²¹⁴		O'Brien ²¹⁵		Foldvary ²¹⁶		Gil-Nagel ²¹³	
	Hipo	Neo	Hipo	Neo	Hipo	Neo	Hipo	Neo
Crisis febril	Sí	No	NA	NA	NA	NA	Sí	No
Periodo libre crisis	Sí	No	NA	NA	NA	NA	Sí	No
Aura psíquica	No	Rara	NA	NA	NA	NA	No	Frec
Detención movimiento	Sí	No	NA	NA	NA	NA	Rara	Rara
Automatismos orales	Sí	No	NA	NA	Sí	No	Pronto	Tarde
Distonía brazo	Frec	Rara	Frec	Frec	Frec	Rara	Frec	Frec

Tabla 4: Diferencias entre epilepsia temporal hipocampal (Hipo) y neocortical (Neo). NA: No analizado. Frec: rasgo frecuente.

Estudios ictales con electrodos esfenoidales en epilepsia temporal: Existe un debate sobre si **los electrodos esfenoidales** (Figura 15) **aportan más información** en la localización EEG de la epilepsia temporal que los electrodos temporales inferiores (Figura 16). Aunque la colocación de electrodos esfenoidales es una técnica sencilla, **requiere la inserción de una aguja** de unos 5 cm de largo por encima de la mandíbula, para emplazar el electrodo en la cavidad pterigoidea, adyacente al foramen oval. A diferencia de los electrodos intracraneales, los electrodos esfenoidales **no se insertan en el interior de la cavidad craneal**, por lo que no se considera una técnica invasiva. No obstante es un

procedimiento que causa molestias al paciente y requiere tiempo, por lo que conocer su utilidad en el estudio de la epilepsia temporal es relevante.

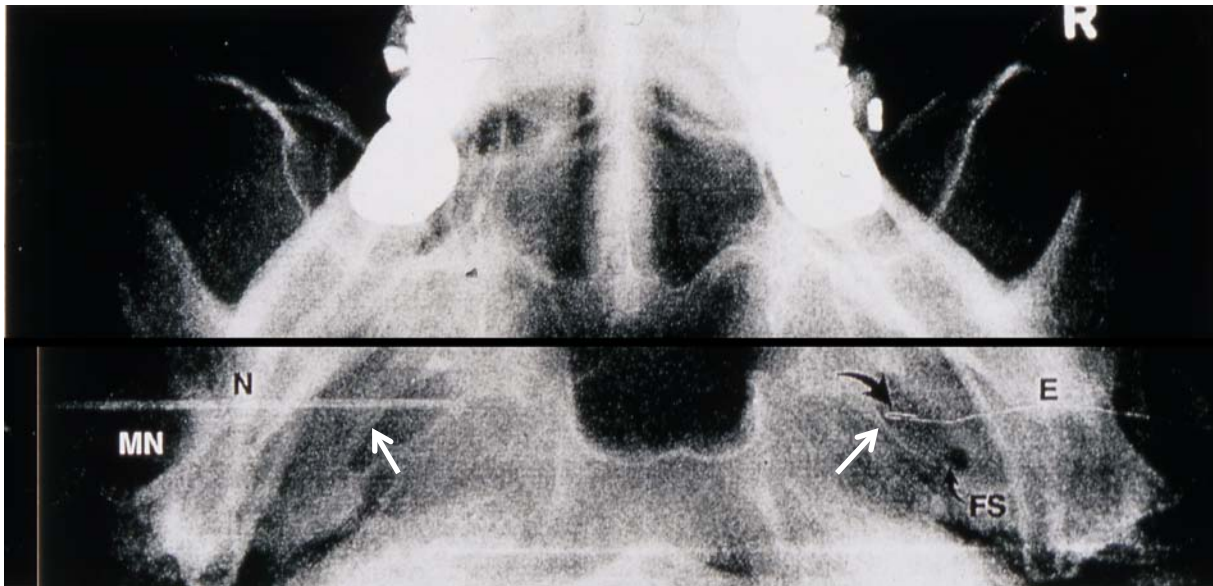


Figura 15: Radiografía de la base del cráneo mostrando la inserción de electrodos esfenoideos (Referencia 217): En la izquierda se aprecia como mediante una aguja de punción lumbar (N) se inserta el filamento de acero o titanio que hará la función de electrodo. La aguja se ha insertado a través del ángulo mandibular (MN), dirigiendo la punta hacia el foramen ovale (flecha blanca). En la derecha (R) se observa el electrodo formando un asa en su punta (flecha negra), superpuesto al foramen oval y por delante del foramen spinosum (FS). En la izquierda no se puede reconocer el electrodo por quedar oculto por la aguja.

Por este motivo analizamos una serie de **156 crisis consecutivas en 40 enfermos con epilepsia temporal**. Las crisis fueron **registradas simultáneamente con electrodos esfenoideos y temporales inferiores**⁹. Los registros fueron analizados independientemente por cuatro electroencefalografistas, quienes recibieron por separado **los dos EEGs de cada crisis** (un registro con electrodos esfenoideos y otro con electrodos temporales inferiores), sin conocer el tipo de electrodo ni otros datos del enfermo. Observamos que los registros con **electrodos esfenoideos proporcionaron mejor localización** que los estudios sin electrodos esfenoideos. Nuestros hallazgos confirman los de otros autores^{10,11,12,13}. Sin embargo, en estos estudios se indica que el beneficio marginal de utilizar electrodos esfenoideos puede que no justifique su uso. Nosotros no estamos de acuerdo con esta afirmación, pues en nuestro estudio además se demostró una marcada

diferencia en la **fiabilidad interobservador** y una **detección más temprana del inicio de las crisis**, ambos **a favor los electrodos de esfenoidales**. Por este motivo concluimos que la utilización de electrodos esfenoidales está justificada y en algunos casos podría evitar el uso de electrodos invasivos.

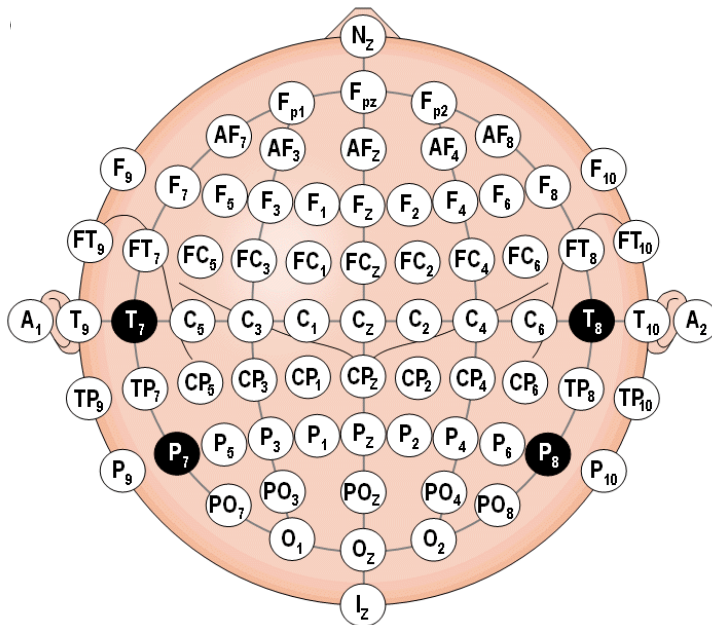


Figura 16: Posiciones de los electrodos temporales inferiores: En el esquema del Sistema Internacional 10/10 los electrodos temporales inferiores se reconocen por sus acrónimos F9-F10, FT9-FT10 y T9-T10.

Relación entre la ECoG directa sobre el hipocampo y el tamaño de éste en la RM: En epilepsia temporal es frecuente observar **atrofia del hipocampo ipsilateral** al inicio de las crisis en la RM, hallazgo que se correlaciona con un buen pronóstico quirúrgico^{14,15,16}. Sin embargo, es escasa la información sobre **si el hipocampo atrófico es realmente el origen de las crisis**, o por el contrario participa en una red más amplia, es decir una zona epileptógena mayor. Esta información es fundamental a la hora del tratamiento quirúrgico, pues en caso de representar el inicio de las crisis el hipocampo atrófico debe ser resecado, mientras que si forma parte de una red más amplia podría ser preservado. Además la resección de un hipocampo funcional del hemisferio dominante tiene un riesgo elevado de causar **déficit permanente de memoria**.

Para valorar la **epileptogenicidad intrínseca del hipocampo y su relación con la atrofia** observada en la RM realizamos un estudio en 34 pacientes en los que se efectuó lobectomía temporal¹⁷. En todos ellos se llevó a cabo ECoG intraoperatoria antes y después

de la resección. Veintitrés pacientes (68%) presentaban asimetría hipocampal en la RM, en 22 el hipocampo de menor tamaño lateralizó correctamente, mientras que **en uno el inicio de las crisis se demostró en el hipocampo contralateral**. Como se ha descrito en trabajos previos, observamos que la atrofia del hipocampo fue útil en la lateralización del foco y se asoció con un mejor control de crisis tras cirugía^{18,19}. Sin embargo solamente en 18 de los 23 pacientes con asimetría hipocampal (78%) se identificó el foco en el hipocampo y en **cinco de los 23 (22%) el hipocampo atrófico no era epileptógeno**. Por lo tanto se puede concluir que en **17'5% de los casos** (6 de 34) **puede existir discordancia entre RM y ECoG**, siendo esta discordancia posible en las dos direcciones: la atrofia no siempre predice la epileptogenicidad del hipocampo y el hipocampo epileptógeno no siempre presenta atrofia.

Nuestros hallazgos concuerdan con otros estudios en los que se describe el riesgo de localización errónea con RM^{20,21} y apoyan la **importancia de realizar ECoG intraoperatoria en epilepsia temporal, incluso en pacientes con anomalías en la RM**. Por este motivo entre el 80 y 84% de los centros de cirugía de epilepsia realizan esta técnica²². Los centros que no utilizan ECoG suelen argumentar que esta técnica no es útil para determinar la extensión de la resección del hipocampo^{23,24}, una afirmación en contra de la cual también existe evidencia, y que además omite la importancia de **confirmar la epileptogenicidad de la estructura que se pretende reseccionar**, tal como observamos en nuestra serie de enfermos.

EPILEPSIA EXTRATEMPORAL

Como hemos visto en la sección anterior el **hallazgo de una lesión epileptógena en la RM cerebral** es fundamental en la evaluación prequirúrgica, pero esta lesión siempre **debe correlacionarse con la semiología de las crisis y el EEG**, pues en un 20% de los enfermos las crisis no tienen relación con esta patología o se trata de patología más extensa que no es revelada por la RM²¹. Además, **la normalidad de la RM no es infrecuente, incluso en pacientes con epilepsias refractarias graves**. Por este motivo el análisis de la semiología, el EEG y la ECoG son fundamentales, y como veremos en los trabajos siguientes permiten identificar la zona epileptógena en pacientes con epilepsias de localización difícil, como son las epilepsias extratemporales.

Epilepsia por sobresalto: Se trata de una entidad caracterizada por la presencia de **crisis ante estímulos auditivos y táctiles inesperados**. Las crisis provocan **caídas violentas**, siendo frecuentes los traumatismos graves, incluso mortales. La mayoría de las epilepsias por sobresalto descritas en la literatura son diagnosticadas por la presencia de lesiones estructurales en la región parasagital de los lóbulos frontal y parietal, próximas al área motora suplementaria, generalmente en relación con hipoxia perinatal o con trastornos de la migración neuronal. En presencia de una lesión en la RM son sencillos el diagnóstico y la localización de la zona epileptógena. Sin embargo, en ausencia de una lesión la situación se complica, siendo frecuentes los errores en el **diagnóstico diferencial con hiperreflexia y crisis psicógenas**, y la **incertidumbre en la determinación de la zona epileptógena**.

En el artículo 7 describimos **cuatro pacientes con epilepsia por sobresalto y RM normal**. Este pequeño grupo de enfermos presentaba las crisis habituales en este síndrome, habían sufrido frecuentes traumatismos y en dos de ellos las crisis habían sido erróneamente diagnosticadas como de origen psicógeno. El estudio con vídeo-EEG permitió establecer el diagnóstico correcto, demostrando en los cuatro sujetos el inicio de las crisis en la región frontal medial. Además, el **estudio de dipolos mediante MEG permitió precisar mejor la localización, situándola en la zona prefrontal inferior y el cíngulo adyacente**. Si bien se trata de una serie pequeña, debe reconocerse que la epilepsia por sobresalto con RM normal es una entidad muy poco frecuente (solo tres casos descritos previamente). Ahora bien, los hallazgos de la MEG fueron consistentes en los cuatro enfermos y sugieren que la técnica puede tener su aplicación en la evaluación prequirúrgica de la epilepsia por sobresalto.

Ulegiria: La ulegiria (del griego *ule*, cicatriz) es una anomalía de la corteza cerebral, caracterizada por **atrofia de los giros**, más marcada en la profundidad que en la superficie, causada por **hipoxia perinatal**. En la literatura con frecuencia se refieren a esta entidad como “encefalopatía perinatal hipóxica isquémica”; no obstante prefiero utilizar el término ulegiria porque describe el sustrato patológico y los hallazgos de la RM, y porque además de la hipoxia e isquemia, la hipoglucemia y otros trastornos metabólicos del neonato pueden dar lugar a la misma patología. Los pacientes afectados habitualmente sufren retraso madurativo y epilepsia de intensidad variable. En una revisión de ocho pacientes identificamos características clínicas que anteriormente no habían sido documentadas, como la posibilidad de un **curso benigno** en algunos pacientes, la localización de la **zona epileptógena en la región occipital** y la posibilidad de **respuesta favorable a cirugía**. En dos pacientes fue posible una localización precisa de la zona epileptógena, que fue confirmada mediante ECoG y permitió el tratamiento quirúrgico con resultados satisfactorios. Este artículo permitió contrarrestar la idea de que los enfermos con ulegiria no son candidatos a cirugía que prevalecía y se expresaba en la serie de Villani et al²⁵. Trabajos posteriores al nuestro han confirmado nuestra hipótesis^{26,27} y hoy en día se considera que la **ulegiria, cuando se asocia con epilepsia severa y bien localizada, puede ser tratada mediante cirugía**.

Crisis acinéticas bilaterales: En pacientes con epilepsia estudiados con electrodos subdurales, la **estimulación eléctrica de la región medial anterior de los lóbulos frontales** puede dar lugar a respuestas características con **detención de toda actividad, sin parálisis, cambio del tono postural ni alteración de la conciencia**. Esta respuesta sugiere una apraxia motora, similar a la observada con lesiones isquémicas y traumáticas que afectan a esta región. Siempre se ha sospechado que las crisis epilépticas que afectasen a esta región provocarían manifestaciones similares a las inducidas mediante estimulación eléctrica, sin embargo solamente se habían descrito algunos casos aislados con manifestaciones más complejas: reacción de parada junto con parálisis de una extremidad superior o detención del lenguaje sin evidencia de incapacidad de movimiento en el tronco o las extremidades. Como parte integrante de ésta tesis aportamos un trabajo en el cual se describe una serie de 10 enfermos. El EEG intercrítico y crítico demostró en todos ellos una zona epileptógena localizada en la región medial frontal, un hallazgo que podría permitir el **abordaje quirúrgico**.

Hamartoma hipotalámico (artículo 6): La epilepsia asociada con hamartoma hipotalámico también supone un reto en el diagnóstico y tratamiento. Las **crisis gelásticas son una manifestación habitual** en este síndrome, que además suele asociarse con crisis parciales

complejas y secundariamente generalizadas refractarias al tratamiento farmacológico. La resección del hamartoma mediante cirugía o radiocirugía es el tratamiento de elección. El hamartoma hipotalámico **no siempre es fácil de identificar en la RM**, siendo común que las lesiones pequeñas pasen desapercibidas. En este sentido nuestra serie de 10 casos pone de manifiesto como la sospecha diagnóstica tras el estudio adecuado de los pacientes permite mejorar el rendimiento de la RM.

Electrocorticografía (artículos 1, 2 y 5): La utilización de ECoG intraoperatoria para **confirmar la zona epileptógena y definir los límites de la resección quirúrgica** es controvertida. Los pros y los contras de este procedimiento han sido revisados recientemente por Gallentine y Mikati, de Duke University Medical Centre²⁸. No obstante procedo a resumir los argumentos. Los detractores consideran que se trata de un procedimiento de poca utilidad debido a su **duración limitada**, la **imposibilidad de obtener registros críticos**, la **falta de accesibilidad a algunas regiones de la corteza cerebral** y la **interferencia de los anestésicos** utilizados durante la intervención. Según estos autores en caso de ser necesario el estudio de la actividad bioeléctrica de la corteza cerebral, debe procederse a la implantación de electrodos subdurales o profundos y el estudio durante varios días en la unidad de vídeo-EEG (ECoG crónica). Por otra parte, otros autores consideran que es una técnica esencial y que incluso **puede eliminar por completo la necesidad de realizar ECoG crónica**, con lo cual se reduciría el riesgo de mantener electrodos implantados durante periodos de tiempo prolongados (infección, hemorragia, efecto masa).

Nuestra experiencia con esta técnica se refleja en los artículos 1, 2 y 5. En el estudio de semiología ictal en epilepsia temporal hipocampal y neocortical (artículo 1) la ECoG intraoperatoria fue esencial en la **identificación de los pacientes con epilepsia hipocampal, sin lesión en la RM**. Por otra parte, el trabajo realizado en colaboración con el **Profesor Frank Morrell** (artículo 2), uno de los pioneros en esta técnica, que aprendió durante su formación en McGill University en Montreal con Jasper, demuestra que los hallazgos de la ECoG intraoperatoria tienen una estrecha **relación con el tamaño del hipocampo** analizado mediante volumetría. Finalmente la ECoG intraoperatoria fue esencial en la identificación de la zona lesionada y la zona epileptógena en dos **pacientes con ulegiria** (artículo 5). Estos dos pacientes, publicados en la serie de 2005, permitieron abrir las posibilidades de tratamiento quirúrgico en esta entidad a partir de entonces^{26,27}.

Son numerosos los trabajos en los que se demuestra que la ECoG intraoperatoria **permite identificar displasias corticales**, una de las causas más frecuentes de epilepsia refractaria

tratable mediante cirugía. Entre ellos destacan los publicados por Palmieri en Canadá inicialmente y en Brasil posteriormente²⁹. Estudios más recientes apoyan la utilidad de la ECoG en el tratamiento quirúrgico de la epilepsia, es el caso de una serie de 50 niños intervenidos por **tumores neuroepiteliales disembrionarios** en el centro de epilepsia del centro de epilepsia del Northern Hospital de University of California, San Francisco³⁰. En esta serie, que **comparó enfermos intervenidos sin y con ECoG**, los resultados fueron **mejores en el grupo de enfermos en los que se resecó la lesión y la corteza epileptógena perilesional identificada mediante ECoG intraoperatoria**. Basándonos en nuestra experiencia en la actualidad utilizamos la ECoG en la mayoría de los pacientes intervenidos y además hemos incrementado el número de estudios con electrodos profundos crónicos, sobretodo en pacientes sin lesión en la RM o con lesiones que no pueden ser extirpadas totalmente por ser muy extensas.

Magnetoencefalografía (artículos 7 y 8): La magnetoencefalografía también tiene aplicaciones en la **identificación de candidatos para cirugía de epilepsia**. Por una parte permite identificar dipolos en regiones temporales, cuya orientación es diferente en las epilepsias hipocampales y las neocorticales²⁰, y además podría ser una técnica útil en la determinación de la distribución de la memoria en pacientes con esclerosis del hipocampo^{18,20}.

Las **epilepsias extratemporales son un grupo más variable y difícil de analizar**, tanto en la semiología de las crisis como en los hallazgos del EEG. Entre ellas, las epilepsias frontales representan un amplio grupo con semiología diversa, en las cuales la identificación de la zona epileptógena es compleja. Dentro de las epilepsias frontales, aquellas localizadas en la **región frontal medial** suponen un reto especialmente complejo para su diagnóstico y la localización del área epileptógena. Las crisis originadas en esta región con frecuencia son **desencadenadas por estímulos externos, como ruidos inesperados, sobresaltos y enojo**^{31,32}, siendo además frecuente que el **EEG intercrítico sea normal y el registro crítico esté artefactado por los movimientos del enfermo**³³. Por este motivo con frecuencia son diagnosticadas erróneamente de crisis psicógenas. Además, las crisis inducidas por sobresaltos con frecuencia se asocian con caídas violentas y traumatismos. El conocimiento de las manifestaciones clínicas y el estudio detallado de esta región mediante electrodos adicionales durante el VEEG y mediante MEG (como mostramos en el artículo 7) facilita el diagnóstico y la identificación de la zona epileptógena.

Estudio de la memoria en pacientes con epilepsia temporal (artículo 8). Las epilepsias temporales, sobretodo aquellas secundarias a esclerosis del hipocampo, con frecuencia se

asocian con **déficit de memoria de trabajo para material verbal (hemisferio dominante) y no verbal (hemisferio no dominante)**. Por iniciarse la epilepsia generalmente en los primeros años de la vida, el daño provocado sobre el hipocampo suele dar lugar a una **reorganización de la memoria**, con lo cual las funciones mnésicas son asumidas por estructuras sanas, como por ejemplo el hipocampo contralateral o algunas regiones del neocortex ipsilateral. Más del 80% de los enfermos con epilepsia temporal sufren crisis resistentes al tratamiento farmacológico y sólo el tratamiento quirúrgico permite el control de las crisis. La **resección de las estructuras mediales del lóbulo temporal supone un riesgo de provocar un deterioro mayor de la memoria o provocar un déficit de memoria en pacientes que previamente no lo sufrían**. El estudio de la distribución de la memoria en este grupo de pacientes es complejo y se basa en la valoración de la función basal, la presencia o no de atrofia del hipocampo en la RM y los resultados del test de Wada. Sin embargo, debido a las limitaciones de éstos procedimientos se están buscando otras técnicas que permitan profundizar más en la reorganización de la memoria y con ello establecer los riesgos de la cirugía con mayor precisión. Por este motivo utilizamos la MEG para explorar la memoria en pacientes con epilepsia secundaria a esclerosis del hipocampo izquierdo. En nuestro trabajo conseguimos mejorar los resultados utilizando nuevos protocolos que centrasen el análisis en la valoración de los ítems que dan lugar a un recuerdo certero, en vez de aquellos que no son recordados durante la exploración. El análisis de los resultados demostró **dipolos específicos evocados con el recuerdo positivo en el hipocampo contralateral y en otras regiones como el córtex temporal lateral y el córtex parietal inferior-posterior**. Estos hallazgos, de ser validados en el futuro, podrían ser útiles para la identificación de pacientes con riesgo de sufrir déficit de memoria tras cirugía y para delimitar zonas de la corteza que deben ser respetadas en la intervención.

Capítulo 6. CONCLUSIONES

En esta serie de estudios se han utilizados métodos clínicos y neurofisiológicos para el diagnóstico y la localización de la zona epileptógena en pacientes con epilepsia refractaria. Los estudios fueron llevados a cabo durante la evaluación prequirúrgica de diferentes poblaciones de enfermos, y muchos de ellos fueron intervenidos con índices de éxito similares a los publicados habitualmente. De las observaciones recogidas en estos estudios se pueden obtener las siguientes conclusiones:

En la evaluación prequirúrgica:

- 1- **El análisis clínico y de la semiología de las crisis permite identificar la región en donde se encontrará la zona epileptógena.**
- 2- **Las técnicas neurofisiológicas (EEG, monitorización VEEG y ECoG) mejoran la fiabilidad y precisión de la localización de esta zona.**
- 3- **Mediante el estudio neuropsicológico y la MEG es posible identificar cambios en la organización funcional de la corteza cerebral, que deben ser respetados durante la cirugía.**
- 4- **La semiología de las crisis y el EEG simultáneo permite identificar la mayoría de los pacientes con crisis no epilépticas de origen psicógeno.**

El **abordaje clínico tradicional**, a través del estudio de las características clínicas y la semiología de las crisis en cada enfermo, es la base fundamental en el **diagnóstico de epilepsia** y en la **identificación de la zona epileptógena** previa a cirugía. Además, la **electroencefalografía**, una técnica de diagnóstico con más de un siglo de historia, sigue siendo fundamental para el abordaje de ambos objetivos clínicos. Las nuevas técnicas de diagnóstico por imagen (RM, RM funcional, PET, SPECT) permiten también avanzar en estos campos, siempre y cuando su información sea evaluada en el contexto de los hallazgos clínicos. Entre éstas técnicas de diagnóstico, la **magnetoencefalografía** está demostrando su utilidad, en el diagnóstico de epilepsia, en la localización y en el análisis de la función cortical.

Capítulo 7. BIBLIOGRAFIA

¹ Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.

² Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-399.

³ Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Geton P, Lee P, Engel P Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470-472.

⁴ Sillanpää M, Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. *Brain* 2006;129:617-624.

⁵ Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314-319.

⁶ Callaghan BC, Anand K, Hesdorffer D, Hauser WA, French JA. Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. *Ann Neurol* 2007;62:382-329.

⁷ Schiller Y, Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs. Effects of past treatment history. *Neurology* 2008;70:54-65

⁸ Sillanpää M, Jalava M, Kaleva O, Shinnar S. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *N Engl J Med* 1998;338:1715-1722.

⁹ Tomson T, Walczak T, Sillanpää M, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: a review of incidence and risk factors. *Epilepsia* 2005;46 (Suplemento 11):S54-S61.

¹⁰ World Health Organization. Atlas: Epilepsy Care in the World. Geneva: World Health Organization; 2005:91.

¹¹ Sander JW, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:433-443.

¹² Hauser WA, Kurland LT. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia* 1975;16:1-66.

¹³ Banerjee PN, Hauser WA. Capítulo 5: Incidence and prevalence. En: Jerome Engel y Timothy A. Pedley, editores. *Epilepsy a Comprehensive Textbook*. Filadelfia, EE.UU.: Wolters Kluwer-Lippincott Williams and Wilkins, 2008: p. 45-56.

¹⁴ Juul-Jensen P, Foldspang A. Natural history of epileptic seizures. *Epilepsia* 1983;24:297-312.

-
- ¹⁵ Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993;34:453-468.
- ¹⁶ Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, Hesdorffer D, Kjartansson O, Hauser WA. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. *Lancet Neurol* 2005;4:627-634
- ¹⁷ Benavente I, Rubio E, Morales C, Tajada N, Tamargo P. Prevalence of epilepsy amongst adolescents in Huesca, Spain: a community-based study. *Eur J Neurol* 2009;16:1138-1143.
- ¹⁸ Ochoa Sangrador C, Palencia Luaces R. Study of the prevalence of epilepsy among schoolchildren in Valladolid, Spain. *Epilepsia* 1991;32:791-797.
- ¹⁹ Luengo A, Parra J, Colás J, Ramos F, Carreras T, Fernández-Pozos MJ, Muñoz A, Hernando V. Prevalence of epilepsy in northeast Madrid. *J Neurol* 2001;248:762-767.
- ²⁰ Fisher RS, Vickrey BG, Gibson P, Hermann B, Penovich P, Scherer A, Walker SG. The impact of epilepsy from the patient's perspective I. Descriptions and subjective perceptions. *Epilepsy Res* 2000;41:39-51.
- ²¹ Cell and molecular biology of the neuron. En: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, editores. *Principles of neuronal science*, 4ª edición. Filadelfia: McGraw-Hill, 2000: p. 67-150.
- ²² Buzsáki G., Traub RD, Pedley TA. The cellular basis of EEG activity. En: Ebersole JS, Pedley TA, editores. *Current practice of clinical electroencephalography*, 3ª edición. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004; p. 1-11.
- ²³ McNamara JO, Huang YZ, Leonard AS. Molecular Signaling Mechanisms Underlying Epileptogenesis. *Sci STKE*. 2006;356:re12, revisión.
- ²⁴ Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, Benbadis S, Bleasel A, Burgess R, Dinner DS, Ebner A, Foldvary N, Geller E, Hamer H, Holthausen H, Kotagal P, Morris H, Meencke HJ, Noachtar S, Rosenow F, Sakamoto A, Steinhoff BJ, Tuxhorn I, Wyllie E. Semiological seizure classification. *Epilepsia* 1998;39:1006-1013.
- ²⁵ Engel J, Jr. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia* 2006;47:1558-1568.
- ²⁶ Gil-Nagel Rein A. El síndrome de esclerosis mesial temporal en epilepsia. *Neurología* 1998;13:132-144.
- ²⁷ Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 2005;128:1188-1198.
- ²⁸ Crompton DE, Scheffer IE, Taylor I, Cook MJ, McKelvie PA, Vears DF, Lawrence KM, McMahon JM, Grinton BE, McIntosh AM, Berkovic SF. Familial mesial temporal lobe epilepsy: A benign epilepsy syndrome showing complex inheritance. *Brain* 2010;133:3221-3231.
- ²⁹ Morante-Redolat JM, Gorostidi-Pagola A, Piquer-Sirerol S, Saenz A, Poza JJ, Galan J, Gesk S, Sarafidou T, Mautner VF, Binelli S, Staub E, Hinzmann B, French L, Prud'homme

JF, Passarelli D, Scannapieco P, Tassinari CA, Avanzini G, Marti-Masso JF, Kluwe L, Deloukas P, Moschonas NK, Michelucci R, Siebert R, Nobile C, Perez-Tur J, Lopez de Munain A. Mutations in the LGI1/Epitempin gene on 10q24 cause autosomal dominant lateral temporal epilepsy. *Hum Mol Genet* 2002;11:1119-1128.

³⁰ Laskowitz DT, Sperling MR, French JA, O'Connor MJ. The syndrome of frontal lobe epilepsy. *Neurology* 1995;45:780-786.

³¹ Bautista RED, Spencer DD, Spencer SS. EEG findings in frontal lobe epilepsies. *Neurology* 1998;50:1765-1771.

³² Derry CP, Duncan JS, Berkovic SF. Paroxysmal motor disorders of sleep: the clinical spectrum and differentiation from epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:775-779.

³³ Toledano R, García-Morales I, Kurtis MM, Pérez-Sempere A, Ciordia R, Gil-Nagel A. Bilateral akinetic seizures: a clinical and electroencephalographic description. *Epilepsia* 2010;51:2108-2115.

³⁴ García-Morales I, Maestú F, Pérez-Jiménez MA, Elices E, Ortiz T, Alvarez-Linera J, Gil-Nagel A. A clinical and magnetoencephalography study of MRI-negative startle epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009;16:166-171.

³⁵ Steinlein OK, Mulley JC, Propping P, Wallace RH, Phillips HA, Sutherland GR, Scheffer IE, Berkovic SF. A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha-4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet* 1995;11:201-203.

³⁶ Williamson PD, Thadani VM, Darcey VM, Spencer DD, Spencer SS, Mattson RH. Occipital lobe epilepsy: clinical characteristics, seizure spread patterns, and results of surgery. *Ann Neurol* 1992;31:3-13.

³⁷ Salanova V, Andermann F, Rasmussen T, Olivier A, Quesney LF. Parietal lobe epilepsy: clinical manifestations and outcome in 82 patients treated surgically between 1929 and 1988. *Brain* 1995;118:607-627.

³⁸ Bien CG, Widman G, Urbach H. The natural history of Rasmussen's encephalitis. *Brain* 2002;125:1751-1759.

³⁹ Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al. Autoantibodies and cell-mediated autoimmunity to NMDA-type GluR-epsilon2 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua. *Epilepsia* 2005;46 (Suplemento 5):S152-S158.

⁴⁰ Lesser RP. Psychogenic seizures. *Neurology* 1991;41:1499-1507.

⁴¹ Parra J, Kanner A, Iriarte J, Gil-Nagel A. When should induction protocols be used in the diagnostic evaluation of patients with paroxysmal events?. *Epilepsia* 1998;39:863-867.

⁴² Schaumann BA, Annegers JF, Johnson SB. Family history of epilepsy in post-traumatic and alcohol associated seizure disorders. *Epilepsia* 1994;35:48-52.

-
- ⁴³ Hauser WA, Annegers JF, Kurtland NT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993;34:435-468.
- ⁴⁴ Hopkins A. The causes of epilepsy, the risk factors for epilepsy and the precipitation of seizures. En: A. Hopkins, SD Shorvon y G Cascino, editores. *Epilepsy* 2ª edición. Londres: Chapman and Hall 1995: p. 59-85.
- ⁴⁵ Sander JWAS, Hart YM, Johnson AL, Shorvon SD. National General Practice Study of Epilepsy: Newly diagnosed epilepsy in a general population. *Lancet* 1990;336:1267-71.
- ⁴⁶ Rees M, Gardiner RM. The epilepsies. En: AE Harding, editora. *Genetics in Neurology*. Londres: Baillière Tindall, 1994: p. 297-313.
- ⁴⁷ Heron SE, Scheffer IE, Berkovic SF, Dibbens LM, Mulley JC. Channelopathies in idiopathic epilepsy. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 295-304.
- ⁴⁸ Chen Y, Lu J, Pan H, Zhang Y, Wu H, Xu K, Liu X, Jiang Y, Bao X, Yao Z, Ding K, Lo WH, Qiang B, Chan P, Shen Y, Wu X. Association between genetic variation of CACNA1H and childhood absence epilepsy. *Ann Neurol* 2003;54:239-243.
- ⁴⁹ Dibbens LM, Feng HJ, Richards MC, Harkin LA, Hodgson BL, Scott D, Jenkins M, Petrou S, Sutherland GR, Scheffer IE, Berkovic SF, Macdonald RL, Mulley JC. GABRD encoding a protein for extra- or peri-synaptic GABAA receptors is a susceptibility locus for generalized epilepsies. *Hum Mol Genet* 2004;13:1315-1319.
- ⁵⁰ Singh B, Ogiwara I, Kaneda M, Tokonami N, Mazaki E, Baba K, Matsuda K, Inoue Y, Yamakawa K. A Kv4.2 truncation mutation in a patient with temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis* 2006; 24:245-253.
- ⁵¹ Urak L, Feucht M, Fathi N, Hornik K, Fuchs K. A GABRB3 promoter haplotype associated with childhood absence epilepsy impairs transcriptional activity. *Hum Mol Genet* 2006;15:2533-2541.
- ⁵² Guerrini R, Dobyns W, Barkovich A. Abnormal development of the human cerebral cortex: genetics, functional consequences and treatment options. *Trends Neurosci* 2008;31:154-162.
- ⁵³ Friede RL. *Developmental neuropathology*. Springer-Verlag, New York, 1989:577.
- ⁵⁴ Golden AJ, Harding BN. Pathology and genetics. *Developmental neuropathology*. ISN Neuropath Press, Basel 2004.
- ⁵⁵ Barkovich AJ. Congenital malformations of the brain and skull, En: A Barkovich, editor. *Pediatric Neuroimaging*, 3ª edición. Filadelfia: Lippincott William and Wilkins; 2000: p. 251-381.
- ⁵⁶ Reiner O, Carrozzo R, Shen Y, Wehnert M, Faustinella F, Dobyns WB, Caskey CT, Ledbetter DH. Isolation of a Miller–Dieker lissencephaly gene containing G protein beta-subunit-like repeats. *Nature* 1993;364:717-721.

-
- ⁵⁷ des Portes V, Francis F, Pinard JM, Desguerre I, Moutard ML, Snoeck I, Meiners LC, Capron F, Cusmai R, Ricci S, Motte J, Echenne B, Ponsot G, Dulac O, Chelly J, Beldjord C. Doublecortin is the major gene causing X-linked subcortical laminar heterotopia (SCLH). *Hum Mol Genet* 1998; 7:1063-1070.
- ⁵⁸ Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology* 2005;65:1873-1887.
- ⁵⁹ Parrini E, Ramazzotti A, Dobyns WB, Mei D, Moro F, Veggiotti P, Marini C, Brilstra EH, Dalla Bernardina B, Goodwin L, Bodell A, Jones MC, Nangeroni M, Palmeri S, Said E, Sander JW, Striano P, Takahashi Y, Van Maldergem L, Leonardi G, Wright M, Walsh CA, Guerrini R. Periventricular heterotopia: phenotypic heterogeneity and correlation with Filamin A mutations. *Brain* 2006;129:1892-1906.
- ⁶⁰ Friede RL. *Developmental neuropathology*. Springer-Verlag, Nueva York 1989: 577.
- ⁶¹ Sztriha L, Guerrini R, Harding B, Stewart F, Chelloug N, Johansen JG. Clinical, MRI, and pathological features of polymicrogyria in chromosome 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Genet* 2004;127A:313-317
- ⁶² Gil-Nagel A, García Morales I, Jiménez Huete A, Alvarez Linera J, del Barrio A, Ruiz Ocaña C, Muñoz DG. Occipital lobe epilepsy secondary to ulegyria. *J Neurol* 2005;252:1178-1185.
- ⁶³ Aicardi J, Lefebvre J, Lerique-Koechlin A. A new syndrome: spasms in flexion, callosal agenesis, ocular abnormalities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1965;19:609-610.
- ⁶⁴ Palmieri A, Najm I, Avanzini G, Babb T, Guerrini R, Foldvary-Schaefer N, Jackson G, Lüders HO, Prayson R, Spreafico R, Vinters HV. Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology* 2004;62 (6 suplemento 3):S2–S8.
- ⁶⁵ Tassi L, Colombo N, Gabelli R, Francione S, Lo Russo G, Mai R, Cardinale F, Cossu M, Ferrario A, Galli C, Brammerio M, Citterio A, Spreafico R. Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain* 2002;125:1719-1732.
- ⁶⁶ Devaux B, Chassoux F, Guenot M, et al. Epilepsy surgery in France. *Neurochirurgie* 2008;54:453-465.
- ⁶⁷ Lerner JT, Salamon N, Hauptman JS, et al. Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: a critical review and the UCLA experience. *Epilepsia* 2009;50:1310-1335.
- ⁶⁸ Widdess-Walsh P, Kellinghaus C, Jeha L, Kotagal P, Prayson R, Bingaman W, Najm IM. Electroclinical and imaging characteristics of focal cortical dysplasia: correlation with pathological subtypes. *Epilepsy Res* 2005;67:25-33.

-
- ⁶⁹ Fauser S, Schulze-Bonhage A, Honegger J, Carmona H, Huppertz HJ, Pantazis G, Rona S, Bast T, Strobl K, Steinhoff BJ, Korinthenberg R, Rating D, Volk B, Zentner J. Focal cortical dysplasias: surgical outcome in 67 patients in relation to histological subtypes and dual pathology. *Brain* 2004;127:2406-2418.
- ⁷⁰ Goodwin TM, Belai I, Hernandez P, Durand M, Paul RH. Asphyxial complications in the term newborn with severe umbilical acidemia. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1506-1512.
- ⁷¹ Goldaber KG, Gilstrap LC III, Leveno KJ, Dax JS, McIntire DD. Pathologic fetal acidemia. *Obstet Gynecol* 1991;78:1103-1107.
- ⁷² Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, Rocca WA. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med* 1998;338:20-24.
- ⁷³ Chang BS, Lowenstein DH. Practice parameter: antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003;60:10-16.
- ⁷⁴ Wilkins RH. Natural history of intracranial vascular malformations: A review. *Neurosurgery* 1985;16:421-430.
- ⁷⁵ Russel DS, Rubinstein LJ. Tumours and hamartomas of the blood vessels. En: DS Russel y LJ Rubinstein, editores. *The pathology of tumours of the nervous system*, 5ª edición. Londres: Arnold 1989; 727-790.
- ⁷⁶ Gil-Nagel A, Wilcox KJ, Stewart JM, Anderson VE, Leppik IE, Rich SS. Familial cerebral cavernous angiomas: clinical analysis of a family and phenotypic classification. *Epilepsy Research* 1995;21:27-36.
- ⁷⁷ Gil-Nagel A, Dubovski J, Wilcox KJ, Stewart JM, Anderson VE, Leppik IE, Orr HT, Johnson EW, Weber JL, Rich SS. Familial cerebral cavernous angioma: an autosomal dominant disorder mapping to human chromosome 7q. *Annals of Neurology* 1996;39:807-810.
- ⁷⁸ Sahoo T, Johnson EW, Thomas JW, Kuhel PM, Jones TL, Dokken CG, Touchman JW, Gallione CJ, Lee-Lin SQ, Kosofsky B, Kurth J, Louis DN, Mettler G, Morrison M, Gil-Nagel A, Rich SS, Zabramski JM, Boguski MS, Green ED, Marchuk DA. Mutations in the gene encoding KRIT1, a Krev-1/rap1a binding protein, cause cerebral cavernous malformations (CCM1). *Human Molecular Genetics* 1999;8:2325-2333.
- ⁷⁹ Davenport WJ, Siegel AM, Dichgans J, Drigo P, Mammi I, Pereda P, Wood NW, Rouleau GA. CCM1 gene mutations in families segregating cerebral cavernous malformations. *Neurology* 2001;56:540-543
- ⁸⁰ Alomar SA. Clinical manifestations of central nervous system tumor. *Semin Diagn Pathol* 2010; 27:97-104.

-
- ⁸¹ Gil-Nagel A, Abou-Khalil B. Electroencephalography and video-electroencephalography. En: Handbook of Clinical Neurology. W. Theodore and H. Stefann, editores. Amsterdam: Elsevier 2012; 107: p. 323-345.
- ⁸² Lombroso CT. Consistent EEG focalities detected in subjects with primary generalized epilepsies monitored for two decades. *Epilepsia* 1997;38:797-812.
- ⁸³ King MA, Newton MR, Jackson GD, Fitt GJ, Mitchell LA, Silvapulle MJ, Berkovic SF. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet* 1998;352:1007-1011.
- ⁸⁴ Leach JP, Stephen LJ, Salveta C, Brodie MJ. Which electroencephalography (EEG) for epilepsy? The relative usefulness of different EEG protocols in patients with possible epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1040-1042.
- ⁸⁵ Salinsky M, Kanter R, Dasheiff RM. Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve. *Epilepsia* 1987;28:331-334.
- ⁸⁶ Goodin DS, Aminoff MJ. Does the interictal EEG have a role in the diagnosis of epilepsy? *Lancet* 1984;1:837-838.
- ⁸⁷ Krauss GL, Abdallah A, Lesser R, Thompson RE, Niedermeyer E. Clinical and EEG features of patients with EEG wicket rhythms misdiagnosed with epilepsy. *Neurology* 2005;64:1879-1883.
- ⁸⁸ Benbadis SR, Tatum WO. Overinterpretation of EEGs and misdiagnosis of epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2003;20:42-44.
- ⁸⁹ Friedman DE, Hirsch LJ. How long does it take to make an accurate diagnosis in an epilepsy monitoring unit? *J Clin Neurophysiol* 2009;26:213-217.
- ⁹⁰ Eisenman LN, Attarian H, Fessler AJ, Vahle VJ, Gilliam F. Self-reported seizure frequency and time to first event in the seizure monitoring unit. *Epilepsia* 2005;46:664-668.
- ⁹¹ Blum DE, Eskola J, Bortz JJ, Fisher RS. Patient awareness of seizures. *Neurology* 1996;47:260-264.
- ⁹² Mizrahi EM. Pediatric electroencephalographic video monitoring. *J Clin Neurophysiol* 1999;16:100-110.
- ⁹³ Nordli DR, Jr. Usefulness of video-EEG monitoring. *Epilepsia* 2006;47 (Suplemento 1):S26-S30.
- ⁹⁴ Lévesque MF, Wilson CL, Behnke EJ, Zhang JX. Accuracy of MR-guided stereotactic electrode implantation. 1. Preimplantation correlation with the Talairach system. *Stereotact Funct Neurosurg* 1990;54-55:51-55.
- ⁹⁵ Flanagan D, Valentín A, García Seoane JJ, Alarcón G, Boyd SG. Single-pulse electrical stimulation helps to identify epileptogenic cortex in children. *Epilepsia* 2009;50:1793-1803.

-
- ⁹⁶ Valentín A, Alarcón G, Honavar M, García Seoane JJ, Selway RP, Polkey CE, Binnie CD. Single pulse electrical stimulation for identification of structural abnormalities and prediction of seizure outcome after epilepsy surgery: a prospective study. *Lancet Neurol* 2005;7:718-726.
- ⁹⁷ Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, Cavalcanti D, Baulac M. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998;51:1256-1262.
- ⁹⁸ Duncan JS. Neuroimaging methods to evaluate the etiology and consequences of epilepsy. *Epilepsy Res* 2002;50:131-140.
- ⁹⁹ McBride MC, Bronstein KS, Bennett B, Erba G, Pilcher W, Berg MJ. Failure of standard magnetic resonance imaging in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1998;55:346-348.
- ¹⁰⁰ Von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S, Kurthen M, Reuber M, Fernández G, Elger CE. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:643-647.
- ¹⁰¹ Gil-Nagel Rein A, Alvarez-Linera Prado J. Capítulo 8: Neuroimagen en epilepsia. En: *Neuroimagen*, J Porta Etessam y J Alvarez-Linera Prado. Luzan editores, Madrid 2012.
- ¹⁰² Baumgartner C, Patariaia E, Lindinger G, Deecke L. Neuromagnetic recordings in temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2000;17:177-189.
- ¹⁰³ Lin YY, Shih YH, Hsieh JC, Yu HY, Yiu CH, Wong TT, Yeh TC, Kwan SY, Ho LT, Yen DJ, Wu ZA, Chang MS. Magnetoencephalographic yield of interictal spikes in temporal lobe epilepsy. Comparison with scalp EEG recordings. *Neuroimage* 2003;19:1115-1126.
- ¹⁰⁴ Assaf BA, Karkar KM, Laxer KD, Garcia PA, Austin EJ, Barbaro NM, Aminoff MJ. Ictal magnetoencephalography in temporal and extratemporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2003;44:1320-1327.
- ¹⁰⁵ Ossenblok P, de Munck JC, Colon A, Drolsbach W, Boon P. Magnetoencephalography is more successful for screening and localizing frontal lobe epilepsy than electroencephalography. *Epilepsia* 2007;48:2139-49.
- ¹⁰⁶ Knowlton RC, Elgavish RA, Bartolucci A, Ojha B, Limdi N, Blount J, Burneo JG, Ver Hoef L, Paige L, Faught E, Kankirawatana P, Riley K, Kuzniecky R. Functional imaging: II. Prediction of epilepsy surgery outcome. *Ann Neurol* 2008;64:35-41.
- ¹⁰⁷ Pirmoradi M, Béland R, Nguyen DK, Bacon BA, Lassonde M. Language tasks used for the presurgical assessment of epileptic patients with MEG. *Epileptic Disord* 2010;12:97-108.
- ¹⁰⁸ Maestú F, Campo P, García-Morales I, del Barrio A, Paul N, del Pozo F, Ortiz T, Gil-Nagel A. Biomagnetic profiles of verbal memory success in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009;16:527-533.

-
- ¹⁰⁹ Hermann BP, Seidenberg M, Schoenfeld J, Davies K. Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1997;54:369-376.
- ¹¹⁰ Alessio A, Kobayashi E, Damasceno BP, Lopes-Cendes I, Cendes F. Evidence of memory impairment in asymptomatic individuals with hippocampal atrophy. *Epilepsy Behav* 2004;5:981-987.
- ¹¹¹ Breier JI, Plenger PM, Castillo R, et al. Effects of temporal lobe epilepsy on spatial and figural aspects of memory for a complex geometric figure. *J Int Neuropsychol Soc* 1996;2:535-540.
- ¹¹² Glosser G, Salvucci AE, Chiaravalloti ND. Naming and recognizing famous faces in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2003;61:81-86.
- ¹¹³ Meletti S, Benuzzi F, Rubboli G, Cantalupo G, Stanzani Maserati M, Nichelli P, Tassinari CA. Impaired facial emotion recognition in early-onset right mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2003;60: 426-431.
- ¹¹⁴ Helmstaedter C, Grunwald T, Lehnertz K, Gleissner U, Elger CE. Differential involvement of left temporolateral and temporomesial structures in verbal declarative learning and memory: evidence from temporal lobe epilepsy. *Brain Cogn* 1997;35:110-131
- ¹¹⁵ Helmstaedter C. Effects of chronic epilepsy on declarative memory systems. *Prog Brain Res* 2002;135:439-453.
- ¹¹⁶ Hamberger MJ, Seidel WT. Auditory and visual naming tests: normative and patient data for accuracy, response time, and tip-of-the-tongue. *J Int Neuropsychol Soc*. 2003 9: 479-489.
- ¹¹⁷ Malow BA, Blaxton TA, Sato S, Bookheimer SY, Kufta CV, Figlozzi CM, Theodore WH. Cortical stimulation elicits regional distinctions in auditory and visual naming. *Epilepsia*.1996;37:245-252.
- ¹¹⁸ Jokeit H, Seitz RJ, Markowitsch HJ, Neumann N, Witte OW, Ebner A. Prefrontal asymmetric interictal glucose hypometabolism and cognitive impairment in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain* 1997;120:2283-2294.
- ¹¹⁹ Risse GL. Cognitive outcomes in patients with frontal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2006;47 (Suplemento 2):S87-S89.
- ¹²⁰ Helmstaedter C. Behavioral Aspects of Frontal Lobe Epilepsy. *Epilepsy Behav* 2001;2:384-395.
- ¹²¹ Upton D, Thompson PJ. General neuropsychological characteristics of frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1996;23:169-177.
- ¹²² Hernandez MT, Sauerwein HC, Jambaque I, et al. Deficits in executive functions and motor coordination in children with frontal lobe epilepsy. *Neuropsychologia* 2002;40:384-400.
- ¹²³ Exner C, Boucsein K, Lange C, Winter H, Weniger G, Steinhoff BJ, Irle E. Neuropsychological performance in frontal lobe epilepsy. *Seizure* 2002;11:20-32.

-
- ¹²⁴ Helmstaedter C, Kemper B, Elger CE. Neuropsychological aspects of frontal lobe epilepsy. *Neuropsychologia* 1996;34:399-406.
- ¹²⁵ Luerding R, Boesebeck F, Ebner A. Cognitive changes after epilepsy surgery in the posterior cortex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:583-587.
- ¹²⁶ Gleissner U, Kuczaty S, Clusmann H, Elger CE, Helmstaedter C. Neuropsychological results in pediatric patients with epilepsy surgery in the parietal cortex. *Epilepsia* 2008;49:700-704.
- ¹²⁷ Beghi M, Beghi E, Cornaggia CM, Gobbi G. Idiopathic generalized epilepsies of adolescence. *Epilepsia* 2006;47 (Suplemento 2):S107-S110.
- ¹²⁸ Devinsky O, Gershengorn J, Brown E, Perrine K, Vazquez B, Luciano D. Frontal functions in juvenile myoclonic epilepsy. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1997;10:243-246.
- ¹²⁹ Piazzini A, Turner K, Vignoli A, Canger R, Canevini MP. Frontal cognitive dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2008;49:657-662.
- ¹³⁰ Koepp MJ. Juvenile myoclonic epilepsy--a generalized epilepsy syndrome? *Acta Neurol Scand* 2005;181 (Suplemento):S57-S62.
- ¹³¹ Savic I, Lekvall A, Greitz D, Helms G. MR spectroscopy shows reduced frontal lobe concentrations of N-acetyl aspartate in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:290-296.
- ¹³² Wandschneider B, Thompson PJ, Vollmar C, Koepp MJ. Frontal lobe function and structure in juvenile myoclonic epilepsy: A comprehensive review of neuropsychological and imaging data. *Epilepsia* 2012;53:2091-2098.
- ¹³³ Dodrill CB. Neuropsychological effects of seizures. *Epilepsy Behav* 2004;5 (Suplemento 1):S21-S24.
- ¹³⁴ Hermann BP, Seidenberg M, Bell B. The neurodevelopmental impact of childhood onset temporal lobe epilepsy on brain structure and function and the risk of progressive cognitive effects. *Prog Brain Res* 2002;135:429-438.
- ¹³⁵ Jokeit H, Ebner A. Long term effects of refractory temporal lobe epilepsy on cognitive abilities: a cross sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:44-50.
- ¹³⁶ Dodrill CB. Correlates of generalized tonic-clonic seizures with intellectual, neuropsychological, emotional, and social function in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1986;27:399-411.
- ¹³⁷ Jokeit H, Ebner A. Effects of chronic epilepsy on intellectual functions. *Prog Brain Res* 2002;135:455-463.

-
- ¹³⁸ Briellmann RS, Berkovic SF, Syngeniotis A, King MA, Jackson GD. Seizure-associated hippocampal volume loss: a longitudinal magnetic resonance study of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2002;51:641-644.
- ¹³⁹ Fuerst D, Shah J, Shah A, Watson C. Hippocampal sclerosis is a progressive disorder: a longitudinal volumetric MRI study. *Ann Neurol* 2003;53:413-416.
- ¹⁴⁰ Bernasconi N, Natsume J, Bernasconi A. Progression in temporal lobe epilepsy: differential atrophy in mesial temporal structures. *Neurology* 2005;65:223-228.
- ¹⁴¹ Hoppe C, Elger CE, Helmstaedter C. Long-term memory impairment in patients with focal epilepsy. *Epilepsia* 2007;48 (Suplemento 9):S26-S29.
- ¹⁴² Helmstaedter C, Kurthen M. Memory and epilepsy: characteristics, course, and influence of drugs and surgery. *Curr Opin Neurol* 2001;14:211-216.
- ¹⁴³ Selwa LM, Berent S, Giordani B, Henry TR, Buchtel HA, Ross DA. Serial cognitive testing in temporal lobe epilepsy: longitudinal changes with medical and surgical therapies. *Epilepsia* 1994;35:743-749.
- ¹⁴⁴ Helmstaedter C, Elger CE. The phantom of progressive dementia in epilepsy. *Lancet* 1999;354:2133-2134.
- ¹⁴⁵ Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol* 2004;3:663-672.
- ¹⁴⁶ Hermann BP, Seidenberg M, Dow C, Jones J, Rutecki P, Bhattacharya A, Bell B. Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2006; 60:80-87.
- ¹⁴⁷ Oyegbile TO, Dow C, Jones J, Bell B, Rutecki P, Sheth R, Seidenberg M, Hermann BP. The nature and course of neuropsychological morbidity in chronic temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2004;62:1736-1742.
- ¹⁴⁸ Dodrill CB. Progressive cognitive decline in adolescents and adults with epilepsy. *Prog Brain Res* 2002;135:399-407.
- ¹⁴⁹ Theodore WH, Bhatia S, Hatta J, Fazilat S, DeCarli C, Bookheimer SY, Gaillard WD. Hippocampal atrophy, epilepsy duration, and febrile seizures in patients with partial seizures. *Neurology* 1999;52:132-136.
- ¹⁵⁰ Marques CM, Caboclo LO, da Silva TI, Noffs MH, Carrete H Jr, Lin K, Lin J, Sakamoto AC, Yacubian EM. Cognitive decline in temporal lobe epilepsy due to unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsy Behav* 2007;10:477-485.
- ¹⁵¹ Park SP, Hwang YH, Lee HW, Suh CK, Kwon SH, Lee BI. Long-term cognitive and mood effects of zonisamide monotherapy in epilepsy patients. *Epilepsy Behav* 2008;12:102-108
- ¹⁵² Meador KJ. Cognitive outcomes and predictive factors in epilepsy. *Neurology* 2002;58: 21-26

-
- ¹⁵³ Motamedi G, Meador K. Epilepsy and cognition. *Epilepsy Behav* 2003;4 (Suplemento 2):S25-S38.
- ¹⁵⁴ Salas-Puig J, Gil-Nagel A, Serratosa JM, Sánchez-Alvarez JC, Elices E, Villanueva V, Carreño M, Alvarez-Carriles J, Porcel J. Self-reported memory problems in everyday activities in patients with epilepsy treated with antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2009;14:622-627.
- ¹⁵⁵ Swinkels WA, Kuyk J, van DR, Spinhoven P. Psychiatric comorbidity in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;7:37-50.
- ¹⁵⁶ Fiordelli E, Beghi E, Bogliun G, Crespi V. Epilepsy and psychiatric disturbance. A cross-sectional study. *Br J Psychiatry* 1993;163:446-450.
- ¹⁵⁷ Manchanda R, Schaefer B, McLachlan RS, Blume WT, Wiebe S, Girvin JP, Parrent A, Derry PA. Psychiatric disorders in candidates for surgery for epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:82-89.
- ¹⁵⁸ Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jette N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia* 2007;48:2336-2344.
- ¹⁵⁹ Mendez MF, Cummings JL, Benson DF. Depression in epilepsy. Significance and phenomenology. *Arch Neurol* 1986;43:766-770.
- ¹⁶⁰ Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, Gilliam FG, Kanner AM, Meador KJ. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4 (Suplemento 3):S31-S38.
- ¹⁶¹ Mendez MF, Doss RC. Ictal and psychiatric aspects of suicide in epileptic patients. *Int J Psychiatry Med* 1992;22:231-237.
- ¹⁶² Matsuura M, Oana Y, Kato M, et al. A multicenter study on the prevalence of psychiatric disorders among new referrals for epilepsy in Japan. *Epilepsia* 2003;44:107-114.
- ¹⁶³ Perini GI, Tosin C, Carraro C, Bernasconi G, Canevini MP, Canger R, Pellegrini A, Testa G. Interictal mood and personality disorders in temporal lobe epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:601-605.
- ¹⁶⁴ Savic I, Lindstrom P, Gulyas B, Halldin C, Andree B, Farde L. Limbic reductions of 5-HT_{1A} receptor binding in human temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2004;62:1343-1351.
- ¹⁶⁵ Jobe PC, Dailey JW, Wernicke JF. A noradrenergic and serotonergic hypothesis of the linkage between epilepsy and affective disorders. *Crit Rev Neurobiol* 1999;13:317-356.
- ¹⁶⁶ Ryu JR, Jobe PC, Milbrandt JC, et al. Morphological deficits in noradrenergic neurons in GEPR-9s stem from abnormalities in both the locus coeruleus and its target tissues. *Exp Neurol* 1999;156:84-91.

-
- ¹⁶⁷ Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci* 1999;19:5034-5043.
- ¹⁶⁸ Johnson EK, Jones JE, Seidenberg M, Hermann BP. The relative impact of anxiety, depression, and clinical seizure features on health-related quality of life in epilepsy. *Epilepsia* 2004;45:544-550.
- ¹⁶⁹ Kanner AM, Balabanov A. Depression and epilepsy: how closely related are they? *Neurology* 2002;58 (Suplemento):S27-S39.
- ¹⁷⁰ Tomson T, Walczak T, Sillanpaa M, Sander JWAS. Sudden Unexpected Death in Epilepsy: A Review of Incidence and Risk Factors. *Epilepsia* 2005;46 (Suplemento 11):S54-S61.
- ¹⁷¹ MacKenzie BG. On the modes of death in epilepsy. *Lancet* 1868:1155-1156.
- ¹⁷² Ficker DM, So EL, Shen WK, Annegers JF, O'Brien PC, Cascino GD, Belau PG. Population-based study of the incidence of sudden unexplained death in epilepsy. *Neurology* 1998;51:1270-1274.
- ¹⁷³ Walczak TS, Leppik IE, D'Amelio M, Rarick J, So E, Ahman P, Ruggles K, Cascino GD, Annegers JF, Hauser WA. Incidence and risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a prospective cohort study. *Neurology* 2001; 56:519-25.
- ¹⁷⁴ Harvey AS, Nolan T, Carlin JB. Community-based study of mortality in children with epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:597-603.
- ¹⁷⁵ Timmings PL. Sudden unexpected death in epilepsy: a local audit. *Seizure* 1993;2:287-290.
- ¹⁷⁶ Dasheiff RM. Sudden unexpected death in epilepsy: a series from an epilepsy surgery program and speculation on the relationship to sudden cardiac death. *J Clin Neurophysiol* 1991;8:216-222.
- ¹⁷⁷ Sperling MR, Feldman H, Kinman J, Liporace JD, O'Connor MJ. Seizure control and mortality in epilepsy. *Ann Neurol* 1999; 46:45-50.
- ¹⁷⁸ Annegers JF, Sharon PC, Hauser WA, Leestma J, Duffell W, Tarver B. Epilepsy, vagal nerve stimulation by the NCP system, mortality and sudden, unexpected, unexplained death. *Epilepsia* 1998;39:206-212.
- ¹⁷⁹ Hirsch CS, Martin DL. Unexpected death in young epileptics. *Neurology* 1971;21:682-90.
- ¹⁸⁰ Derby LE, Tennis P, Jick H. Sudden unexpected death among subjects with refractory epilepsy. *Epilepsia* 1996;37:931-935.
- ¹⁸¹ Earnest MP, Thomas GE, Eden RA, Hossack KF. The sudden unexplained death syndrome in epilepsy: demographic, clinical and post-mortem features. *Epilepsia* 1992;33:310-316.

-
- ¹⁸² Harvey AS, Nolan T, Carlin JB. Community-based study of mortality in children with epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:597-603.
- ¹⁸³ Erila T. Epileptikkojen kuolleisuus suomessa vuosina 1967–1973. [Mortality of epileptics in Finland in the years 1967–1973.]. Publications from the University of Tampere 42. *Acta Univ Tamperensis, Ser A* 1982; 145:1-167 (en Finés con resumen en Inglés).
- ¹⁸⁴ Nilsson L, Farahmand BY, Persson PG, Thiblin I, Tomson T. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. *Lancet* 1999;353:888-893.
- ¹⁸⁵ Hennessy MJ, Langan Y, Elwes RDC, Binnie CD, Polkey CE, Nashef L. A study of mortality after temporal lobe surgery. *Neurology* 1999;53:1276-1283.
- ¹⁸⁶ Lhatoo SD, Faulkner HJ, Dembny K, Trippick K, Johnson C, Bird JM. An electroclinical case-control study of sudden unexpected death in epilepsy. *Ann Neurol* 2010;68:787-796.
- ¹⁸⁷ Surges R, Adjei P, Kallis C, Erhuero J, Scott CA, Bell GS, Sander JW, Walker MC. Pathologic cardiac repolarization in pharmaco-resistant epilepsy and its potential role in sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. *Epilepsia* 2010;51:233-242.
- ¹⁸⁸ Brotherstone R, Blackhall B, McLellan A. Lengthening of corrected QT during epileptic seizures. *Epilepsia* 2010;51:221-232.
- ¹⁸⁹ Hindocha N, Nashef L, Elmslie F, Birch R, Zuberi S, Al-Chalabi A, Crotti L, Schwartz PJ, Makoff A. Two cases of sudden unexpected death in epilepsy in a GEFS+ family with an SCN1A mutation. *Epilepsia* 2008;49:360-365.
- ¹⁹⁰ Sillanpää M, Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. *Brain* 2006;129:617-624
- ¹⁹¹ Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daurès JP, Dujols P, Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia* 2008;49:1230-1238.
- ¹⁹² Schiller Y, Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology* 2008;70:54-65.
- ¹⁹³ Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069-1077.
- ¹⁹⁴ Andersson-Roswall L, Engman E, Samuelsson H, Sjöberg-Larsson C, Malmgren K. Verbal memory decline and adverse effects on cognition in adult patients with pharmaco-resistant partial epilepsy: a longitudinal controlled study of 36 patients. *Epilepsy Behav* 2004;5:677-686.

-
- ¹⁹⁵ Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG, Sperling MR, Bazil CW, Shinnar S, Langfitt JT, Walczak TS, Pacia SV, Ebrahimi N, Frobish D; Multicenter Study of Epilepsy Surgery. Initial outcomes in the Multicenter Study of Epilepsy Surgery. *Neurology* 2003;61:1680-1685.
- ¹⁹⁶ Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Hernandez-Ronquillo L, Wiebe S. Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain* 2007;130:334-345.
- ¹⁹⁷ Wiebe S. Early epilepsy surgery. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004;4:315-320.
- ¹⁹⁸ Sirven JI, Malamut BL, O'Connor MJ, Sperling MR. Temporal lobectomy outcome in older versus younger adults. *Neurology* 2000;54:2166-70.
- ¹⁹⁹ Sabaz M, Lawson JA, Cairns DR, Duchowny MS, Resnick TJ, Dean PM, Bleasel AF, Bye AM. The impact of epilepsy surgery on quality of life in children. *Neurology* 2006;66:557-561.
- ²⁰⁰ Battaglia D, Chieffo D, Lettori D, Perrino F, Di Rocco C, Guzzetta F. Cognitive assessment in epilepsy surgery of children. *Childs Nerv Syst* 2006;22:744-759.
- ²⁰¹ Cross JH, Jayakar P, Nordli D, Delalande O, Duchowny M, Wieser HG, Guerrini R, Mathern GW; International League against Epilepsy, Subcommittee for Paediatric Epilepsy Surgery; Commissions of Neurosurgery and Paediatrics. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommittee for Paediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia* 2006;47:952-959.
- ²⁰² Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001;124:1683-1700.
- ²⁰³ Stephen LJ, Brodie MJ. Surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2002;346:292-295.
- ²⁰⁴ Villanueva V, Peral E, Albisua J, de Felipe J, Serratosa JM. Factores pronósticos en cirugía de epilepsia temporal. *Neurologia* 2004;19:92-98.
- ²⁰⁵ McGonigal A, Bartolomei F, Régis J, Guye M, Gavaret M, Trébuchon-Da Fonseca A, Dufour H, Figarella-Branger D, Girard N, Péragut JC, Chauvel P. Stereoelectroencephalography in presurgical assessment of MRI-negative epilepsy. *Brain* 2007;130:3169-3183.
- ²⁰⁶ Romanelli P, Anselmi DJ. Radiosurgery for epilepsy *Lancet Neurol* 2006;5:613-620.
- ²⁰⁷ Freeman JM, Kossoff EH, Hartman AL. The ketogenic diet: one decade later. *Pediatrics* 2007;119:535-543.
- ²⁰⁸ Jasper HH. The ten-twenty electrode system of the international Federation. In: *International Federation of Societies for Electroencephalography and Clinical Neurophysiology: Recommendations for the practice of clinical electroencephalography*. Amsterdam: Elsevier, 1983; p. 3-10.
- ²⁰⁹ Oostenveld R, Praamstra P. The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements. *Clin Neurophysiol* 2001;112:713-719.

-
- ²¹⁰ Benbadis SR, Hauser WA. An estimate of the prevalence of psychogenic non-epileptic seizures. *Seizure* 2000;9:280-281.
- ²¹¹ Mannan JB, Wieshmann UC. How accurate are witness descriptions of epileptic seizures?. *Seizure* 2003;12:444-447.
- ²¹² McGonigal A, Russell AJ, Mallik AK, et al. Use of short term video EEG in the diagnosis of attack disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:771-772.
- ²¹³ Walczak TS, Williams DT, Berten W. Utility and reliability of placebo infusion in the evaluation of patients with seizures. *Neurology* 1994;44:394-399.
- ²¹⁴ Gil-Nagel A, Risinger MW. Ictal semiology in hippocampal versus extrahippocampal temporal lobe epilepsy. *Brain* 1997;120:183-192.
- ²¹⁵ Pacia SV, Devinsky O, Perrine K, Ravdin L, Luciano D, Vazquez B, Doyle WK. Clinical features of neocortical temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1996;40:724-730.
- ²¹⁶ O'Brien TJ, Kilpatrick C, Murrie V, Vogrin S, Morris K, Cook MJ. Temporal lobe epilepsy caused by mesial temporal sclerosis and temporal neocortical lesions. A clinical and electroencephalographic study of 46 pathologically proven cases. *Brain* 1996;119:2133-2141.
- ²¹⁷ Foldvary N, Lee N, Thwaites G, Mascha E, Hammel J, Kim H, Friedman AH, Radtke RA. Clinical and electrographic manifestations of lesional neocortical temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1997;49:757-763.
- ²¹⁸ Kanner AM, Parra J, Gil-Nagel A, Soto A, Leurgans S, Iriarte J, deToledo-Morrell L, Palac S. The localizing yield of sphenoidal and anterior temporal electrodes in ictal recordings: a comparison study. *Epilepsia* 2002;43:1189-1196.
- ²¹⁹ Wilkus RJ, Vossler DG, Thompson PM. Comparison of EEG derived from sphenoidal, infrazygomatic, anterior temporal, and midtemporal electrodes during complex partial seizures. *J Epilepsy* 1993;6:152-161.
- ²²⁰ Krauss GL, Lesser RP, Fisher RS, Arroyo S. Anterior "cheek" electrodes are comparable to sphenoidal electrodes for the identification of ictal activity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;83:333-338.
- ²²¹ Kissani N, Alarcon G, Dad M, Binnie CD, Polkey CE. Sensitivity of recordings at sphenoidal electrodes site for detecting seizure onset: evidence from scalp, superficial and deep foramen ovale recordings. *Clin Neurophysiol* 2001;112:232-240.
- ²²² Pacia SV, Jung WJ, Devinsky O. Localization of mesial temporal lobe seizures with sphenoidal electrodes. *J Clin Neurophysiol* 1998;15:256-261.
- ²²³ Cascino GD, Jack CR, Parisi JE, Sharbrough FW, Hirschorn KA, Meyer FB, Marsh WR, O'Brien PC. Magnetic resonant imaging-based volumetric studies in temporal lobe epilepsy: pathological correlations. *Ann Neurol* 1991; 30:31-36.

-
- ²²⁴ Lencz T, McCarthy G, Bronen RA, Scott TM, Inserni JA, Sass KJ, Novelly RA, Kim JH, Spencer DD. Quantitative magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy: relationship to neuropathology and neuropsychological function. *Ann Neurol* 1992;31:629-637.
- ²²⁵ Cendes F, Andermann F, Gloor P, Evans A, Jones-Gotman M, Watson C, Melanson D, Olivier A, Peters T, Lopes-Cendes I. MRI volumetric measurements of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1993;43:719-725.
- ²²⁶ Kanner AM, Parra J, Gil-Nagel A, Soto A, Leurgans S, Iriarte J, deToledo-Morrell L, Palac S. The localizing yield of sphenoidal and anterior temporal electrodes in ictal recordings: a comparison study. *Epilepsia* 2002;43:1189-1196.
- ²²⁷ Kuzniecky R, Burgard S, Faught E, Morawetz R, Bartolucci A. Predictive value of magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy surgery. *Arch Neurol* 1993;50:65-69.
- ²²⁸ Garcia PA, Laxer KD, Barbaro NM, Dillon WP. Prognostic value of quantitative magnetic resonance imaging hippocampal abnormalities in patients undergoing temporal lobectomy for medically refractory seizures. *Epilepsia* 1994;35:520-524.
- ²²⁹ Adama C, Baulac M, Saint-Hilaire JM, Landau J, Granat O, Laplanc D. Value of magnetic resonance imaging-based measurements of hippocampal formations in patients with partial epilepsy. *Arch Neurol* 1994;51:130-138.
- ²³⁰ Holmes MD, Wilensky AJ, Ojemann GA, Ojemann LM. Hippocampal or neocortical lesions on magnetic resonance imaging do not necessarily indicate site of ictal onsets in partial epilepsy. *Ann Neurol* 1999;45:461-465.
- ²³¹ Engel, J. Jr and Ojemann, G. A. The next step. En: *Surgical Treatment of Epilepsies*. J Engel Jr, editor. New York: Raven Press, 1993; p. 319-329.
- ²³² Wyler AR, Hermann BP, Somes G. Extent of medial temporal resection on outcome from anterior temporal lobectomy: a randomized prospective study. *Neurosurgery* 1995;37:982-991.
- ²³³ Wolf RL, Ivnik RJ, Hirschorn KA, Sharbrough FW, Cascino GD, Marsh WR. Neurocognitive efficiency following left temporal lobectomy: standard versus limited resection. *Journal of Neurosurgery* 1993;79:76-83.
- ²³⁴ Villani F, D'Incerti L, Granata T, Battaglia G, Vitali P, Chiapparini L, Avanzini G. Epileptic and imaging findings in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy with ulegyria. *Epilepsy Res* 2003;55:235-243.
- ²³⁵ Usui N, Mihara T, Baba K, Matsuda K, Tottori T, Umeoka S, Nakamura F, Terada K, Usui K, Inoue Y. Posterior cortex epilepsy secondary to ulegyria: is it a surgically remediable syndrome? *Epilepsia* 2008;49:1998-2007.

-
- ²³⁶ Kuchukhidze G, Unterberger I, Dobesberger J, Embacher N, Walser G, Haberlandt E, Gotwald T, Maier H, Ortler M, Felber S, Bauer G, Trinkka E. Electroclinical and imaging findings in ulegyria and epilepsy: a study on 25 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:547-552.
- ²³⁷ Gallentine WB, Mikati MA. Intraoperative electrocorticography and cortical stimulation in children. *J Clin Neurophysiol* 2009;26:95-108.
- ²³⁸ Palmi A, Gambardella A, Andermann F, Dubeau F, da Costa JC, Olivier A, Tampieri D, Gloor P, Quesney F, Andermann E. Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results. *Ann Neurol* 1995;37:476-87.
- ²³⁹ Chang EF, Christie C, Sullivan JE, Garcia PA, Tihan T, Gupta N, Berger MS, Barbaro NM. Seizure control outcomes after resection of dysembryoplastic neuroepithelial tumor in 50 patients. *J Neurosurg Pediatr* 2010;5:123-130.
- ²⁴⁰ Alajouanine T, Gastaut H. Synkinesis-startle and epilepsy startle triggered by unexpected sensory and sensitive factors. I. Anatomical and clinical data on 15 cases. *Rev Neurol (Paris)* 1955;93:29-41.
- ²⁴¹ Aguglia U, Tinuper P, Gastaut H. Startle-induced epileptic seizures. *Epilepsia* 1984;25:712-720.
- ²⁴² Manford MR, Fish DR, Shorvon SD. Startle provoked epileptic seizures: features in 19 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:151-156.