



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Utilidad de la neuroimagen funcional multimodal en el estudio de la epilepsia focal fármacorresistente

Santiago Fernández Fernández



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- Compartigual 3.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - Compartigual 3.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0. Spain License.**



**Utilidad de la neuroimagen funcional multimodal en el
estudio de la epilepsia focal fármacorresistente**

Santiago Fernández Fernández

Utilidad de la neuroimagen funcional multimodal en el estudio de la epilepsia focal fármacorresistente

Tesis presentada por

Santiago Fernández Fernández

Par la obtención del título de Doctor por la Universitat de Barcelona

Dirigida por

Dra. María del Mar Carreño Martínez

Tutor

Dr. Josep Valls Solè

Programa de Doctorado de Medicina

Departamento de Neurociencias

Hospital Clínic, Universitat de Barcelona



La doctora María del Mar Carreño Martínez, consultora en Neurología y directora de la Unidad de Epilepsia del Hospital Clínic de Barcelona y el doctor Josep Valls Solè, consultor senior e investigador acreditado en el programa de doctorado de Medicina,

Certifican que han guiado y supervisado la tesis titulada “Utilidad de la neuroimagen funcional multimodal en el estudio de la epilepsia focal fármacorresistente”, presentada por Santiago Fernández Fernández

Por la presente afirman que esta tesis cumple todos los requisitos y disposiciones para ser defendida y obtener el título de doctor,

Firma,

Firma,

Dra. M. Mar Carreño Martínez

Dr. Josep Valls Solè

Barcelona, mayo 2016

Agradecimientos

La lectura de la Tesis Doctoral y la obtención del grado académico de Doctor son un hito importante en la carrera profesional de cualquier persona y especialmente de un médico. En ese momento, fruto de años de trabajo y esfuerzo se ven recompensados, y constituye una excelente ocasión para volver la vista atrás y rehacer el camino que en su día se inició. Pero sobretodo es una oportunidad para agradecer a todas las personas que de un modo u otro han participado o colaborado en la realización de este trabajo.

Por ello, en primer lugar mis palabras se dirigen a la Dra. Mar Carreño. Su ayuda, apoyo, consejo y estímulo han sido constantes. Desde que me brindó la oportunidad de incorporarme a la Unidad de Epilepsia del Hospital Clínic al acabar la residencia, y hasta ahora, que ya no estoy en ella, ha seguido siempre contando conmigo, y ha dirigido esta Tesis. También agradezco de un modo especial la incansable labor del Dr. Antonio Donaire, ya que sin sus ideas, proyectos y revisiones no habría sido posible realizar este estudio.

En segundo lugar, también quiero agradecer a todos los miembros de la Unidad de Epilepsia, empezando por los pacientes, y a todos los técnicos, personal de enfermería, y al equipo médico su acogida, colaboración y ayuda durante mis años de trabajo en la Unidad. De forma especial, a Eulalia Serès por su paciencia y colaboración desinteresada cuando realizamos los corregristos.

También quiero agradecer a todo el Servicio de Neurología del Clínic por los años que pasé allí, por mi formación y por el ejemplo de tantos neurólogos del Servicio con pasión por esta especialidad de la Medicina. Al Dr. Víctor Obach por su presencia constante y a todos los compañeros residentes con los que compartimos tantas cosas, especialmente a Jordi Casanova, mi “coR”, por su espíritu y su bondad, siempre dispuesto a ayudarme a mí y a todos. También a Manu, Carles, Albert, Sergi, Xabi, Yarko, Juan, Sara, Javi, Pablo... y a todos los que me han ayudado en mi trayectoria. ¡Muchas gracias a todos!

No puedo olvidar mi agradecimiento a todos mis actuales y pasados compañeros del Servicio de Medicina Interna de Hospital Plató, con quienes compartimos el día a día, el cual con ellos se hace más fácil. Especialmente a mi compañera en la Unidad de

Neurología, la Dra. Neus Fabregat, ya tengo el gran honor de trabajar con una excelente neuróloga y mejor persona.

Para finalizar, unas palabras para quien, al observar su trato y entrega a los enfermos y a la Medicina, despertó en mi la vocación médica: gracias papá, el Dr. Fernández Viladrich.

*A Dolo, mi esposa,
y a nuestros hijos Inés, Marta, Elena, Quim y Tomás, que está a punto de llegar*

A nuestros padres, Pedro y Carmen, y Joaquín y Josefina

A nuestros hermanos Pablo y Yolanda, Ricardo, Clara, Casilda y Jordi

A mis ahijados Ignasi, Claudia y Clara

A Schola Cordis Iesu

ÍNDICE

Prefacio	10
Listado de abreviaturas.....	11
1. Introducción.....	12
1.1. Definición de epilepsia y crisis epilépticas.....	13
1.2. Epidemiología de la epilepsia.....	16
1.3. Clasificación de las crisis epilépticas y de las Epilepsias.....	18
1.4. Historia natural de la epilepsia.....	20
1.4.1 Mortalidad de la epilepsia.....	23
1.4.2 Epilepsia resistente a los fármacos antiepilépticos.....	25
1.5. Epilepsia por sobresalto (Startle Epilepsy).....	28
1.6. Cirugía funcional de la epilepsia.....	30
1.6.1. Evaluación prequirúrgica.....	31
1.6.1.1 Anamnesis y exploración neurológica.....	32
1.6.1.2. Vídeo-electroencefalograma de superficie.....	32
1.6.1.3. Resonancia magnética cerebral estructural.....	33
1.6.1.4. Evaluación neuropsicológica.....	33
1.6.1.5. Evaluación psiquiátrica.....	34
1.6.1.6. Neuroimagen funcional.....	34
1.6.1.6.1 SPECT ictal/SISCOM.....	35

1.6.1.6.2. Tomografía por emisión de positrones.....	35
1.6.1.6.3. RM funcional corregistrada con EEG.....	36
1.6.1.7. RM funcional. Test de Wada. Estimulación cortical.....	37
1.6.1.8. Monitorización vídeo-EEG invasiva.....	37
1.7. Neuroimagen multimodal en el estudio de la epilepsia focal.....	38
1.7.1 Neuroimagen multimodal en la evaluación prequirúrgica.....	38
1.7.2 Neuroimagen multimodal en el estudio de la fisiopatología de la epilepsia por sobresalto.....	42
2. Hipótesis y objetivos.....	45
3. Material y métodos.....	47
4. Resultados.....	53
4.1. Estudio 1.....	54
4.2. Estudio 2.....	64
5. Discusión.....	72
5.1 Neuroimagen multimodal en la evaluación prequirúrgica.....	73
5.1.1 Limitaciones del estudio.....	76
5.2. Neuroimagen multimodal en el estudio de la fisiopatología de la epilepsia por sobresalto.....	77
5.2.1 Limitaciones del estudio.....	79
6. Conclusiones.....	80
7. Bibliografía.....	82

Esta tesis ha sido llevada a cabo en el Instituto de Neurociencias, Servicio de Neurología del Hospital Clínic, dentro de la línea de investigación de Neurociencias Clínicas y Experimentales.

Los estudios incluidos en esta tesis han sido financiados por el Fondo de Investigación Sanitaria (PI080122) del Instituto Carlos III, así como por los Premios Extraordinario Fin de Residencia “Emili Letang”, del Hospital Clínic de Barcelona.

Prefacio

Esta tesis, presentada para obtener el título de Doctor por la Universidad de Barcelona, es el resultado de dos estudios realizados en el Servicio de Neurología del Hospital Clinic de Barcelona. Durante este período he obtenido el Diploma de Estudio Avanzados (DEA) del programa de Neurociencias de la Universidad de Barcelona.

Los siguientes estudios han sido publicados en revistas internacionales con un factor de impacto (IF) global de 6,58

Estudio 1:

Fernández S, Donaire A, Serès E, Setoain X, Bargalló N, Falcón C, Sanmartí F, Maestro I, Rumià J, Pintor L, Boget T, Aparicio J, Carreño M. PET/MRI and PET/MRI/SISCOM coregistration in the presurgical evaluation of refractory focal epilepsy. *Epilepsy Res* 2015;111:1-9.

Estudio 2:

Fernández S, Donaire A, Maestro I, Seres E, Setoain X, Bargalló N, Rumià J et al. Functional neuroimaging in startle epilepsy: involvement of a mesial frontoparietal network. *Epilepsia*. 2011 52:1725-32 .

Listado de abreviaturas

AMS: área motora suplementaria.

BOLD (Blood Oxygen Level Dependent): dependiente del nivel de oxígeno de la sangre.

DTI: secuencia tensor de difusión.

EEG: electroencefalograma

FAES: fármacos antiepilépticos.

ILAE: Liga Internacional contra la Epilepsia.

MEG: magnetoencefalografía.

PET: tomografía por emisión de positrones.

PET/RM: corregistro de la tomografía por emisión de positrones con la resonancia magnética.

RM: resonancia magnética.

RMf: resonancia magnética funcional.

RMf-EEG: resonancia magnética funcional con registro simultáneo del electroencefalograma.

SPECT: tomografía por emisión de fotón simple.

SISCOM (Substraction Ictal SPECT Co-registered to MRI): tomografía por emisión de fotón simple ictal sustrayendo el interictal y corregistrado con la resonancia magnética.

SPM: Statistical Parametric Mapping.

SUDEP: muerte súbita inesperada en epilepsia

TR: tiempo de repetición.

TI: tiempo de inversión.

VEEG: vídeo-electroencefalograma.

ZE: zona epileptógena

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Definición de epilepsia y crisis epilépticas

La epilepsia, uno de los trastornos neurológicos más frecuentes en la población, es una enfermedad conocida desde la antigüedad. En diversas culturas podemos encontrar descripciones y referencias de crisis epilépticas, como en el babilónico Código de Hammurabi, datado unos 2000 años antes de Jesucristo, o en las tablillas de Terracota (medicina asiria); también en algunos papiros médicos egipcios o en el canon más antiguo de la medicina china (Nei-King, siglo VII a.C.).

La definición de epilepsia ha ido cambiando a lo largo de la historia. La palabra *epilepsia* proviene etimológicamente del griego “*epilambanien*”, que significa “ataque”, “ser atacado” o “ser poseído”. Las primeras definiciones de la epilepsia fueron de tipo descriptivo, y en general se solía dar una interpretación mágica o sobrenatural del origen de la misma. Así, en el canon chino Nei-King, se dice que “*la epilepsia es una enfermedad congénita, que se adquiere en el vientre de la madre cuando ésta sufre un choque emocional*”. Con el avance de los siglos se va dando una explicación más natural de la enfermedad. Un ejemplo lo encontramos en el tratado de Hipócrates “*Sobre la enfermedad sagrada*”: “*Acerca de la enfermedad sagrada –la epilepsia-, no me parece que sea en nada más divina que las demás enfermedades ni más sagrada, sino que también es de causa natural, como todas las enfermedades*”. Para él la epilepsia es una enfermedad congénita que tiene su origen en el cerebro, describe con precisión la semiología y atribuye las convulsiones al exceso de flema, que obstruye el paso del aire a las venas y produce las convulsiones.

Es sobre todo a partir del siglo XIX cuando se producen los grandes avances en clínica, patología y localización topográfica. En este momento encontramos una primera definición fisiopatológica de las crisis, y no sólo meramente descriptiva: John Hughlings Jackson escribe que “*una convulsión no es más que un síntoma y tan sólo implica que existe una descarga ocasional excesiva y desordenada del tejido nervioso sobre el músculo. Existen todos los grados posibles de descargas. Los ataques deben orientarse de acuerdo con el origen anatómico de las descargas*” (Jackson, 1873). Fue el primero en asumir que las crisis se originaban en el córtex cerebral. Este concepto se ha mantenido, en términos generales, hasta nuestros días. Jackson explica que el foco

epiléptico depende de lesiones cerebrales capaces de descargar, provocando los síntomas propios de las crisis epilépticas (llamadas “*discharging lesions*”). Si además coexisten procesos capaces de destruir la capacidad funcional (lesiones que el autor llama “*destroying lesions*”), se pueden producir otros tipos de síntomas, como la parálisis postcrítica. Durante el siglo XX continúa avanzando el conocimiento científico sobre la epilepsia. Lennox realiza las primeras clasificaciones, y éstas se van ampliando y perfeccionando progresivamente, tanto a nivel sindrómico como semiológico (ILAE, 1981, 1985 2001, Lüders *et al.*, 1999, Berg *et al.*, 2010)). En 1909 se crea la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE), que nace en Budapest.

Clásicamente se había considerado que un paciente tenía epilepsia cuando presentaba dos o más crisis no provocadas separadas al menos 24 horas. Sin embargo, en los últimos años se ha tratado de consensuar una definición operativa que pudiera identificar a aquellos pacientes que, habiendo presentado una única crisis no provocada, tuvieran un riesgo elevado de sufrir más crisis. Fruto de este trabajo han aparecido nuevas definiciones:

En 2005, la ILAE (Fisher *et al.*, 2005) formuló una definición *conceptual* de la epilepsia y de las crisis epilépticas:

“Una crisis epiléptica es la aparición transitoria de signos y síntomas debidos a una descarga anormalmente excesiva del cerebro, o a una actividad cerebral sincrónica”.

“La epilepsia es un trastorno del cerebro caracterizado por una predisposición duradera a generar crisis epilépticas, y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta condición. La definición de epilepsia requiere que ocurra al menos una crisis epiléptica.”

De esta forma, se podía realizar un diagnóstico de epilepsia a un paciente que sólo hubiera presentado una crisis, pero tuviera un riesgo elevado de tener una segunda dada la presencia de ciertas alteraciones en el EEG o la presencia de una lesión potencialmente epileptógena en la RM.

Recientemente, la ILAE ha propuesto una definición *operativa* o práctica de la epilepsia, con el fin de ayudar a los neurólogos en el manejo de la misma (Fisher et al, 2014). Esta definición operativa es la siguiente:

“La epilepsia es una enfermedad del cerebro definida por cualquiera de las siguientes condiciones:

- 1. Al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) separadas 24 horas en el tiempo.*
- 2. Una crisis no provocada (o refleja) y una probabilidad de presentar una segunda crisis que sea similar al riesgo general (mínimo 60%) tras presentar dos crisis no provocadas.*
- 3. Diagnóstico de un síndrome epiléptico.*

Para entender bien esta definición operativa es necesario realizar algunas distinciones. En primer lugar se habla de enfermedad y no de trastorno. Tradicionalmente se la consideraba una “familia de trastornos”, ya que las causas y condiciones pueden ser múltiples, pero en esta definición se quiere llamar la atención sobre la importancia de la epilepsia, y se hace notar además que la palabra trastorno no se entiende adecuadamente en la población general. . En segundo lugar, las crisis no provocadas se contraponen a las provocadas, también llamadas crisis agudas sintomáticas, en las cuales existe un factor que causa la crisis, pero que es transitorio, y cuya corrección elimina el riesgo. Ejemplos de crisis provocadas o agudas sintomáticas son las debidas a hiponatremia, alteraciones de la glucemia, la administración de un fármaco que reduce el umbral convulsivo, etc.

Las ***crisis reflejas***, las cuales interesan mucho en esta tesis como se verá más adelante, no se consideran agudas sintomáticas porque el factor predisponente es continuo y duradero, y existe por tanto una predisposición persistente a continuar presentando crisis si se el paciente se expone al estímulo.

Esta definición operativa ha tenido sus críticas y limitaciones, ya que, en ocasiones, no se conoce el riesgo exacto de tener otra crisis, por lo que en muchos pacientes habría que esperar a una segunda crisis para un diagnóstico definitivo. Es conocido que el riesgo de seguir presentando crisis tras haber sufrido dos es del 60-70% (Hauser *et al.*, 1998). En pacientes con lesiones cerebrales estructurales crónicas (ictus, infecciones

del sistema nervioso central, algunos traumatismos cráneo-encefálicos) este riesgo es similar (Hesdorffer *et al.*, 2009), por lo que, de acuerdo a esta definición operativa, en un paciente que tuvo un ictus y que de forma remota presenta una crisis epiléptica, ya podríamos establecer el diagnóstico de epilepsia sin tener que esperar a una segunda crisis. Sin embargo, paradójicamente, no conocemos el riesgo de una segunda crisis en pacientes con otro tipo de anomalías, como por ejemplo una displasia cortical focal.

1.2 Epidemiología de la epilepsia.

Para entender correctamente la epidemiología de la epilepsia hay que tener en cuenta tres factores: prevalencia, incidencia y mortalidad. La prevalencia de una enfermedad se define como la proporción de una población que está afectada de ese trastorno en un momento del tiempo. La incidencia es la tasa de nuevos casos en un período de tiempo. La mortalidad influye sobre la prevalencia.

La epilepsia constituye uno de los trastornos neurológicos más frecuentes. En general se acepta que la prevalencia de la epilepsia oscila entre 5 y 10 casos por cada 1000 personas, y la incidencia, 50 casos nuevos por cada 100.000 habitantes-año. (Bell *et al.*, 2002; Thurman *et al.*, 2011). En uno de los estudios epidemiológicos más recientes, realizado en Estados Unidos, se reporta una prevalencia de 8,5 casos por cada 1000 habitantes y una incidencia de 79 casos por 100.000 personas-año (Helmer *et al.*, 2015). Entre 50 y 65 millones de personas en el mundo padecen esta enfermedad (Meyer *et al.*, 2010; Thurman *et al.*, 2011).

Sin embargo, la epidemiología global de la epilepsia es difícil de precisar debido a diversos factores, entre ellos: las diferencias socioeconómicas de los diferentes países, los problemas metodológicos de los diferentes estudios realizados (en algunos, por ejemplo se incluyen crisis agudas sintomáticas que aumentarán las tasas, o la mayor mortalidad en países menos desarrollados que puede alterar las cifras (Bergui, 2014). Esto hace que la revisión de los estudios epidemiológicos obtenga datos muy variables.

En general se acepta que la prevalencia es mayor en los países menos desarrollados y especialmente en áreas rurales (Banarjee *et al.*, 2009; Ngugi *et al.*, 2010). En un metanálisis reciente (Ngugi *et al.*, 2010) en base a 65 estudios epidemiológicos, los

autores encuentran una prevalencia a lo largo de la vida de 5,8/1000 personas en países desarrollados, una prevalencia de 10,3/1000 personas en las áreas suburbanas de países poco desarrollados, y una prevalencia de 15,3/1000 en zonas rurales de países no desarrollados. En este mismo estudio, sorprendentemente, la prevalencia de la *epilepsia activa* era muy similar, probablemente porque en los países poco desarrollados la incidencia es mayor pero también la mortalidad, lo cual iguala las cifras de prevalencia. También la probabilidad de remisión es mayor en países desarrollados, fenómeno que puede hacer descender las cifras de epilepsia activa, debido probablemente a una mayor disponibilidad de tratamientos. (Bell *et al.*, 2014).

En nuestro país se han publicado tres estudios sobre la prevalencia de la epilepsia. Uno, realizado en adolescentes de Huesca, encontró una prevalencia de epilepsia activa de 6,3 casos por 1000 habitantes (Benavente *et al.*, 2009). En el segundo, analizando pacientes de todas las edades, la prevalencia fue de 4,12 por 1000 habitantes, siendo mayor en niños y adolescentes. Descendió en adultos jóvenes, y aumentó de nuevo en pacientes mayores de 50 años (Luengo *et al.*, 2001). Recientemente se han publicado los resultados del mayor estudio epidemiológico realizado en nuestro país, el EPIBERIA. La prevalencia estimada de epilepsia a lo largo de la vida, ajustada por edad y sexo, fue de 14,87 cada 1000 habitantes. La prevalencia de epilepsia activa fue de 5,79 cada 1000 habitantes (Serrano *et al.*, 2013; Serrano *et al.*, 2015).

En cuanto a la incidencia, también las cifras son variables, según los diferentes estudios, y sobre todo según las zonas geográficas y su desarrollo socioeconómico. Así, en Norteamérica, la incidencia varía entre 16 por 100.000 personas-año (Benn *et al.*, 2008), 51 por 100.000 personas-año (Hauser *et al.*, 1996) y 79 por 100.000 personas-año (Helmer *et al.*, 2015). En un estudio realizado en un área rural de Chile se encontró una incidencia de 111 casos nuevos por 100.000 personas-año (Lavados *et al.*, 1992). Los estudios realizados en Europa (Forsgren *et al.*, 2005) han mostrado unos rangos de incidencia entre 26 por 100.000 personas-año en Noruega (De Graaf *et al.*, 1974) hasta 47 por 100.000 personas-año en Inglaterra (MacDonald *et al.*, 2000). En el metanálisis de Ngugi *et al.*, se demuestra que la incidencia es mayor en países poco desarrollados (hasta 87/100000 personas-año) que en países desarrollados (alrededor de 41/100.000 habitantes-año). Estas diferencias regionales se explican por la presencia de mayores factores de riesgo en las personas que viven en áreas poco desarrolladas, donde, por

ejemplo existe una elevada tasa de infecciones y donde los cuidados pre y perinatales son más precarios (Newton *et al.*, 2012).

1.3. Clasificación de las crisis epilépticas y las Epilepsias

Desde hace más de 40 años se han intentado reunir los síndromes epilépticos y tipos de epilepsia en clasificaciones sistematizadas, especialmente a través de la ILAE (Gastaut, 1970). En 1981 la ILAE elaboró una clasificación que fue ampliamente aceptada, y que se revisó en 1989. Posteriormente se han ido realizando diversas modificaciones que no han gozado de un consenso tan amplio. El fundamento en el que se han basado estas clasificaciones es la existencia de una concordancia entre la semiología de las crisis y los hallazgos del EEG interictal e ictal.

Desde 1981 las crisis epilépticas se dividían en crisis parciales, generalizadas y no clasificadas, basándose en la semiología y el electroencefalograma. Las crisis parciales se dividían en simples y complejas según estuviera afectado el nivel de conciencia. En esta clasificación se añadió un addendum, sobre las crisis reflejas, dentro de los factores precipitantes de crisis.

La última clasificación de la ILAE data de 2010; aunque mantiene una estructura similar, se han producido algunos cambios significativos. En primer lugar, los autores llamaron la atención sobre la diferenciación entre crisis focales y generalizadas. Se decidió mantener esta división aunque se reconoció que probablemente no exista una separación tan clara. En esta clasificación se definen las crisis generalizadas como aquellas que se originan en algún punto y difunden rápidamente a través de redes neuronales bilaterales en ambos hemisferios cerebrales. Las crisis focales son las que se originan dentro de redes confinadas a un hemisferio cerebral. Otras diferencias respecto a las clasificaciones anteriores son: eliminación de la separación entre crisis parciales simples y complejas; desaparición de las crisis no clasificadas (ahora se llaman desconocidas); inclusión de nuevas crisis, como los espasmos epilépticos; reorganización de los tipos de crisis de ausencia; no admisión de subtipos de crisis focales; recomendación de detallar las manifestaciones clínicas según el Glosario de términos publicado en 2001 (Blume *et al.*, 2001).

En cuanto a las epilepsias, la clasificación de la ILAE de 1989 ha sido una de las que ha estado más vigente. Utilizaba dos parámetros para la clasificación: localización y etiología. Así, teníamos las focales (idiopáticas, sintomáticas y criptogenéticas), las generalizadas (ídem), las de localización indeterminada, algunos síndromes especiales, y las relacionadas con situaciones concretas como las convulsiones febriles o las crisis agudas sintomáticas.

Al igual que con las crisis, también la revisión de la ILAE de 2010 introdujo algunos cambios en la clasificación de las epilepsias: elimina la división focal-generalizada, y cambia las etiologías idiopática, sintomática y criptogenética por causa genética, estructural-metabólica y de causa desconocida. Otro parámetro que se propone en esta clasificación de 2010 es el de agrupar las epilepsias según síndromes. De esta forma se proponen cinco grupos 1) síndromes electro-clínicos según la edad de comienzo (neonatal, lactancia, infancia, adolescente-adulto. Un ejemplo sería la epilepsia mioclónica juvenil); 2) constelaciones distintivas (por ejemplo epilepsia temporal medial con esclerosis del hipocampo); 3) epilepsias atribuidas a causas estructurales-metabólicas (malformaciones del desarrollo cortical, ictus...); 4) epilepsias de causa desconocida; y 5) entidades que cursan con crisis epilépticas pero no son propiamente una epilepsia (por ejemplo, crisis neonatales benignas o convulsiones febriles). Aunque las epilepsias reflejas se introducen o clasifican en el capítulo de los síndromes electroclínicos, hay que señalar que se especifica que tienen una relación menos específica con la edad. Conviene señalar que estos cambios produjeron amplias críticas entre los expertos, y no han gozado del consenso de clasificaciones previas.

En la clasificación de la ILAE de 2001 encontramos la *Epilepsia por Sobresalto*, incluida dentro del grupo de las Epilepsias Reflejas (Engel *et al.*, 2001).

También se han propuesto otro tipo de clasificaciones, además de las de la ILAE. Se debe destacar la clasificación basada en la semiología ictal de Lüders y colaboradores (1999). Esta clasificación se ha utilizado en muchas Unidades de Cirugía de Epilepsia, incluyendo nuestra Unidad en el Hospital Clínic. Con la clasificación semiológica, se pretendía evitar algunas confusiones que existían entre síndromes epilépticos y crisis

epilépticas en las clasificaciones de ILAE, Los autores defienden que la clasificación de las crisis epilépticas debe basarse exclusivamente en la semiología, mientras que la clasificación de las epilepsias debe basarse en el conjunto del cuadro clínico (crisis, historia clínica, examen neurológico, EEG, neuroimagen, etc.). Sin embargo en las clasificaciones de la ILAE cierta terminología aplicada a las crisis (por ejemplo crisis de ausencia) implicaba necesariamente ciertos patrones eléctricos (punta onda a 3 hz).

De acuerdo a la clasificación semiológica, cuando las crisis afectan exclusivamente al área sensorial las denominan *auras* (somatosensoriales, olfatorias, etc.), si afectan a la esfera motora son *crisis motoras* (mioclonías, tónicas, clónicas, etc.), si afectan al área autonómica son *crisis autonómicas*; si afectan a la conciencia son *crisis dialépticas* (del griego, interrumpir; ejemplos serían las ausencias y las crisis temporales de desconexión ambiental). Las crisis que no pueden ser clasificadas en ninguno de los anteriores se denominan crisis especiales: son crisis que se manifiestan especialmente con síntomas negativos o inhibitorios, por ejemplo las crisis atónicas, astáticas, acinéticas y otras. A esta clasificación semiológica hay que añadir la distribución somatotópica (izquierda, derecha, bilateral, asimétrica, etc.), y la secuencia de la crisis.

En cuanto al síndrome epiléptico, los autores consideran todos los datos del paciente para definirlo. Así, una vez reunida toda la información sobre la epilepsia del paciente, se define primero el síndrome (p.ej., epilepsia temporal mesial izquierda); a continuación las crisis con su secuencia (aura abdominal → crisis automotora); la causa (esclerosis del hipocampo) y por último algunas condiciones relacionadas que tienen importancia en el paciente (déficit de memoria, antecedentes de convulsiones febriles, etc.)

1.4. Historia natural de la epilepsia

La epilepsia engloba un conjunto muy diverso de trastornos y síndromes. Es por ello que la historia natural y el pronóstico de la epilepsia dependen en gran medida de la etiología de la misma o del síndrome epiléptico en concreto.

Hasta no hace mucho, el pronóstico de la epilepsia era visto con pesimismo; sin embargo, hoy podemos ser más optimistas gracias a los datos aportados por los

estudios pronósticos disponibles, especialmente aquellos que realizan un seguimiento a largo plazo.

El pronóstico de la epilepsia se refiere a la posibilidad de alcanzar la remisión de las crisis con o sin tratamiento, y a mantener esta remisión de manera prolongada, incluso tras la retirada del tratamiento antiepiléptico. Cuando una persona sufre una crisis epiléptica, el riesgo de recurrencia de una segunda es de aproximadamente de un 25% a los dos años (Hauser *et al.*, 2001), y el de un tercera, de un 70% (Hauser *et al.*, 1998). El estudio prospectivo randomizado europeo (estudio MESS), detectó un riesgo de recurrencia tras la primera crisis del 39% a los dos años y del 51% a los 5 años (Marson *et al.*, 2006). En otros estudios se han encontrado tasas mayores de recurrencia. En la cohorte del *National General Practice Study of Epilepsy (NGPSE)*, iniciada en el Reino Unido en 1983, se observa una tasa de recurrencia tras una primera crisis del 67% en los primeros 12 meses y del 78% a los 36 meses (Hart *et al.*, 1990). Este riesgo es mayor durante los primeros meses tras el diagnóstico, y va disminuyendo a medida que pasa el tiempo; de este tipo de estudios se extrae la obligación de permanecer al menos 12 meses sin crisis para poder conducir vehículos a motor (Shorvon and Goodridge, 2013). Se han postulado algunos factores que aumentan el riesgo de recurrencia: mayor número de crisis, etiología sintomática, crisis parciales, anomalías en la exploración neurológica, en el electroencefalograma o en la neuroimagen (Marson *et al.*, 2006; Marson *et al.*, 2008; Shorvon, 2013). Es por ello que habitualmente se recomienda iniciar el tratamiento ante una segunda crisis o ante un primer episodio en el que por etiología o por factores de riesgo concluyamos que tiene un riesgo elevado de recurrencia. Es importante señalar que el tratamiento antiepiléptico disponible es meramente sintomático, no afecta a la epileptogénesis ni a la historia natural de la enfermedad (Schacter, 2001). Es conocido que el inicio precoz del tratamiento antiepiléptico reduce la probabilidad de recurrencia de crisis a corto plazo, pero no afecta al pronóstico a largo plazo (Marson *et al.*, 2005).

El marco ideal de estudio de la historia natural de la enfermedad, sería en pacientes que no estén recibiendo tratamiento, lo cual es prácticamente imposible en la práctica clínica. Se han publicado diversos estudios, realizados mayoritariamente en áreas menos desarrolladas, donde el acceso al tratamiento es más difícil. Estos estudios muestran una remisión espontánea del 20-44% (Watts *et al.*, 1992; Placencia *et al.*, 1994; Tuan *et al.*,

2009; Nicoletti *et al.*, 2009). El único factor predictor de remisión espontánea detectado en estos informes fue el diagnóstico de una epilepsia generalizada (Nicoletti *et al.*, 2009).

La epilepsia de reciente diagnóstico tiene un pronóstico generalmente bueno. Se han definido diversos patrones o grupos según la evolución con o sin tratamiento. El 20-30% de los pacientes alcanza una remisión completa espontánea (pronóstico excelente; algunos ejemplos serían la epilepsia benigna rolándica y la epilepsia de ausencia infantil); entre el 20-30% de los casos entran en remisión con tratamiento antiepiléptico (buen pronóstico; por ejemplo, epilepsia mioclónica juvenil y epilepsia vascular); y entre un 30-40% continúan con crisis a pesar del tratamiento (mal pronóstico, epilepsia refractaria; ejemplos típicos son las epilepsia secundaria a esclerosis mesial temporal, o a malformaciones del desarrollo cortical y las epilepsias mioclónicas progresivas) (Kwan *et al.*, 2004). Estos mismos autores estudiaron una cohorte prospectiva de 1098 pacientes de reciente diagnóstico seguidos prospectivamente a lo largo de 26 años: el 49.5% quedó libre de crisis tras el primer tratamiento; el 13% tras el segundo; el 3.7% tras el tercero, y a partir del cuarto el porcentaje de pacientes que quedaron sin crisis era ínfimo. Así, según el patrón de respuesta identificaron 4 grupos de pacientes: *patrón A*, aquellos que quedaron sin crisis durante los primeros 6 meses; *patrón B*, los que quedaron libres de crisis más allá de los 6 meses; *patrón C*, los que alteran periodos de remisión con periodos con crisis (remitente-recurrente), y *patrón D*, los que nunca quedaron libres de crisis (Brodie *et al.*, 2012). Comparado con el primer análisis de la cohorte, con 470 pacientes (Kwan and Brodie, 2000), la tasa de pacientes libres de crisis aumentó del 64 al 68%. De estos estudios se establece que la proporción de pacientes con epilepsia refractaria es de un 30% aproximadamente. En la cohorte de la NGPSE, el 83% de los pacientes estaba en remisión a los 3 años y el 68% a los cinco años, El estudio MESS mostró que el 76% había estado libre de crisis durante un tiempo de 2 a 5 años, en los primeros 5 años tras el diagnóstico (Marson *et al.*, 2005).

Diversos estudios de cohortes longitudinales han contribuido a entender mejor el pronóstico de la epilepsia a largo plazo. Recientemente se ha publicado una revisión de los principales estudios de cohortes longitudinales seguidas durante un tiempo prolongado (Shorvon and Goodridge, 2013). Entre todos ellos destaca la mencionada NGPSE. Esta cohorte incluyó 1183 pacientes. De estos estudios de seguimiento a largo

plazo se han podido extraer las siguientes conclusiones: a) el pronóstico a largo plazo es generalmente bueno, obteniendo unas tasas de remisión entre el 65 y el 85%: en la NGPSE, el 84% de los pacientes estaban en remisión tras un seguimiento de 22 años (Shorvon and Goodridge, 2013); b) la buena respuesta inicial es el mejor predictor de la remisión a largo plazo; c) cuanto más duradera es la remisión, menos probabilidad de recurrencia; d) el retraso en el inicio del tratamiento no influye en el pronóstico; e) los factores de riesgo que de forma consistente se han asociado a un mal pronóstico son: presencia de déficit neurológico; alta frecuencia de crisis antes del tratamiento, mala respuesta al tratamiento inicial y algunos síndrome epilépticos específicos (McDonald *et al.*, 2000).

1.4.1 Mortalidad de la epilepsia

La epilepsia está asociada a un riesgo de mortalidad que es de 2 a 5 veces el de la población general (Neligan *et al.*, 2010). Se ha postulado una reducción de la esperanza de vida de dos años en las epilepsias idiopáticas o criptogénicas, y de unos diez años en las sintomáticas (Gaitatzis *et al.*, 2004). Las epilepsias benignas que se autolimitan, como la epilepsia benigna de la infancia con puntas centro-temporales o la epilepsia de ausencia infantil no se han asociado a un aumento de mortalidad. La cohorte del NSGPE mostró en 1994, tras 6.9 años de seguimiento medio, una tasa de mortalidad estandarizada de 3. La mortalidad fue mayor durante el primer año tras el diagnóstico, reduciéndose a 2.5 a los 3 años y a 1.3 a los 5 años. La tasa de mortalidad estandarizada para pacientes con epilepsia generalizada idiopática fue de 1.6, y de 4.3 en pacientes con epilepsia generalizada sintomática. En 2001, tras 11.8 años de seguimiento se habían incrementado las tasas de mortalidad en todos los grupos de pacientes excepto aquellos que tenían una epilepsia idiopática. A los 22 años de seguimiento, la tasa de mortalidad estandarizada fue de 2.55. La mortalidad está elevada incluso en aquellos pacientes en remisión prolongada. En todos los análisis realizados la mortalidad es mayor durante los primeros años tras el diagnóstico. Este hecho está relacionado principalmente con las causas de la epilepsia (ictus, tumores cerebrales, infecciones del sistema nervioso), y no tanto a la epilepsia en sí. Otras causas de mortalidad prematura son los estados epilépticos, accidentes, ahogamientos y el SUDEP (muerte súbita inesperada en pacientes con epilepsia).

En una cohorte de 3334 pacientes seguida durante 30 años en Austria, la causa de muerte más frecuente fue el cáncer, seguida de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares. El 9% murió por causas externas (accidentes, ahogamientos) y el 7% por epilepsia directamente, como SUDEP o status epiléptico (Trinka *et al.*, 2013). La revisión de la mortalidad a los 25 años de la cohorte NGPSE, publicada recientemente y que incluyó 558 pacientes, mostró que sólo un 3% de las muertes (6/189) fueron debidas a causas directamente relacionadas con la epilepsia (SUDEP o status epiléptico) (Keezer *et al.*, 2016).

El SUDEP es una muerte súbita, inesperada, presenciada o no, que no es debida a traumatismo, ahogamiento, status epiléptico, u otras causas conocidas de muerte en un paciente con epilepsia, con o sin evidencia de una crisis previa (Devinsky, 2011; Nashef *et al.*, 2012). El diagnóstico de certeza requiere el examen postmortem que excluya alguna causa secundaria. Si no se puede obtener se define el caso como probable SUDEP. Parece ser la principal causa de muerte directamente relacionada con la epilepsia en el mundo occidental (Tomson *et al.*, 2008). La incidencia varía según la población estudiada. En pacientes con epilepsia recién diagnosticada es del 0,1 por 1000 pacientes-año. En epilepsias crónicas es de 2-5 por 1000 personas-año y se eleva hasta 6 por cada 1000 pacientes y año en epilepsia refractaria y 9 de cada 1000 candidatos a cirugía de epilepsia (Tomson *et al.*, 2008). El riesgo de muerte súbita en pacientes con epilepsia crónica refractaria es unas 20 veces superior al de la población general (Shorvon *et al.*, 2011). Es más frecuente en adultos jóvenes y adolescentes. Los factores de riesgo asociados son la presencia de crisis no controladas, especialmente si son tónico-clónicas generalizada y nocturnas, la duración prolongada de la epilepsia y el inicio antes de los 16 años de edad (Moshè *et al.*, 2015). Aproximadamente el 80% de los casos presenciados están en relación con crisis (Laxer *et al.*, 2014). Es por ello que la mejor manera de prevenir el SUDEP es el buen control de las crisis. Algunos datos preliminares sugieren que la incidencia de SUDEP disminuye tras el buen resultado de la cirugía de epilepsia (Jehi *et al.*, 2010). Basados en el estudio MORTEMUS (Ryvlin *et al.*, 2012), en el que analizaron los SUDEP ocurridos en unidades de monitorización de epilepsia, la supervisión nocturna de los pacientes también puede ser una medida protectora, ya que la mayoría de muertes ocurrieron por la noche cuando no hubo una adecuada supervisión

1.4.2 Epilepsia resistente a los fármacos antiepilépticos

La ILAE define la epilepsia refractaria a los fármacos o epilepsia fármacorresistente como el fracaso de dos ensayos de fármacos antiepilépticos, en monoterapia o en combinación, que han sido bien tolerados, apropiadamente elegidos y empleados de forma adecuada, para alcanzar una remisión prolongada de las crisis (Kwan *et al.*, 2010). Se considera remisión prolongada un periodo de un año, o en crisis muy ocasionales, un periodo de al menos el triple del tiempo entre crisis. Se deben descartar siempre las causas de falsa resistencia, como la presencia de crisis de origen psicógeno o eventos paroxísticos de otra naturaleza, mal cumplimiento terapéutico, tratamiento inadecuados para el tipo de epilepsia, etc.

La prevalencia elevada de la epilepsia y el hecho que alrededor del 30 % de pacientes se convertirán en refractarios, como se ha mencionado previamente, hacen que desde un punto de vista global, sean muchos los pacientes en los que las crisis no se podrán controlar adecuadamente con tratamiento médico. Para comprender la magnitud del problema conviene señalar que este tipo de epilepsia es más frecuente en personas jóvenes, con una larga esperanza de vida. La refractariedad de las crisis supone para los pacientes una significativa morbilidad, desde el punto de vista neurológico, psicológico, laboral y social. Son pacientes con riesgo más elevado de muerte prematura (como se ha explicado previamente), presentan reducción de la calidad de vida, existe mayor número de accidentes y traumatismos, tienen estigma y sufren disfunción psicosocial (Lawn *et al.*, 2004; McCagh *et al.*, 2009). La epilepsia también presenta complicaciones a nivel cognitivo, debidas a las propias crisis, las lesiones subyacentes, efectos adversos de los fármacos, por causa multifactorial, etc. (Carreño *et al.*, 2008). En un estudio de evaluación prequirúrgica realizado en 17 pacientes jóvenes, se estimó que algunos de ellos tendrían más de 4000 crisis epilépticas a lo largo de su vida (Juhász *et al.*, 2000).

Para estos pacientes, la probabilidad de quedar libre de crisis desciende proporcionalmente al número de fármacos empleados, (Kwan *et al.*, 2000; Brodie *et al.*, 2012). Aunque los pacientes con epilepsia refractaria pueden pasar por períodos de remisión, son muy frecuentes las recurrencias de las crisis, adquiriendo un curso fluctuante o un patrón “remitente-recurrente” (Choi *et al.*, 2008; Berg *et al.*, 2009). Así, en una cohorte de pacientes con epilepsia refractaria, un 5% alcanzó una remisión

mayor a un año, pero el 71% de éstos, recurrieron en los 5 años de seguimiento (Callaghan *et al.*, 2011). Este patrón “remitente-recurrente” podría explicar en parte el retraso en la derivación de pacientes a Unidades de Cirugía de Epilepsia (Shorvon, 2007). La historia natural de la epilepsia refractaria puede ser variable, ya que puede darse al inicio una farmacoresistencia para alcanzar una remisión más tardía (Sillanpää *et al.*, 2006). También puede darse el caso contrario: existir una buena respuesta inicial para después recurrir y convertirse entonces en refractaria.

El objetivo del tratamiento de los pacientes con epilepsia es la libertad de crisis, que es el parámetro que más determina la calidad de vida. Gowers, en 1881, reportó que el 70% de sus pacientes quedaban libres de crisis durante al menos un año cuando eran tratados con bromuro por primera vez. Actualmente disponemos de muchos fármacos antiepilépticos, algunos clásicos, otros nuevos. Aunque han representado un avance en cuanto a variedad, disponibilidad, mecanismos de acción, vías de administración, y tolerabilidad, seguimos teniendo un porcentaje no muy diferente al que Gowers reportó de pacientes fármacorresistentes, por lo que ha sido necesario buscar otras alternativas terapéuticas. Entre ellas destaca, por encima de todas, la cirugía de la epilepsia (Wiebe *et al.*, 2001). Por ello, la derivación de los pacientes a Unidades de Cirugía de Epilepsia no debería demorarse una vez comprobada la refractariedad de la enfermedad a la luz de la definición de la ILAE (Jobst *et al.*, 2015). El retraso en la derivación aumenta el impacto negativo de la epilepsia en las poblaciones y reduce la calidad de vida en los individuos (Laxer *et al.*, 2014). Existen estudios que muestran que el resultado quirúrgico es mejor cuando el tiempo de evolución de la epilepsia es menor, tanto en epilepsia frontal (Simatathien *et al.*, 2013), como en epilepsia del lóbulo temporal (Meguins *et al.*, 2015).

En un estudio de seguimiento mediante entrevista telefónica de 84 pacientes a los que se había monitorizado para una eventual cirugía pero finalmente ésta no se realizó, 4 pacientes había fallecido, presumiblemente por SUDEP, 10 pacientes estaban libres de crisis y el resto continuaba presentando crisis. El 70% creyó que su estado de salud era similar al que tenían en el momento de la monitorización, concluyendo que esta información podía ser utilizada para el consejo médico de los pacientes (Carreño *et al.*, 2011). La cirugía, incluso en epilepsias no lesionales y extratemporales, muestra una

tasa de éxito superior al tratamiento médico (Wiebe *et al.*, 2001; Engel *et al.*, 2012, West *et al.*, 2015).

Para aquellos pacientes con epilepsias resistentes a los fármacos a los que por diversos motivos no se les pueda realizar una cirugía resectiva, existen otras alternativas terapéuticas como las técnicas de neuroestimulación. Entre ellas, la más extendida es la estimulación del nervio vago, con la cual un 50% de los pacientes aproximadamente consiguen una mejoría en la frecuencia de crisis igual o mayor al 50% (Englot *et al.*, 2011). Otras técnicas de neuroestimulación, como la estimulación cerebral profunda (talámica o hipocampal) la estimulación cortical y otros dispositivos están en fase de experimentación y desarrollo, y no se dispone de información definitiva (Sprengers *et al.*, 2014). Existen otras técnicas de estimulación cerebral que ya están aprobadas. En 2013 se aprobó en Estados Unidos el Neuropace, un sistema de neuroestimulación que actúan en respuesta a las descargas epileptiformes. En Estados Unidos está indicada para la epilepsia parcial refractaria. Los ensayos clínicos controlados demostraron, utilizando este sistema, una reducción de crisis del 44% al año y del 53% a los dos años (Hech *et al.*, 2014). Disponemos de datos a largo plazo, en el cual se reportan mejorías de hasta el 69% de reducción de crisis a los 5 años (Bergey *et al.*, 2015). La estimulación directa del núcleo anterior del tálamo está aprobada en Europa y Canadá, con datos de reducción de crisis del 40% en el grupo sometido a estimulación versus del 14% en el grupo control (Fisher *et al.*, 2010).

La dieta cetogénica, que se basa en sustituir los hidratos de carbono de la dieta por lípidos ha mostrado un efecto favorable en las crisis, especialmente en niños. Una revisión Cochrane concluyó que era una alternativa terapéutica beneficiosa, siendo el tratamiento de elección en algunas epilepsias concretas como la epilepsia asociada al déficit del complejo piruvato deshidrogenasas y en el déficit del transportador de glucosa (GLUT-1) (Kossoff *et al.*, 2009).

En conclusión, la epilepsia refractaria es un problema de gran magnitud epidemiológica por su frecuencia, y supone un gran impacto negativo para los pacientes, por lo que se hace necesario seguir investigando en todas las áreas terapéuticas para que los pacientes puedan quedar libres de crisis.

1.5. Epilepsia por sobresalto (Startle Epilepsy)

Existe un conjunto de trastornos del movimiento que están inducidos por estímulos bruscos e inesperados, y que se conocen como *Síndromes por sobresalto (Startle syndromes)*. El reflejo de sobresalto fisiológico consiste en una respuesta muscular flexora generalizada, con un reclutamiento de diversos músculos en dirección rostrocaudal. Hay evidencia de que este reflejo se origina en la región caudal del tronco del encéfalo, y se ha propuesto que el reflejo de sobresalto tiene la siguiente secuencia: nervio auditivo, núcleo ventral coclear, *nucleus reticularis pontis caudalis*, neuronas motoras del tronco cerebral y médula espinal. (Dreissen *et al.*, 2012). Esta primera parte es muy constante en los individuos. La segunda parte del reflejo es la que se orienta hacia el estímulo, tras un periodo de latencia, e incluye ajustes corporales y componentes emocionales y conductuales y es mucho más variable entre los individuos (Wilkins *et al.*, 1986).

Entre los síndromes por sobresalto se encuentra la *Epilepsia por Sobresalto*. Está incluida dentro del grupo de las Epilepsias Reflejas, que son un grupo de epilepsias reconocidas específicamente en la clasificación de la ILAE (Engel *et al.*, 2001), y se caracterizan porque cursan con crisis desencadenadas por un estímulo específico, que puede ser motor, sensorial o cognitivo. Son crisis reflejas, a diferencia de las que tiene la gran mayoría de los pacientes epilépticos, que son espontáneas o no provocadas por un factor específico. Las epilepsias reflejas incluyen la Epilepsia Occipital Idiopática Fotosensible, la Epilepsia Primaria de la Lectura, la *Epilepsia por Sobresalto* y otras Epilepsias Sensitivas Visuales (Engel *et al.*, 2001). La presencia de crisis reflejas repetidas es también un criterio diagnóstico de epilepsia en la última definición operativa de la ILAE (Fisher *et al.*, 2014). El caso más típico y conocido de crisis refleja es el fenómeno de la fotosensibilidad, pero existen muchos otros factores desencadenantes: música, lectura, estímulos somatosensoriales, etc. Estos desencadenantes ofrecen la oportunidad de estudiar las estructuras cerebrales involucradas en la generación de las crisis.

La epilepsia por sobresalto es un tipo de epilepsia refleja, cuyas crisis están desencadenadas por un estímulo brusco e inesperado; generalmente suele ser un estímulo auditivo, pero hasta en un 50% de los casos el estímulo puede ser también visual o

somatosensorial (Rosenow *et al.*, 2000). Todos estos estímulos producen una respuesta de sobresalto exagerada, que evoluciona hacia una crisis. La epilepsia por sobresalto es un tipo de epilepsia poco frecuente. Fue inicialmente descrita en 1955 (Alajouanine *et al.*). En la gran mayoría de los casos publicados en la literatura, los pacientes con epilepsia por sobresalto tienen lesiones cerebrales extensas (vasculares, malformaciones del desarrollo cortical, lesiones inflamatorias, etc.), pero otros tipos de epilepsia pueden cursar con crisis por sobresalto. Algunos ejemplos son el síndrome de Lennox-Gastaut, la epilepsia en el síndrome de Down o las displasias corticales (Agulia *et al.*, 1984; Saenz-Lope *et al.*, 1984; Manford *et al.*, 1996; Tibussek *et al.*, 2006; Rosenow *et al.*, 2000). En una pequeña proporción de pacientes no es posible encontrar la causa a pesar de un estudio completo.

La semiología ictal de este tipo de crisis se caracteriza por una corta duración (<30s). Son tónicas axiales, y a menudo se acompañan de fenómenos autonómicos. También se han descrito otros tipos de crisis (Tibussek *et al.*, 2006; Yang *et al.*, 2010). Generalmente se produce un fenómeno de habituación, ya que si el estímulo se presenta repetidamente deja de producir las crisis. El EEG ictal suele mostrar una descarga en la región central, seguida por un aplanamiento generalizado o actividad rítmica de bajo voltaje que se propaga hacia las regiones frontales y parietales. También puede ser normal, dificultando la localización. Las crisis pueden ser muy frecuentes a lo largo del día. Estas crisis tienen efectos muy incapacitantes, ya que con frecuencia ocasionan caídas y lesiones. La gran mayoría de pacientes son refractarios al tratamiento farmacológico (Manford *et al.*, 1996). La cirugía se ha realizado en algunos pacientes, pero existe gran dificultad en localizar la región epileptogénica (Palmini *et al.*, 2005).

Se conoce poco sobre los mecanismos y estructuras cerebrales involucradas en la generación de las crisis por sobresalto. Las crisis se podrían producir por una respuesta de sobresalto exagerada, debido a una actividad anormal en el núcleo reticularis pontis caudalis, que aumentaría el feedback propioceptivo hacia un córtex hiperexcitable, provocando la crisis (Bancaud *et al.*, 1975; Chauvel *et al.*, 1992). Los pocos estudios disponibles incluyen pocos pacientes o son incluso de casos aislados. Algunos autores, utilizando electrodos intracraneales han sugerido la participación del área motora suplementaria (AMS) (Bancaud *et al.*, 1968; Oguni *et al.*, 1998; Serles *et al.*, 1999; Nolan *et al.*, 2005; Job *et al.*, 2014). Esta hipótesis también se basa en el parecido que

tiene la semiología de estas crisis con las que se originan en el AMS. Otros autores han propuesto el córtex motor y promotor (incluyendo el AMS) como origen de estas crisis (Chauvel *et al.*, 1992). Utilizando monitorización invasiva con estereoelectroencefalografía se ha propuesto también un rol importante del giro cingulado (Ciurea *et al.*, 2015). En este último estudio, se realizó una resección de la región frontal mesial preservando el AMS, y quedando el paciente libre de crisis, proponiendo sus autores que en las redes neuronales involucradas en la generación de estas crisis podrían participar también regiones frontales mesiales situadas por delante del AMS.

Finalmente, utilizando técnicas de neuroimagen funcional (PET y MEG) en un paciente, se sugería la participación de los giros precentrales, el precuneus, y ambos lóbulos paracentrales (Saeki *et al.*, 2009). Del mismo modo, en otro estudio de cuatro pacientes con epilepsia por sobresalto que no tenían ninguna lesión visible en la RM, mediante MEG se observó actividad en las regiones frontales, fronto-parietales y frontocentrales, cercana al cíngulo y al AMS (García-Morales *et al.*, 2009). Por ello vemos cómo en los trabajos más recientes se sugiere que puede existir una red neuronal que esté involucrada en la generación de las crisis por sobresalto. No existen más estudios que utilicen la neuroimagen funcional multimodal para profundizar en esta red neuronal.

1.6. Cirugía Funcional de la Epilepsia

El tratamiento de elección de los pacientes que cumplen los criterios de una epilepsia focal refractaria es la cirugía de epilepsia. Estos pacientes, y especialmente si presentan un síndrome epiléptico quirúrgicamente remediable, como esclerosis del hipocampo u otras lesiones resecables, deben ser derivados para ser evaluados en una Unidad de Cirugía de Epilepsia. La derivación debe realizarse de forma precoz, una vez se constata la refractariedad, porque se tiene cada vez más evidencia que cuanto más corta sea la duración de la epilepsia, más probabilidad de éxito de la cirugía y menos complicaciones. El tratamiento quirúrgico ha demostrado su eficacia en ensayos clínicos controlados y randomizados (Wiebe *et al.*, 2001; Engel *et al.*, 2012) y en largas series de pacientes quirúrgicos, tanto de epilepsia temporal como extratemporal, obteniendo unas tasas de remisión completa generales de alrededor del 45% al 74% a largo plazo

(Téllez-Centeno *et al.*, 2010). El ensayo de Wiebe y colaboradores (epilepsia temporal) alcanzó una tasa de libertad de crisis del 58% en los pacientes operados, mientras que en los que continuaron el tratamiento médico fue solo del 8% al año de seguimiento. En el ensayo de Engel *et al.* (2012), se randomizaron 15 pacientes con epilepsia temporal con una duración de la epilepsia inferior a dos años que recibieron tratamiento quirúrgico (resección temporal anteromedial), y se compararon con 23 pacientes que recibieron FAES. El 73% del grupo quirúrgico quedó sin crisis respecto al 0% del grupo no quirúrgico, mejorando también la calidad de vida tras un seguimiento de dos años, concluyendo que la cirugía precoz es más efectiva que el tratamiento médico.

Las numerosas series de pacientes intervenidos también han demostrado la eficacia del tratamiento quirúrgico, especialmente en la epilepsia temporal. En ésta, del 60% al 80% de los pacientes quedan libre de crisis a largo plazo si hay lesión en la RM (llamada también epilepsia lesional), y del 40 al 70% si no hay lesión (Broodbeck *et al.*, 2010). En la epilepsia extratemporal, el pronóstico no es tan bueno, alrededor del 40 al 60%, y siempre son peores los resultados cuando la epilepsia es no lesional. (Téllez-Centeno *et al.*, 2010).

La cirugía de epilepsia tiene el objetivo de reseca o desconectar el área cerebral involucrada en la generación de las crisis, preservando el córtex funcionalmente elocuente (Rosenow and Lüders, 2001). Esta área es conocida como región o zona epileptogénica (ZE). Para que la cirugía tenga éxito, es decisivo que podamos localizar con la mayor precisión posible la ZE. Como no disponemos de ninguna prueba que por sí misma y en todos los casos sea capaz de determinar la localización exacta de la ZE, es necesario realizar una evaluación prequirúrgica completa, que incluye un conjunto de exploraciones que son complementarias entre sí y que hay que correlacionar entre ellas. Esta evaluación además nos debe ayudar a predecir posibles déficits neurológicos y/o neuropsicológicos que pudieran derivarse de la cirugía.

1.6.1. Evaluación prequirúrgica

La evaluación prequirúrgica es el proceso por el que decidimos si un paciente con epilepsia focal refractaria a los fármacos es un buen candidato a cirugía funcional de su

epilepsia. El candidato ideal para la cirugía de epilepsia es aquel paciente con epilepsia focal refractaria, que tiene crisis incapacitantes, cuya eliminación suponga una mejora significativa de su calidad de vida, y en el que el balance riesgo-beneficio de la cirugía sea favorable. El objetivo de la evaluación prequirúrgica debe ser comprobar que haya una ZE única, localizarla con precisión, determinar si es reseccable y delimitar la resección quirúrgica (Donaire, 2011) Podríamos separarla en dos escalones de complejidad. Uno más estándar que se suele practicar en todos los pacientes, y un segundo nivel, mucho más complejo e individualizado según el tipo de paciente y hallazgos en las pruebas realizadas. La evaluación prequirúrgica estándar incluye los siguientes procedimientos:

1.6.1.1 Anamnesis y exploración neurológica: tiene el objetivo de establecer una hipótesis diagnóstica, confirmar la existencia de una epilepsia refractaria, y seleccionar al paciente como posible candidato a una eventual cirugía de epilepsia.

1.6.1.2. Vídeo-electroencefalograma de superficie: Es obligatorio realizar a todos los pacientes una monitorización prolongada mediante video-encefalograma (VEEG) de superficie. El objetivo de esta monitorización es registrar la actividad epileptiforme ictal e interictal, así como recoger la semiología exacta de las crisis, ya que en muchas ocasiones la anamnesis no es del todo fiable. Con la monitorización VEEG obtenemos en primer lugar una confirmación del diagnóstico, descartando otras posibilidades, como epilepsias generalizadas, crisis de origen psicógeno, parasomnias, etc. La actividad epileptiforme interictal registrada por el VEEG nos informa de la zona irritativa (definida como el área de tejido cerebral que genera las descargas interictales) y tiene alto valor localizador en la epilepsia temporal mesial (di Genaro *et al.*, 2003), En el caso de epilepsias extratemporales disminuye su valor localizador. La actividad ictal registrada por el VEEG nos señala la zona de inicio ictal. La zona de inicio ictal es el área cerebral desde la que se originan las crisis (Rosenow and Lüders, 2001). En general, y de nuevo, suele ser fácil localizar el patrón de inicio ictal en la epilepsia temporal mesial, ya que en más del 80% de los casos aparece una actividad rítmica en rango theta en la región temporal (Foldvary *et al.*, 2001). Y, una vez más, en la epilepsia extratemporal, el VEEG ictal suele ser menos informativo, debido a la inaccesibilidad de algunas regiones, especialmente del lóbulo frontal, o a la rápida propagación de las crisis. El VEEG, al ser un registro de superficie, tiene la limitación de su resolución

espacial, mostrando áreas que suelen ser más extensas que la zona de inicio ictal. Se requiere un área mínima de 6 cm² para que la actividad epileptiforme generada en el córtex sea detectable mediante el EEG de superficie. Estas limitaciones hacen que sea del todo necesario la correlación con el resto de estudios realizados en la evaluación prequirúrgica.

1.6.1.2. Resonancia magnética cerebral estructural. Tiene por objeto identificar la lesión epileptogénica susceptible de ser resecada quirúrgicamente. Debe realizarse el protocolo específico de epilepsia indicado en las diferentes guías disponibles y, si es posible, con una máquina de alto campo (3 Teslas). También es importante que sea evaluada por un neurorradiólogo experto en epilepsia. Cuando se cumplen estas premisas, se aumenta considerablemente la sensibilidad de la técnica y se ha llegado a encontrar lesiones hasta en un 85% de los estudios considerados previamente como normales (von Oertzen *et al.*, 2002; Duncan *et al.*, 2002). A pesar de todo ello, entre un 20 y un 40% de pacientes no presentan una lesión evidente en la RM (Tellez-Centeno *et al.*, 2010). El hallazgo de una lesión potencialmente epileptogénica tiene un gran valor, y es un marcador de buen pronóstico tras la cirugía (Lee *et al.*, 2005). La cirugía de epilepsia no lesional, es decir, en pacientes con una RM cerebral normal se ha convertido en el gran reto para los epileptólogos, y en los últimos años han aumentado el número de este tipo de cirugías (Lehi *et al.*, 2015). Las principales lesiones susceptibles de resección que podemos encontrar en la RM son fundamentalmente la esclerosis del hipocampo, las malformaciones del desarrollo cortical, (especialmente las displasias corticales), las malformaciones vasculares (p.ej, malformaciones arterio-venosas, cavernomas), y los tumores.

En los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas de RM para tratar de identificar lesiones sutiles en pacientes en los que la RM no muestra anomalías. Son ejemplos de ello la espectroscopia, volumetría del hipocampo (Duncan *et al.*, 2010, Jackson *et al.*, 2011). Las técnicas de difusión y tractografía pueden ayudar a minimizar déficits neurológicos posquirúrgicos estudiando los tractos de sustancia blanca situados en la vecindad de las lesiones o áreas a reseca (Radhakrishnan *et al.*, 2011).

1.6.1.4. Evaluación neuropsicológica: el análisis del estado cognitivo de los pacientes ayuda a identificar déficits de memoria verbal o visual, lenguaje, agnosias, etc., a

lateralizar o incluso a localizar la epilepsia y a predecir posibles déficits postquirúrgicos.

1.6.1.5. Evaluación psiquiátrica: investiga posibles patologías psiquiátricas que influyen en el pronóstico, o que afecten a la de calidad de vida, etc.

Esta evaluación básica, se complementa de modo individualizado en cada paciente con técnicas más complejas que incluyen sobre todo la neuroimagen funcional multimodal y la evaluación neurofisiológica invasiva.

1.6.1.6. Neuroimagen funcional. Son técnicas que nos permiten detectar de forma dinámica la ZE o a localizar áreas cerebrales funcionalmente elocuentes y que cuya resección convendría evitar para no producir déficits neurológicos. Las principales son:

1.6.1.6.1 SPECT ictal/SISCOM: Si durante la monitorización el paciente presenta una crisis, se le inyecta un radioisótopo ($^{99m}\text{Tc-HMPAO}$) para obtener un SPECT ictal. El SPECT cerebral con $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ es una exploración que permite conocer la distribución del flujo sanguíneo cerebral en el momento de la inyección del trazador. Durante una crisis se aprecia una hipercaptación del trazador en la región donde se inicia la crisis debido al aumento del metabolismo en esa región. Posteriormente, la imagen del SPECT que resulta de la sustracción del SPECT interictal del SPECT ictal se fusiona con la RM mediante la técnica llamada SISCOM, con lo que se mejora la localización del foco epileptógeno (O' Brien *et al.*, 1999; O' Brien *et al.*, 2000).

Esta técnica fue la primera en utilizar una aproximación multimodal, ya que combinaba en una misma imagen el SPECT ictal e interictal con la RM del paciente, y demostró su superioridad en la localización de la ZE respecto al SPECT ictal aislado (O'Brian *et al.*, 1998; So *et al.*, 2012). Las principales indicaciones del SISCOM son: a) la ausencia de lesión en la RM; b) la discordancia entre otras exploraciones; c) la presencia de patología dual en la RM estructural; d) la epilepsia extratemporal en general; e) la presencia de malformaciones del desarrollo cortical, ya que en estas lesiones, el SISCOM puede ayudar a delimitar de forma más circunscrita la zona de inicio de crisis en el territorio displásico, a la vez que permite detectar actividad ictal en displasias

corticales inapreciables o que se visualizan de forma muy sutil en la RM. O'Brien *et al.* (2004) demostraron que el SISCOM localizó la zona ictal en 19 de 22 pacientes con displasias (86%) y en 8 de 10 casos con RM normal)- f) epilepsia pediátrica; y, g) como guía para la colocación de electrodos intracraneales (Setoain, 2014).

1.6.1.6.2. Tomografía por emission de positrons (PET cerebral): Esta técnica se utiliza en epilepsia desde la década de los 80 (Spencer, 1994). Mediante esta exploración se puede cuantificar la captación cerebral de diversos sustratos metabólicos. De éstos, el más utilizado en epilepsia es el 2-deoxi-2[18F]fluoro-d-glucosa (FDG), que permite obtener imágenes de la utilización de la glucosa en el cerebro.

En los pacientes con epilepsia temporal mesial el PET muestra una disminución en la utilización de glucosa en esta región en un 85% de los casos aproximadamente. Sin embargo, la combinación de la monitorización VEEG de superficie con la RM, ha hecho que no sea, en la mayoría de los casos de epilepsia temporal mesial, necesario realizar esta prueba. La sensibilidad de la PET en la epilepsia extratemporal oscila del 45 al 92% (Desai *et al.*, 2013), y tiene un rendimiento especial en los pacientes sin lesión en la RM. En éstos, el PET aporta datos importantes para la localización de la ZE, ya que puede ser la única exploración que confirme los hallazgos del VEEG, y sirve de guía para la colocación de electrodos intracraneales, cuando es necesario. Sin embargo, el PET suele mostrar áreas de hipometabolismo de la glucosa más extensas que la ZE, y es un marcador de la zona de déficit funcional, definida como el área del córtex que es funcionalmente anormal en el periodo interictal (Rosenow, 2001). Esta mayor extensión de las zonas hipometabólicas también puede deberse a la presencia de redes neuronales implicadas en la epilepsia, que van más allá de la zona de inicio ictal, como se mencionará más adelante.

Las principales indicaciones del PET en epilepsia son: a) pacientes sin lesión en la RM estructural; b) pacientes con datos discordantes de otras técnicas; c) pacientes con alteraciones bilaterales; d) epilepsia extratemporal; f) presencia patología dual; y e) como guía para la colocación de electrodos intracraneales. El PET es especialmente valioso en niños, sobretodo en edades tempranas en las que las lesiones pueden no detectarse todavía en la RM estructural debido al proceso de mielinización cerebral.

A modo de resumen, el PET aporta información adicional en la localización de la ZE en dos tercios de los casos, afecta la decisión quirúrgica en 50-70% y es decisiva en la menos el 16% de los casos (Setoain *et al.*, 2014; Ollenberger *et al.*, 2005).

1.6.1.6.3. RM funcional corregistrada con EEG (RMf-EEG): En los últimos años se ha desarrollado una nueva técnica de neuroimagen funcional, la RMf-EEG. Esta herramienta permite determinar los cambios hemodinámicos y metabólicos que se producen durante la activación neuronal. La RMf se adquiere de forma simultánea con el EEG, de forma que se obtienen al mismo tiempo anomalías en el EEG junto con cambios hemodinámicos asociados temporalmente a la generación de descargas epileptiformes ictales o interictales. La detección de zonas asociadas a cambio de señal BOLD (cambios de señal dependientes del nivel de oxígeno) durante la generación de puntas o crisis ayuda a localizar la región epileptógena, como se ha demostrado en diversos trabajos realizados en nuestra Unidad de Epilepsia, y en los estudios de otros autores. En ellos, la activación mostrada por la RMf-EEG se correlacionó con el inicio ictal si se comparaba con la monitorización con EEG invasivo, y la resección completa del área activada mostrada por la RMf-EEG se correlacionó con la libertad de crisis tras la cirugía. (Donaire *et al.*, 2009; Donaire *et al.*, 2013; Donaire *et al.*, 2013). La RMf-EEG tiene una sensibilidad media del 57% para detectar un cambio de señal BOLD relacionado con la actividad epiléptica (Donaire *et al.*, 2013). Esta sensibilidad es mayor en la epilepsia del lóbulo temporal, que alcanza hasta el 80%. La RMf-EEG estaría indicada en: a) pacientes sin lesión en la RM; b) como guía para la colocación de electrodos invasivos; c) en pacientes con sospecha de epilepsia multifocal o con sincronía bilateral secundaria; d) para tratar de determinar el origen preciso de las descargas (Donaire, 2013).

En la actualidad, en aras de poder visualizar la red epiléptica de los pacientes con epilepsia fármacorresistente, y no sólo los generadores corticales de la actividad ictal e interictal, existe una línea de investigación dirigida al estudio de la conectividad funcional en pacientes con epilepsia focal mediante el análisis de componentes independientes (ICA) de la actividad intercrítica. Para realizar este estudio únicamente se solicita a los pacientes que permanezcan inmóviles en la resonancia magnética, con los ojos cerrados, sin realizar ninguna tarea específica, mientras se adquieren imágenes de RMf. El análisis ICA separa aquellos vóxeles que siguen una misma serie temporal a lo largo del tiempo dando lugar a mapas de activación, espacialmente independientes,

que se corresponden con las redes de reposo cerebral establecidas y, en el caso de los pacientes epilépticos, con la red epileptogénica. Al ser una técnica de análisis multivariante, que determina las distintas redes a partir de la propia información contenida en las imágenes de la RMf, no requiere información previa sobre la localización de la potencial zona epileptogénica y, por tanto, no requiere de la adquisición de EEG durante la RMf. Los resultados preliminares muestran que los mapas de activación relacionados con la actividad epiléptica intercrítica coinciden con la zona de inicio ictal y con las regiones implicadas en la propagación de las crisis determinadas mediante técnicas de EEG-invasivo y/o técnicas de neuroimagen funcional (PET o SPECT-ictal/SISCOM). Por esta razón, el análisis ICA constituye una de las técnicas de neuroimagen más prometedoras para mejorar nuestro conocimiento sobre la fisiopatología de la epilepsia, para mejorar la localización de la zona epileptogénica y poder realizar cirugías más precisas y efectivas.

1.6.1.7. RM funcional. Test de Wada. Estimulación cortical: son estudios destinados a detectar o predecir posibles secuelas de la cirugía y a minimizarlas en lo posible, delimitando el área a resear. La RM funcional del lenguaje, y de tareas motoras o sensitivas están bien estandarizadas y son ampliamente utilizadas para identificar las áreas elocuentes o para lateralizar la dominancia (Petrella *et al.*, 2006; Kesavadas *et al.*, 2007). Los estudios de lateralización de lenguaje mediante RMf han mostrado un grado de concordancia respecto al test de Wada de un 80-90% (Binder *et al.*, 2002; Bizzi *et al.*, 2008). La RMf de memoria también está siendo utilizada para predecir el curso postquirúrgico en pacientes que van a ser sometidos a una resección temporal (Powell *et al.*, 2008). Sin embargo por ahora no está aclarado su valor clínico en la toma de decisiones quirúrgicas, debido entre otras cosas a la variedad de paradigmas utilizados en los diferentes centros.

1.6.1.8. Monitorización vídeo-EEG invasiva: A pesar de todas las técnicas descritas anteriormente, en ocasiones no se logra determinar con exactitud la ZE, o ésta se sitúa cerca de áreas corticales funcionalmente elocuentes (p.ej, áreas del lenguaje, de Broca o Wernicke, áreas motora y sensitiva primaria, etc.). Estas situaciones obligan a realizar una monitorización vídeo EEG invasiva, con electrodos subdurales o de profundidad. Por lo tanto ese estudio se precisa cuando no ha sido posible identificar con precisión la

ZE pero existe una hipótesis firme sobre su posible localización. Los pacientes con RM estructural sin una lesión epileptogénica, los pacientes con patología dual, incluyendo esclerosis mesial temporal bilateral, aquellos con resultados discordantes de otras exploraciones y los pacientes con lesiones cercanas a áreas elocuentes suelen ser los candidatos a monitorización invasiva (Rathore *et al.*, 2014). Esta evaluación permite, si la hipótesis previa es correcta, localizar con mayor precisión la ZE, así como mapear la función neurológica de las áreas corticales involucradas para tratar de delimitar al máximo la resección, evitando secuelas postquirúrgicas. Es de crucial importancia que la hipótesis de trabajo sea correcta, dada la limitación espacial de registro que tiene este tipo de evaluación: sólo es capaz de dar información de un área muy concreta del cerebro (aquella que ha sido adecuadamente cubierta por los electrodos). Otras limitaciones de esta monitorización incluyen su agresividad, ya que no está exenta de complicaciones (infecciones e hemorragias intracraneales principalmente) así como la limitada accesibilidad (debido a su elevada complejidad y coste sólo pueden realizarla centros seleccionados) Es por ello que se están realizando tantos esfuerzos en la investigación de nuevas técnicas o combinaciones de ellas, que permitan mejorar la localización precisa de la ZE sin necesidad de recurrir a la implantación de electrodos invasivos. La monitorización neurofisiológica con electrodos intracraneal está todavía considerada como el gold standard en la localización de la ZE (Blont *et al.*, 2008).

1.7. Neuroimagen funcional multimodal en el estudio de la epilepsia focal

1.7.1 Neuroimagen funcional multimodal en la evaluación prequirúrgica

Existe el consenso entre muchos autores que el uso combinado de las técnicas de neuroimagen mejora la precisión en la localización de la ZE (Knowlton *et al.*, 2008). Así, se ha ido extendiendo el concepto de multimodalidad en la evaluación de la cirugía de epilepsia. La concordancia entre varias exploraciones mejora la detección de lesiones epileptogénicas, permite guiar la planificación de la monitorización con electrodos intracraneales y puede hacer candidatos quirúrgicos a un número mayor de pacientes. En un estudio de 2011, sin una aproximación multimodal, el 36 % de los pacientes que fueron intervenidos no habrían sido candidatos a cirugía (Seo *et al.*, 2011). En este

mismo estudio, además, la neuroimagen multimodal permitió reducir el tamaño de la craniotomía y el número de electrodos subdurales implantados.

La aproximación multimodal tiene dos vertientes. En primer lugar, la comparación entre las técnicas no invasivas en la localización de la ZE. Una elevada concordancia entre ellas aumenta el éxito de la cirugía. La segunda vertiente consiste en la fusión de las distintas exploraciones en una sola imagen. Por ello, se han ido diseñando combinaciones y corre registros entre las diversas técnicas disponibles, con el fin de mejorar el rendimiento de cada una de ellas por separado, aprovechando su complementariedad. Mediante softwares informáticos se logra fusionar imágenes de las diferentes modalidades, para obtener un corre registro con una sola imagen más precisa. Los estudios recientes en este sentido sugieren que la proyección de imagen multimodal ayuda a garantizar la máxima precisión en la localización de la potencial ZE, especialmente en los niños (Kurian *et al.*, 2007; Murphy *et al.*, 2004; Seo *et al.*, 2011). Estos avances han permitido elaborar mejores hipótesis y han servido como guía para la colocación posterior de electrodos intracraneales, y en algunos casos para reducir el uso de la monitorización invasiva. Según algunos autores, los avances en neuroimagen han permitido reducir el uso de esta monitorización invasiva en aproximadamente un 25% de los casos (Faught *et al.*, 2008).

Son diversas las combinaciones de técnicas utilizadas. La primera fue el SISCOM, descrito más arriba, en la que se fusionan las imágenes de la RM estructural, el SPECT inicial y el interictal sustraídos, para tratar de mostrar el área de inicio ictal (O'Brien *et al.*, 1998 y 2000). Otro ejemplo muy ilustrativo es la RMf-EEG, que logra mostrar de forma precisa qué áreas corticales son las responsables de la generación de descargas y/o crisis epilépticas (Donaire *et al.*, 2013).

El corre registro PET/RM se viene utilizando desde 2004 aproximadamente, y cada vez son más los grupos de investigación que lo realizan. Este corre registro aumenta la capacidad de detección de lesiones sutiles, que no han sido visualizadas en la imagen convencional. También ayuda a precisar mejor la localización anatómica de dichas lesiones. Encontramos varios ejemplos en la literatura: El primer estudio publicado en pacientes estudiados con esta técnica, en 2004 (Murphy *et al.*), obtuvo una tasa de éxito tras la cirugía del 86%. Un estudio en pacientes con esclerosis tuberosa que comparó el

corregistro PET/RM con la RM con DTI, permitió distinguir los túberes epileptogénicos de los que no lo eran (Chandra *et al.*, 2006). En un estudio posterior, también en pacientes con esclerosis tuberosa, el uso conjunto de PET/RM y MEG permitió localizar la ZE en pacientes que a los que previamente se había desestimado la opción quirúrgica, con una tasa de libertad de crisis del 67% tras 4 años de seguimiento medio (Wu *et al.*, 2010). Este corregistro también se ha utilizado en otro tipo de lesiones epileptógenas, como las displasias corticales. Salamon *et al.* (2008) pudieron identificar un mayor número de displasias corticales en aquellos pacientes a los que se les realizó este corregistro alcanzando mejores resultados quirúrgicos, y con menos necesidad de utilización de electrodos invasivos. Además, el corregistro permitió a los investigadores una planificación quirúrgica más precisa porque pudieron identificar mejor los bordes de las lesiones. Este corregistro fue especialmente importante en pacientes con resultados discordantes de otras exploraciones y en pacientes con RM normal. Chassoux *et al.* (2011), en un estudio de 23 pacientes con epilepsia neocortical y con RM no lesional, utilizando el corregistro PET/RM lograron identificar una displasia cortical en el 95% de los casos, obteniendo un valor predictivo positivo del 86% de libertad de crisis tras la cirugía. El PET/RM puede también facilitar el plan quirúrgico en estos pacientes mediante la superposición del hipometabolismo observado en el PET en un surco o gyrus concreto (Lee, 2009). Aunque todavía no son muchos los estudios publicados con esta herramienta, los datos disponibles hasta este momento sugieren que el uso del corregistro PET/RM proporciona de forma no invasiva una mejor información tanto estructural como funcional, la cual ayuda a localizar mejor la ZE, a planificar la monitorización con electrodos invasivos y la intervención quirúrgica, y a mejorar el control de las crisis tras la cirugía (Lee, 2009). En un estudio, el corregistro PET/RM mostró una sensibilidad similar a la del PET, pero basados en los hallazgos del PET/RM, al realizar una segunda revisión sobre las RM estructurales de los pacientes que habían sido interpretadas como normales, se identificaron lesiones sutiles en el 43% de los pacientes durante esta segunda revisión, convirtiendo a los pacientes en lesionales (Rubi *et al.*, 2011).

No hay datos en la literatura sobre el corregistro conjunto PET/RM/SISCOM, y, junto al corregistro PET/RM, el estudio del valor de estas técnicas de neuroimagen funcional multimodal en la evaluación prequirúrgica constituye uno de los objetivos de esta tesis doctoral.

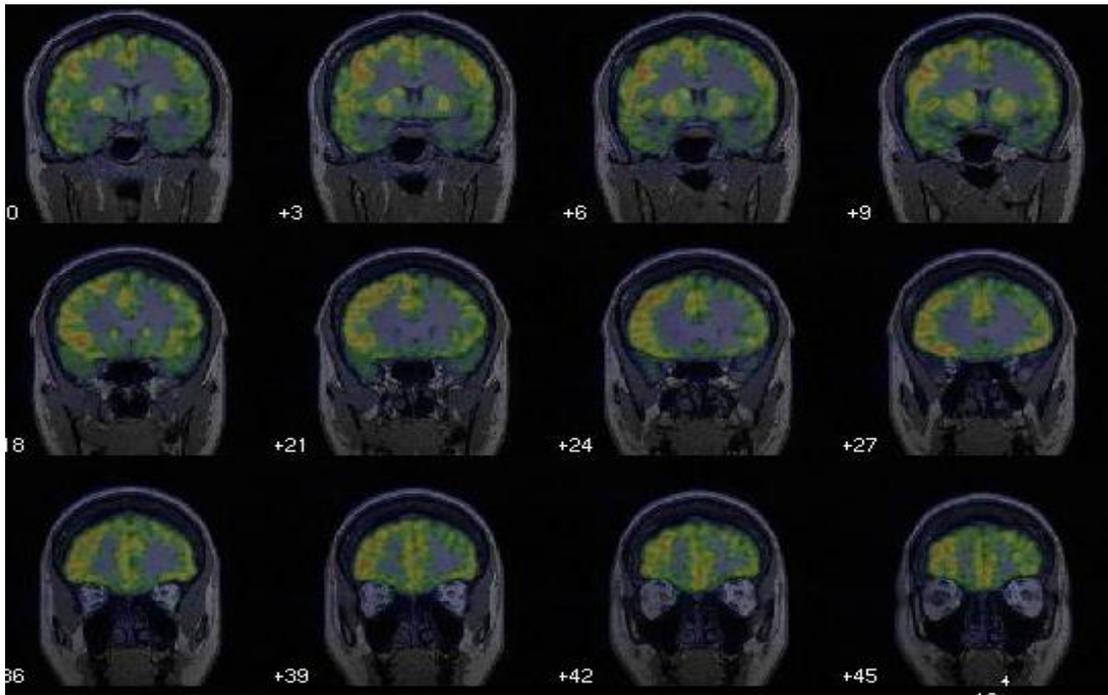


Figura 1. Corregistro PET/RM mostrando un hipometabolismo extenso frontal izquierdo

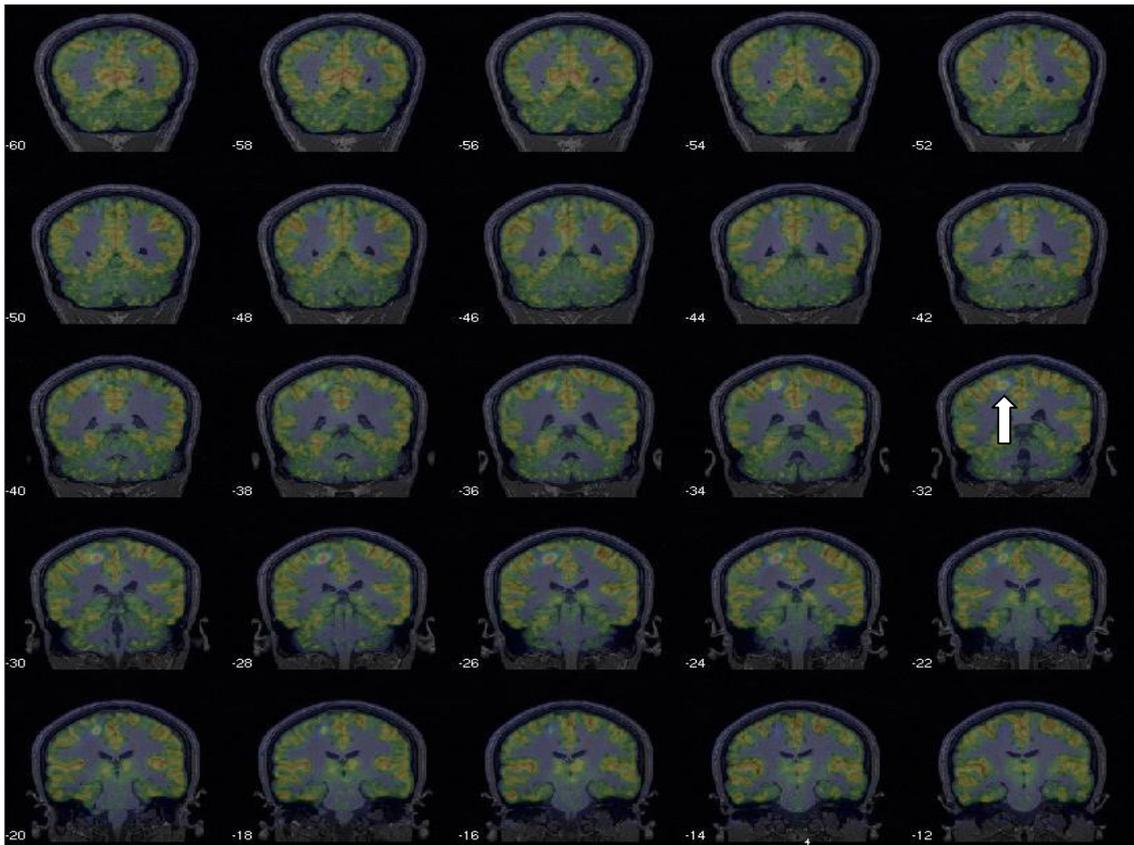


Figura 2. Corregistro PET/RM/SISCOM de un paciente sin lesión en la RM donde se observa un hipometabolismo frontal mesial derecho y una hiperperfusión focal en la misma región.

1.7.2 Neuroimagen multimodal en el estudio de la fisiopatología de la epilepsia

Hoy en día está bien fundamentado que la epilepsia, aunque sea focal, no es un trastorno estático que afecta a un área cerebral concreta que origina las crisis, sino que la actividad epileptiforme hipersincronizada afecta también a estructuras distantes al área de inicio ictal. La actividad epileptiforme se difunde, se propaga, incluso se generaliza, se produce una epileptogénesis secundaria, y todo ello acaba creando circuitos neuronales de comunicación neuronal aberrante, que clínicamente se pueden traducir en crisis epilépticas y trastornos cognitivos (Tracy *et al*, 2014).

Para estudiar estas redes neuronales involucradas en la generación y perpetuación de la epilepsia se han utilizado diversas herramientas, entre las que destaca la neuroimagen, y más concretamente la neuroimagen funcional multimodal.

Así, por ejemplo, mediante RM estructural, se ha demostrado que el grosor cortical de ambas regiones temporales va disminuyendo a medida que la duración de la epilepsia aumenta (Bernhardt *et al.*, 2009). También se ha observado una atrofia del hipocampo contralateral a la epilepsia (Bonilha *et al.*, 2007; Riederer *et al.*, 2009). Incluso en pacientes con epilepsia temporal y libres de crisis, se ha demostrado una progresión en la atrofia del hipocampo (Alvin *et al.*, 2016).

En este sentido la RM funcional, especialmente la corregistrada simultáneamente con EEG, ha ayudado mucho a profundizar en este conocimiento de la epilepsia y sus redes neuronales. Es de destacar especialmente los trabajos que, desde la Unidad de Epilepsia del Hospital Clinic se han realizado en este campo, comenzando por la aplicación de un nuevo método de procesado de la RMf-EEG (análisis secuencial de las imágenes) que han permitido visualizar la sucesión de los cambios hemodinámicos de señal BOLD relacionados con las estructuras cerebrales que se activan durante la actividad ictal e interictal (que fue muy útil para determinar los generadores corticales de la actividades epileptiforme en varios estudios Donaire *et al.*, 2009; Donaire *et al.*, 2013). También otros investigadores, en pacientes con epilepsia temporal, han observado mediante RM funcional un aumento de la conectividad cerebral ente los lóbulos temporales y las regiones temporales y parietales (Liao *et al.*, 2010). Estos estudios de conectividad funcional son de gran valor para mostrar el impacto que tiene la epilepsia en el resto de la actividad cerebral y para identificar redes neuronales anormales asociadas a las crisis (Tracy *et al.*, 2015). Los trabajos de conectividad neuronal también han servido para poner de manifiesto la importancia de la red de reposo cerebral – en inglés, “resting state network”. Las alteraciones halladas en esta red han permitido asociarlas a manifestaciones cognitivas y psiquiátricas relacionadas con la epilepsia, y están mostrando resultados prometedores para predecir la evolución tras la cirugía de epilepsia (Tracy *et al.*, 2015).

El estudio de estas redes neuronales mediante técnicas de neuroimagen funcional en la epilepsia por sobresalto constituye otro de los objetivos de esta tesis doctoral ya que apenas encontramos información en la literatura existente hasta el momento.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La hipótesis general de la presente tesis doctoral es la que la utilización de la neuroimagen funcional, y más concretamente la aproximación multimodal (múltiples modalidades de neuroimagen corregistradas sobre la resonancia magnética), es de utilidad para una mejor localización de la zona de inicio ictal en pacientes con epilepsia focal refractaria. Además, en un tipo concreto de epilepsia farmacorresistente, la epilepsia por sobresalto, la neuroimagen funcional multimodal podría permitir estudiar las estructuras implicadas en la generación de crisis, que no han sido completamente aclaradas hasta ahora.

Los objetivos de esta tesis doctoral son los siguientes:

1. Estudiar si esta aproximación multimodal con técnicas de neuroimagen funcional ayuda a evaluar mejor a los pacientes candidatos a cirugía de la epilepsia.
2. Estudiar si el corregistro de diversas técnicas de neuroimagen funcional como el PET y el SISCOM con la RM estructural puede contribuir a una localización más precisa de la potencial ZE.
3. Comparar los resultados (en cuanto a localización y extensión) encontrados en las diferentes técnicas de neuroimagen funcional, así como correlacionar los hallazgos de la neuroimagen funcional con la localización de la ZE obtenida utilizando electrodos intracraneales, con el área reseçada en la cirugía y con el resultado de la intervención
4. Determinar si el uso de un enfoque multimodal de neuroimagen funcional ayudar a detectar redes neuronales involucradas en la epilepsia por sobresalto.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Esta tesis doctoral está realizada en base a dos trabajos que estudian el valor de la neuroimagen funcional multimodal para conocer las áreas cerebrales implicadas en la generación de crisis por sobresalto, y para profundizar en la localización de la ZE en la epilepsia focal refractaria.

Los trabajos fueron aprobados por el comité ético del Hospital Clinic de Barcelona.

Los métodos utilizados detallan a continuación:

En el estudio 1 se reclutaron de forma prospectiva 35 pacientes consecutivos con epilepsia focal resistente a los fármacos, remitidos a nuestra Unidad de Epilepsia, y cuya evaluación prequirúrgica había incluido un PET. Los pacientes firmaron el consentimiento informado necesario para realizar esta evaluación y para utilizar la información con fines de investigación. A todos ellos se les realizó el habitual estudio prequirúrgico integral que incluyó:

a) Una historia clínica detallada y un examen neurológico completo;

b) Una monitorización prolongada mediante VEEG, con un sistema de 64 canales Deltamed o 128 canales Nicolet BMSI, con electrodos de superficie colocados de acuerdo con el Sistema Internacional 10/20, y con electrodos adicionales en la región fronto-temporal (10/10 Internacional System);

c) La RM estructural se realizó con un escáner de resonancia magnética de 3 Teslas Siemens (3T Magnetom Trio; Siemens, Erlangen, Alemania). Se utilizó el protocolo específico para epilepsia que incluía las siguientes secuencias: coronal 3D MPRAGE (rápida adquisición eco de gradiente): (tiempo de repetición [TR] 2000 ms, tiempo de eco [TE] 2,79 ms, tiempo de inversión [TI] 900 ms, 1.6 mm de grosor de corte,; coronal T2 TSE (turbo espín eco) (4600ms TR, TE 93 ms, de 3 mm de grosor de corte y brecha de 3 mm.), coronal IR espacio 3D (TR 3000 ms, TE 377 ms, 380 ms TI 0.8 mm grosor de corte); recuperación de la inversión de los fluidos atenuada 2D coronal (FLAIR) (TR 9000 ms, TE 86 ms, y T1 2.500 ms, 3 mm de grosor de corte y 3 mm gap) y axial T2 giro rápido eco (TR 4.640 ms; TE 99 ms, de 3 mm de grosor de corte y 3,8 mm gap).

Todas las secuencias coronales se adquirieron paralelas al eje mayor del hipocampo y todas las secuencias cubrían el cerebro completo. Todas las exploraciones fueron interpretadas por la misma neurorradióloga, con gran experiencia en el campo de la epilepsia.

d) Evaluación neuropsicológica completa;

e) Evaluación psiquiátrica;

f) Cuando fue posible, se realizó un SPECT ictal inyectando 740-1110 MBq de ^{99m}Tc -HMPAO vía intravenosa durante una crisis epiléptica. Éste se realizó en el servicio de medicina nuclear con una gammacámara rotatoria de doble cabezal (Helix General Electric, Haifa, Israel) equipada con colimadores Fan beam de alta resolución. Para este estudio se adquieren 60 imágenes de 30s, con una matriz de 128 x 128. Las imágenes se procesan en una estación de trabajo mediante la técnica de retroproyección filtrada. Para la correcta interpretación de las áreas de hiperperfusión relacionadas con el proceso de generación de las crisis epilépticas se recogió el tiempo que transcurrió desde el inicio electroencefalográfico (o clínico, el que ocurra primero) de las crisis y la inyección del radioisótopo. A los pocos días se obtuvo el SPECT interictal, siguiendo el mismo procedimiento, con un periodo libre de crisis de al menos 12 horas. Posteriormente, las imágenes del SPECT ictal e interictal fueron normalizadas y sustraídas, con el fin de poner en evidencia exclusivamente las áreas cerebrales que muestran un aumento significativo de la perfusión cerebral durante la crisis.

g) Un FDG-PET, que se realizó en todos los pacientes. Se obtuvieron imágenes del cerebro con un PET scanner, 40 minutos después de administrar al paciente el radioisótopo fluorodeoxiglucosa. Se utilizó el CTI/Siemens Exact/HR. Este scanner genera 47 imágenes con un grosor de 3.125 mm. Posteriormente se obtuvo una imagen tridimensional con una resolución de 5.5 ± 0.35 mm. Los hallazgos anormales se definieron como áreas cerebrales hipometabólicas (respecto al córtex homotópico contralateral) mostrados en la FDG-PET. La interpretación se realizó visualmente. El resultado del FDG-PET se consideró positivo si mostró un hipometabolismo focal, mediante una escala de colores, lo que indica una zona de déficit funcional

potencialmente relacionada con la ZE. Todas las exploraciones fueron interpretadas por el mismo especialista en Medicina Nuclear, con gran experiencia en el campo de la epilepsia.

h) Posteriormente se realizó el corregistro PET/RM, mediante el siguiente procedimiento: ambas técnicas se realizaron por separado en el tiempo y con diferente máquina. Después de obtener las imágenes de ambas técnicas, se normalizaron para que pudieran ser superpuestas una sobre la otra con fiabilidad anatómica. Para ello, se utilizó el software informático MRICron y SPM8 (Welcome Department of Cognitive Neurology, University College of London, UK) en MATLAB (v 6.5 R13, The Mathworks Inc. Natick, MA, EE.UU.). Finalmente las imágenes fusionadas se mostraron en una única imagen.

i) En aquellos pacientes en los que se obtuvo el SPECT ictal, se realizó el corregistro PET/RM/SISCOM, tras la normalización de cada una de estas técnicas. El corregistro se realizó mediante SPM8 ejecutado en MATLAB (v 6.5 R13, The Mathworks Inc. EE.UU.).

j) Cuando la evaluación prequirúrgica estándar no fue capaz de localizar la ZE, o en pacientes en los que era necesario mapear áreas cerebrales con funciones relevantes se realizó una monitorización intracraneal invasiva con electrodos subdurales.

Los estudios de neuroimagen fueron interpretados por análisis visual cualitativo y los resultados se compararon con la ubicación potencial de la zona de inicio ictal determinada por el VEEG prolongado o por la monitorización EEG invasiva en aquellos pacientes que fueron implantados. Los datos de los estudios de neuroimagen se consideraron concordantes si los hallazgos apuntaban a la misma región del cerebro (por ejemplo, parieto-occipital, temporal posterior, etc.) También se compararon las relaciones espaciales entre las áreas mostradas en los diferentes exámenes para tratar de definir mejor el papel de cada uno en la evaluación pre-quirúrgica de las epilepsias resistentes a los medicamentos.

En el estudio 2 se incluyeron cuatro pacientes con epilepsia por sobresalto que también eran fármacorresistentes. Todos los pacientes fueron evaluados mediante el protocolo

habitual de nuestro centro que incluye las exploraciones descritas anteriormente. Con el fin de conseguir una inyección de radioisótopo precoz para que el resultado del SPECT ictal fuera más preciso las crisis fueron provocadas mediante un estímulo sonoro intenso e inesperado. El SPECT ictal fue realizado con la misma metodología descrita en el estudio anterior. Posteriormente se realizó el SPECT interictal y el SISCOM. A uno de los pacientes se le realizó un FDG-PET que se corregistró con la RM estructural (con el mismo método detallado arriba). Por último, a un paciente se le realizó una RM funcional cerebral mientras se le registraba simultáneamente la actividad cerebral mediante el EEG. Los cambios de señal BOLD (que se producen en la RM funcional y que dependen del nivel de oxígeno en la sangre) ictales e interictales se correlacionaron con el registro EEG y fueron analizados mediante el método de análisis secuencial (Donaire, 2009, 2013) utilizando SPM2 ejecutado en MATLAB (v 6.5 R13, The Mathworks Inc. EE.UU).

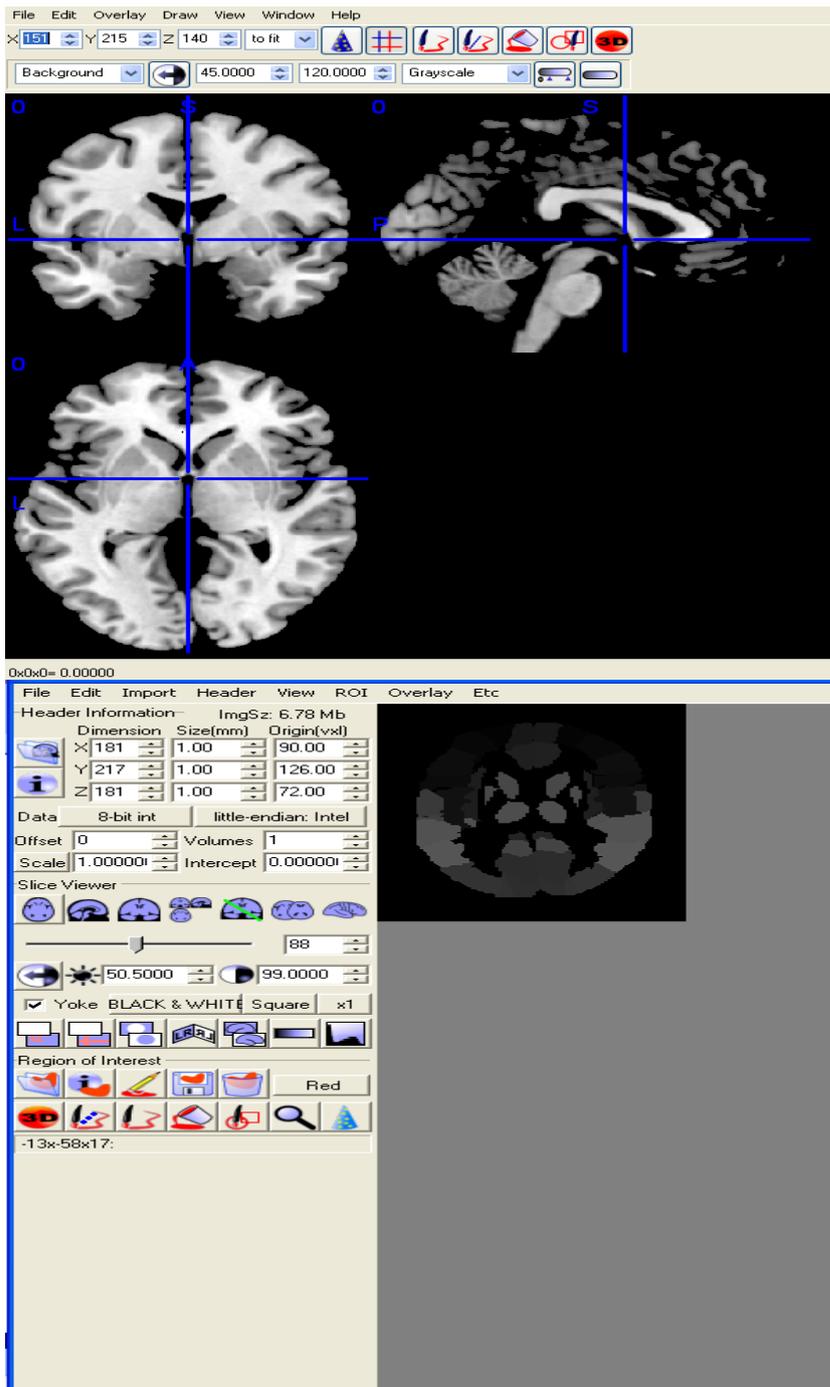


Figura 3. Imagen del proceso del método de normalización de las imágenes utilizando SPM2 ejecutado en MATLAB).

4. RESULTADOS

4.1 ESTUDIO 1.



ELSEVIER

journal homepage: www.elsevier.com/locate/epilepsyres



PET/MRI and PET/MRI/SISCOM coregistration in the presurgical evaluation of refractory focal epilepsy



S. Fernández^{a,b,*}, A. Donaire^{a,c}, E. Serès^c, X. Setoain^{a,c},
N. Bargalló^{a,c}, C. Falcón^c, F. Sanmartí^d, I. Maestro^a, J. Rumià^a,
L. Pintor^{a,c}, T. Boget^{a,c}, J. Aparicio^{a,c}, M. Carreño^{a,c}

^a Epilepsy Unit, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain

^b Neurology Unit, Medical Division, Hospital Plató, Barcelona, Spain

^c Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain

^d Pediatric Epilepsy Unit, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain

Received 2 August 2014; received in revised form 19 November 2014; accepted 12 December 2014

Available online 3 January 2015

KEYWORDS

Refractory epilepsy;
Multimodal imaging;
PET/MRI
coregistration;
SISCOM

Summary We aimed to investigate the usefulness of coregistration of positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI) findings (PET/MRI) and of coregistration of PET/MRI with subtraction ictal single-photon emission computed tomography (SPECT) coregistered to MRI (SISCOM) (PET/MRI/SISCOM) in localizing the potential epileptogenic zone in patients with drug-resistant epilepsy.

We prospectively included 35 consecutive patients with refractory focal epilepsy whose presurgical evaluation included a PET study. Separately acquired PET and structural MRI images were coregistered for each patient. When possible, ictal SPECT and SISCOM were obtained and coregistered with PET/MRI. The potential location of the epileptogenic zone determined by neuroimaging was compared with the seizure onset zone determined by long-term video-EEG monitoring and with invasive EEG studies in patients who were implanted.

Structural MRI showed no lesions in 15 patients. In these patients, PET/MRI coregistration showed a hypometabolic area in 12 (80%) patients that was concordant with seizure onset zone on EEG in 9. In 7 patients without MRI lesions, PET/MRI detected a hypometabolism that was

* Corresponding author at: Neurology Unit, C/Plató 21, CP 08006 Barcelona, Spain. Tel.: +34 93 3069900; fax: +34 93 4140133.

E-mail addresses: santiago.fernandez@hospitalplato.com (S. Fernández), DONAIRE@clinic.ub.es (A. Donaire), eulalia.seresroig@epfl.ch (E. Serès), SETOAIN@clinic.ub.es (X. Setoain), BARGALLO@clinic.ub.es (N. Bargalló), CFALCON@clinic.ub.es (C. Falcón), Sanmarti@hsjdbcn.org (F. Sanmartí), irabxe.maestrosaiz@osakidetza.net (I. Maestro), JRUMIA@clinic.ub.es (J. Rumià), LPINTOR@clinic.ub.es (L. Pintor), BOGET@clinic.ub.es (T. Boget), JAPARIC@clinic.ub.es (J. Aparicio), MCARRENO@clinic.ub.es (M. Carreño).

undetected on PET alone. SISCOM, obtained in 25 patients, showed an area of hyperperfusion concordant with the seizure onset zone on EEG in 7 (58%) of the 12 of these patients who had normal MRI findings. SISCOM hyperperfusion was less extensive than PET hypometabolism. A total of 19 patients underwent surgery; 11 of these underwent invasive-EEG monitoring and the seizure onset zone was concordant with PET/MRI in all cases. PET/MRI/SISCOM coregistration, performed in 4 of these patients, was concordant in 3 (75%). After epilepsy surgery, 13 (68%) patients are seizure-free after a mean follow-up of 4.5 years.

PET/MRI and PET/MRI/SISCOM coregistration are useful for determining the potential epileptogenic zone and thus for planning invasive EEG studies and surgery more precisely, especially in patients without lesions on MRI.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

Introduction

In about one-third of patients with epilepsy, the disease is refractory to medical treatment (Kwan and Brodie, 2001). In selected patients, resective surgery can be curative (Webe et al., 2001). Successful surgery depends on the correct localization of the epileptogenic zone (EZ), which encompasses the area of cortex where an epileptic seizure is generated (i.e., the actual seizure onset zone) or can be generated (i.e., the potential seizure onset zone) (Lüders et al., 2008). Presurgical evaluation includes clinical history, neurological examination, neuropsychological assessment, and structural and functional neuroimaging. A combination of clinical, electroencephalographic, and neuroimaging data can usually delineate the potential EZ; however, in many cases invasive intracranial studies, the gold standard, are necessary (Carreño and Lüders, 2008). In up to a third of patients, the EZ cannot be adequately localized (Berg et al., 2003). Thus, there is increasing interest in developing new noninvasive structural and functional neuroimaging techniques to localize the EZ more precisely (Duncan, 2009).

Multimodal imaging, the combination and coregistration of different neuroimaging techniques, generally through computer software, is becoming more common in the presurgical evaluation of focal epilepsy. Coregistration of functional neuroimaging techniques such as subtraction ictal single-photon emission computed tomography (SPECT) and positron emission tomography (PET) with structural magnetic resonance imaging (MRI) combines different yet complementary approaches and could contribute to more precise localization of the potential EZ. Some studies suggest that multimodal imaging helps ensure maximum precision and concordance in localizing the potential EZ, especially in children (Kurtan et al., 2007; Murphy et al., 2004; Seo et al., 2011).

The first multimodal technique used in the presurgical evaluation of epilepsy, subtraction ictal SPECT coregistered to MRI (SISCOM), proved better than ictal SPECT alone to localize the EZ (O'Brien et al., 1998, 2000). Another promising multimodal technique combines PET and MRI. Fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) PET has proven very useful technique in identifying functional deficit zones, especially in extratemporal epilepsy or in patients with normal structural MRI (Maugulère and Ryvlin, 2006; van Paesschen et al., 2007). Some authors have recently reported that PET/MRI coregistration yielded promising results in terms of identifying epileptogenic lesions and subsequent postoperative

outcomes (Chandra et al., 2006; Salamon et al., 2008; Lee and Salamon, 2009; Wu et al., 2010). Multimodal imaging could also be useful in situations of discrepancy between SISCOM, PET, and scalp electroencephalography (EEG), where coregistration could be helpful in planning invasive EEG monitoring.

This study aimed to investigate the usefulness of PET/MRI and PET/MRI/SISCOM coregistration, as performed in routine clinical practice, in localizing the potential EZ in patients with drug-resistant epilepsy being evaluated for epilepsy surgery.

Materials and methods

We prospectively recruited 35 consecutive patients with drug-resistant focal epilepsy referred to our epilepsy unit whose presurgical evaluation included ^{18}F -FDG PET. All patients underwent comprehensive presurgical evaluation including the following:

- A detailed clinical history and neurological examination.
- Complete neuropsychological assessment.
- Psychiatric evaluation.
- Long-term video-EEG monitoring with a 64-channel Deltamed System or 128-channel Nicolet BMSI, with scalp electrodes placed according to the 10/20 International System, with additional electrodes over the frontotemporal region (10/10 International System).
- Structural MRI, performed with a 3-Tesla scanner (Magnetom Trio; Siemens; Erlangen, Germany) using a specific protocol that included the following sequences: coronal 3D magnetization-prepared rapid acquisition gradient-echo (MPRAGE): (repetition time [TR] 2000 ms, echo time [TE] 2.79 ms, inversion time [TI] 900 ms, slice thickness 1.6 mm; coronal T2-weighted turbo spin-echo (TSE) (TR 4600 ms, TE 93 ms, slice thickness 3-mm, gap 3 mm); coronal 3D sampling perfection with different flip angle resolutions (SPACE) inversion recovery (TR 3000 ms, TE 377 ms, TI 380 ms, slice thickness 0.8-mm); coronal 2D fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) (TR 9000 ms, TE 86 ms, TI 2500 ms, slice thickness 3 mm, gap 3 mm); and axial T2-weighted fast spin-echo (TR 4640 ms; TE 99 ms, slice thickness 3 mm, gap 3.8 mm). All coronal sequences were acquired parallel to the long axis of the hippocampus and all sequences covered the entire brain. When necessary, fMRI was also done to

determine areas crucial for motor and/or language. All scans were interpreted by the same neuroradiologist, who had extensive experience in epilepsy.

- (f) ^{18}F -FDG PET (CTI/Exact/HR whole body tomography system; Siemens; Erlangen, Germany), with FOV 15 cm, slice thickness 3.0 mm, and color-scale grading. Findings were considered positive when a focal hypometabolism indicated an area of functional deficit potentially related to the EZ. All images were visually interpreted by the same nuclear medicine specialist, who had extensive experience in epilepsy.
- (g) After PET and MRI were performed at separate times with separate scanners, images from the two techniques were normalized so they could be superimposed on each other with anatomical reliability and coregistered. For this purpose, we used MRICron and SPM8 software (Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College of London, UK) on MATLAB (v 6.5 R13, The Mathworks Inc., Natick, MA, USA). Fused images were displayed in color.

Additionally, ictal SPECT was performed when possible by injecting 740–1110 MBq of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO intravenously during a clinical seizure. Intertictal-SPECT was performed when the patient had been seizure-free for at least 24 h. Ictal and interictal images were acquired within 2 h after radiotracer injection, using a dual-head gamma camera equipped with high-resolution parallel-hole collimators (ECAM, Siemens), following an identical protocol. For SISCOM, a peri-ictal perfusion change of more than 2 standard deviations above the baseline on ictal–interictal subtraction was considered significant and superimposed on the patient's MRI.

In patients in whom ictal SPECT was performed, PET, MRI, and SISCOM images were normalized and coregistered using SPM8 software on MATLAB (v 6.5 R13, The Mathworks Inc., USA). This multimodal approach has been used in other medical pathologies (Pichler et al., 2008; Schemmer et al., 2008).

When the standard presurgical evaluation failed to localize the potential EZ or when patients needed functional mapping of eloquent areas, invasive intracranial monitoring with subdural electrodes was performed.

After separate acquisition and subsequent coregistration of MRI, PET and SISCOM images into a single image, neuroimaging studies were interpreted by qualitative visual analysis and the results were compared with the location of the seizure onset zone determined by long-term video-EEG or, in patients with implanted electrodes, by invasive EEG monitoring. The overlay was determined visually. Data from neuroimaging studies were considered concordant if the findings pointed to the same brain region (e.g., parieto-occipital, posterior temporal, etc.).

We also compared the spatial relationships between the areas depicted by the different modalities to try to better define the role of each in the presurgical evaluation of drug-resistant epilepsies.

All patients provided written informed consent for all data to be used for research, and the ethics committees at our institutions approved the study protocol.

Results

Table 1 summarizes the main clinical characteristics of the 35 patients (29 adults/6 children; median age, 28 years (range 6–57 years); 19 females/16 males) included in the study.

Neuroimaging results

(1.1) *Structural MRI*: MRI findings were normal in 15 (43%) patients and showed a potential epileptogenic lesion in 20 (57%). The most frequent lesions were malformations of cortical development (Table 1).

(1.2) *^{18}F -FDG PET* studies showed a focal hypometabolism in 20 (57%) patients; ^{18}F FDG PET coregistered to MRI (PET/MRI) showed a focal hypometabolism in 32 (91%). PET/MRI was concordant with the ictal onset zone as determined by surface video EEG and invasive EEG in 32 (91%) patients. In the 15 patients with no lesions on structural MRI, a focal hypometabolism on PET/MRI was found in 12 (80%); thus, PET/MRI revealed a focal hypometabolism in 7 of these patients in whom PET alone showed no focal hypometabolism.

(1.3) *Ictal SPECT and SISCOM* were performed in 25 (73%) patients. Median time of injection of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO was 25.3 s from seizure onset (range 6–53 s). Median seizure duration was 49 s (range 8–120 s). SISCOM showed hyperperfusion concordant with the potential seizure onset zone (determined by surface or invasive video EEG) in 17 (68%) patients. SISCOM was inconclusive in 8 patients due either to late or postictal injection that showed only propagation activity or to technical artifacts that precluded correct image interpretation. Injection timing had no impact on the results, since there were no statistically significant differences between groups ($p=0.138$).

(1.4) *PET/MRI/SISCOM coregistration* was performed in 15 patients. Of the 25 patients in whom ictal SPECT was obtained, 10 were excluded: eight due to inconclusive SISCOM and two due to technical problems in 10 patients, the area of hyperperfusion on SISCOM overlapped with the hypermetabolic area on PET/MRI, and the maximum hyperperfusion was located within the hypometabolic area. In 2 patients, the area of hyperperfusion was located outside the hypometabolic area. In the three remaining patients, the area of hyperperfusion exceeded the limits of the hypometabolic area. Thus, in most cases, the area of maximum hyperperfusion in SISCOM was less extensive than the hypometabolic area on PET/MRI and was contained within it. SISCOM hyperperfusion extending beyond the hypometabolic area in PET was probably due to seizure propagation. In the 20 patients with a potential epileptogenic lesion on structural MRI, the lesion was always located within the PET/MRI hypometabolic area, and the SISCOM area of hyperperfusion was usually in the periphery of the lesion (Fig. 1).

Table 1 Clinical, neuroimaging and surgical results of all patients.

Patient	Age	Sex	Video EEG	Structural MRI	PET/MRI	SISCOM (time to injection and seizure duration)	PET/MRI/SISCOM	Intracranial EEG	Surgery	Pathology	Follow up	Outcome
1	18	F	Left occipital	Left occipital malacia	Left occipital	Left occipital	Left occipital (overlap)	—	Occipital lobectomy	Gliosis and infarction	6 y	Ia
2	35	M	Lateral left temporal	Left temporal lateral dysplasia	Left temporal lateral	Not localizing	Not done	—	—	—	—	—
3	40	M	Bilateral fronto-temporal	Normal	Normal	Anterior right frontal	Not done	—	—	—	—	—
4	26	M	Right frontal	Superior right frontal dysplasia	Right frontal	Right frontal	Right frontal (overlap)	Right frontal	Superior right frontal resection	Cortical dysplasia	4y	Ia
5	34	F	Right fronto-temporal	Normal	Right temporo-parietal	Right insular and temporal	Not done	Right posterior temporal	Posterior temporo-parietal resection	Cortical dysplasia	4-5y	Ia
6	22	M	Right centro-parietal	Normal	Right centro-parietal	Right centro-parietal	Right centro-parietal (overlap)	—	—	—	—	—
7	33	F	Right temporo-occipital	Right temporal posterior cavernoma	Right posterior temporal	Right posterior temporal	Right posterior temporal (overlap)	—	Extended Lesioneectomy	Glioneural hamartoma	4y	III
8	30	F	Left fronto-central	Left superior dysplasia	Left antero-superior frontal	Left antero-superior frontal	Left antero-superior frontal (overlap)	Left antero-superior frontal	Left anterior frontal lobectomy	Cortical dysplasia	3.5y	Ia
9	31	M	Left frontal	Normal	Left frontal	Not localizing	Not done	Left frontal	Left frontal lobectomy	Cortical dysplasia	5.5 y	II
10	17	M	Left frontal	Normal	Left fronto-temporal	Right temporal	Not localizing	—	—	—	—	—
11	51	M	Right posterior temporal	Left fronto-temporal	Left temporal	Right temporal	Not localizing	—	—	—	—	—
12	24	F	Right parieto-occipital	neocortical gliosis Right occipital atrophy	Right occipital, right temporal, left peri-rolandic	Right temporal	Not done	Right occipital	Right occipital lobectomy	Cortical dysplasia Ia	2 y	—
13	26	F	Right centro-frontal	Normal	Right centro-frontal	Right centro-frontal	Right centro-frontal (overlap)	—	—	—	—	—
14	28	F	Left parietal	Left fronto-parietal malacia	Left centro-frontal	Left fronto-parietal	Left fronto-parietal (overlap)	Left fronto-parietal	Lobectomy with posterior hemisferectomy*	Gliosis and infarct	5y	Ia
15	38	F	Left occipital	Left occipital malacia	Left occipital	Left occipital	Left occipital (overlap)	—	Occipital lobectomy	Gliosis and infarct	5 y	Ia
16	39	M	Left fronto-central	Left superior frontal dysplasia	Left frontal	Not done	Not done	—	—	—	—	—
17	28	F	Left parieto-occipital	Left temporo-parietal dysplasia	Extensive left hemisphere	Not done	Not done	—	—	—	—	—
18	26	F	Right fronto-central	Normal	Normal	Normal	Not done	—	Not done	—	—	—
19	26	M	Right hemisphere maximum temporal	Normal	Right frontal	Right frontal	Right frontal (overlap)	Right frontal	Right frontal lobectomy	Cortical dysplasia	5 y	IV

20	28	M	Right fronto-temporal	Normal	Right frontal	Right frontal (NA)	Right frontal (overlap with extension out of hypometabolism) Not done	-VNS	-	III
21	48	M	Bilateral frontal	Normal	Right frontal	Not localizing	Not done	-	-	-
22	37	M	Left temporal	Left MTS	Left antero-lateral temporal	Left antero-temporal	Left antero-lateral temporal (overlap)	Left antero-mesial temporal resection	Hippocampal sclerosis	4 y
23	30	F	Not localizing	Normal	Right fronto-central	Right fronto-central	Right fronto-central (overlap with extension out of metabolism) Not done	Left cingulate gyrus	Cortical dysplasia	5 y
24	23	F	Right lateral temporal	Right posterior temporal dysplasia	Right temporal lateral	Right temporal	Not done	Right posterior temporal resection	Cortical dysplasia	4.5 y
25		M	Right temporal	Right MTS	Right temporal and lateral	Not done	Not done	Right antero-mesial temporal resection	Hippocampal sclerosis	3.5 y
26	33	F	Diffuse maximum frontal	Normal	Bilateral frontal	Bilateral frontal	Overlap with extension out of metabolism Normal	-	-	-
27	29	F	Right frontal	Right MTS and fronto-temp- parietal dysplasia	Right temporo-parietal	Normal	Normal	-	-	-
28	37	M	Left fronto-temporal	Normal	Left temporal	Not done	Not done	Right parietal lobectomy	Cortical dysplasia	6 y
29	7	F	Multifocal	Normal	Right temporo-parietal and right frontal	Not done	Not done	-	-	-
30	18	M	Right fronto-temporal	Right temporal tumor	Anterior right temporal	Not done	Not done	Right antero-mesial temporal resection	Benign glioneuronal tumor	4.5 y
31	6	F	Left parieto-occipital	Left parieto-occipital	Left temporo-occipital and left mesial temporal	Not done	Not done	-	-	-
32	9	F	Right frontal	Right frontal dysplasia	Right frontal	Not done	Not done	Anterior right frontal lobectomy	Cortical dysplasia	3.5 y
33	15	F	Bilateral temporal	Normal	Right temporo-parietal	Not done	Not done	Right temp-parietal resection	Cortical dysplasia	4 y
34	20	M	Right fronto-central	Right fronto-central	Right fronto-central	Cingulum, right posterior frontal, perioralidic	Not done	-	-	-
35	9	M	Left temporal	Left MTS + temporal anterior dysplasia	Left temporal	Not done	Not done	Left antero-mesial temporal resection	HS + cortical dysplasia	4 y

In this patient a parietal lobectomy was performed, but the patient did not improve, so in a second time the patient underwent functional hemispherectomy.
NA: data not available.

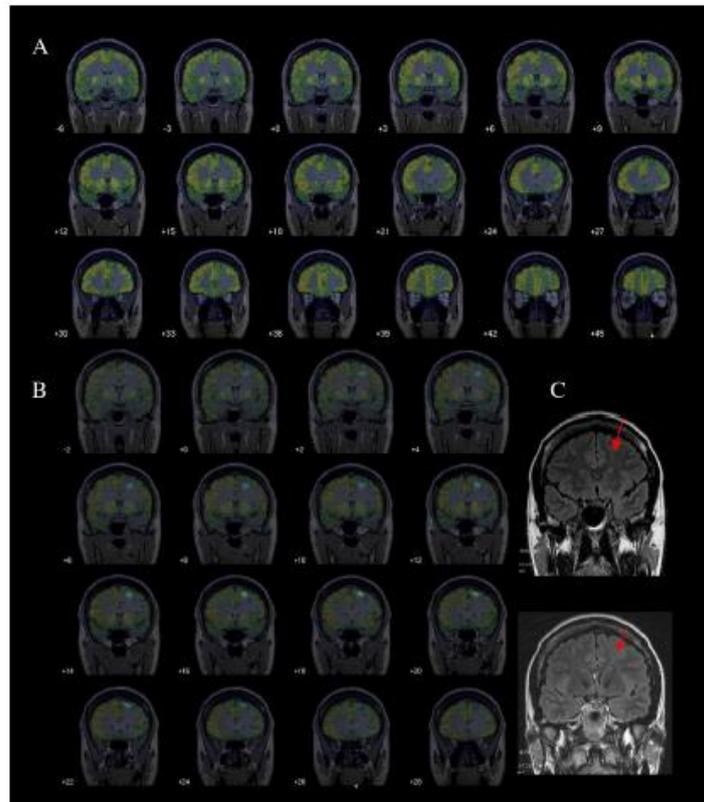


Figure 1 Multimodal neuroimaging study in a patient with refractory epilepsy. A 33-year-old woman with refractory left frontal epilepsy. She had dialeptic and right motor seizures with secondary generalization. (A) PET/MRI coregistration showed an extensive left frontal hypometabolism, maximal in the anterior region. (B) PET/MRI/SISCOM coregistration showed a concordant hyperperfusion that was more localized than the PET hypometabolism. (C) Coronal FLAIR MRI showed a subtle hyperintensity in the left frontal lobe, suggestive of cortical dysplasia (red arrows); the SISCOM hyperperfusion was located in the periphery of the lesion. This patient underwent invasive EEG and subsequent anterior frontal lobe resection. (For interpretation of the references to color in this text, the reader is referred to the web version of the article.)

Surgical results

Of the 35 patients, 19 (54%) underwent epilepsy surgery; 16 (80%) of these had extratemporal epilepsy.

In 8 patients, epilepsy surgery was performed without invasive monitoring. In all eight, MRI showed a lesion and PET/MRI coregistration was concordant with the seizure onset zone as shown by surface EEG. After at least 3 years' follow-up, seven (87%) of these patients are classified as Engel I (Table 1). One of these 7 patients had extensive cerebral malaria in one hemisphere and underwent a parietal lobectomy, but seizures persisted; later, a functional hemispherectomy was performed and the patient became seizure-free. In the patient who still has seizures,

preoperative MRI showed a temporal posterior hamartoma and surface EEG, PET/MRI, and PET/MRI/SISCOM pointed to this region as the EZ. However, postoperative MRI revealed previously undetected mesial temporal sclerosis, probably reflecting dual pathology.

PET/MRI/SISCOM coregistration was performed in five of these 8 patients and was concordant with the seizure onset zone in surface EEG in four (62.5%). In all 5 patients, the hyperperfusion area on SISCOM exceeded the limits of the MRI lesion and was located in the periphery of the lesion (Fig. 2). In 3 patients the areas of hyperperfusion and hypometabolism overlapped. In the 2 patients with persistent seizures after surgery, the area of hyperperfusion was more extensive than the area of hypometabolism (Fig. 1).

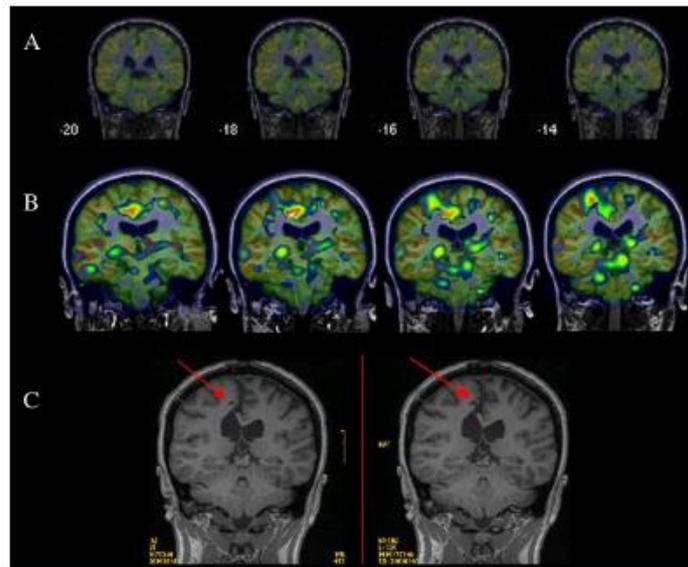


Figure 2 Multimodal neuroimaging study in a patient with refractory epilepsy. A 32-year-old woman with refractory epilepsy since childhood. She had hypermotor seizures every night. Findings at 3T MRI were normal. No area of hypometabolism was evident on PET images, but PET/MRI coregistration revealed a hypometabolism in the right mesial frontal region by comparing the image with the contralateral region (A, arrows). PET/MRI/SISCOM coregistration demonstrated a focal hyperperfusion in the same area but exceeding the limits of hypometabolism (B). Invasive EEG studies localized the seizure onset zone in the same area, so a limited resection was performed (C)

In the 11 patients who underwent invasive EEG monitoring with subdural electrodes before surgery, PET/MRI coregistration was concordant with the seizure onset zone defined by invasive EEG. Further analysis of the spatial relationship between the area of hypometabolism and EEG data showed that 2 patients had a focal onset of seizures on subdural mapping (only three and four contacts, respectively) in the area of the EZ as determined by PET/MRI. In another 2 patients, invasive EEG showed a very extensive seizure onset zone and PET/MRI coregistration showed a very extensive hypometabolism. In another 2 patients, the seizure onset zone on invasive EEG was more focal than the hypometabolic area on PET/MRI. In the remaining 5 patients, the seizure onset zone on invasive EEG was more extensive than the hypometabolic area on PET/MRI.

PET/MRI/SISCOM coregistration was obtained in four of the 11 patients that underwent invasive EEG; the EZ determined by coregistration was concordant with the seizure onset zone defined by intracranial EEG in three (75%). However, the overlapping was very precise (i.e., all techniques showed pointed to the same area) in only one, whereas in the other two, the EZ defined by invasive EEG was more extensive than that defined by PET/MRI/SISCOM, although the area of maximum hyperperfusion was inside the hypometabolic area.

After a mean follow-up of 4 years (range 3–6 years), six (55%) of these 11 patients are classified as Engel I.

Overall, 13 (68%) of the 19 patients who underwent epilepsy surgery are classified as Engel I after at least 3 years' follow-up.

Discussion

In this study we report our initial experience with PET/MRI and PET/MRI/SISCOM coregistration in the presurgical evaluation of patients with refractory epilepsy. In our series, structural MRI at 3T interpreted by an expert neuroradiologist showed a lesion in 57% of cases. This proportion is smaller than usually reported in patients with drug-resistant epilepsy (von Oertzen et al., 2002; Bien et al., 2009). In our series, there is likely a selection bias toward cases without lesions on structural MRI, because PET is performed more frequently in this group of patients as well as in those with extratemporal epilepsy.

A multimodal approach including MRI/PET coregistration has been used in other diseases, especially in oncology. MRI/PET coregistration can be done in two ways. The first, consisting of simultaneous acquisition of MRI and PET images with a combined scanner, has been used mainly in oncology. This approach seems technically possible (Pichler et al., 2008; Schemmer et al., 2008; Quick et al., 2013), and some publications have found no differences between PET/CT and whole-body PET/MRI in detecting lesions (Al-Nabhan

et al., 2014; Eiber et al., 2014). In neurology, the results obtained on a combined PET/MRI scanner showed excellent concordance with those obtained on PET/CT in a study of 10 patients with intracranial masses, and the authors concluded that quality hybrid PET/MRI image acquisition was feasible (Boss et al., 2010). In the second approach to PET/MRI, images are acquired separately on different scanners and are later coregistered with computer software. To our knowledge, this is the only approach that has been used in the evaluation of epilepsy surgery (Chandra et al., 2006; Salamon et al., 2008; Chassoux et al., 2010; Perissinoti Am Setoain et al., 2014). It would be interesting to see whether simultaneous acquisition of PET/MRI on a hybrid scanner could improve the detection of subtle lesions.

In the 15 patients without a lesion on MRI, PET/MRI coregistration showed a focal hypometabolism in 7 patients in whom PET alone did not, thus increasing the sensitivity of PET. In two of these 7 patients, who would have not been considered for surgery on the basis of the findings on PET alone, PET/MRI made it possible to establish a hypothesis about the location of EZ and to guide the placement of invasive electrodes and subsequent resection.

To our knowledge, this is the first report on a series of patients studied with PET/MRI/SISCOM coregistration. Although this technique was not used in all patients, it provided very interesting findings. First, PET/MRI and PET/MRI/SISCOM were concordant in most patients, reinforcing the value of these techniques in localizing the potential EZ. Second, we found that when the area of hyperperfusion on SISCOM was inside the hypometabolic area on PET/MRI, the likelihood of a favorable surgical outcome was very high, but when the area of hyperperfusion on SISCOM exceeded the hypometabolic area on PET/MRI or the findings on the two techniques were discordant, the patient was less likely to be seizure-free after surgery. Thus, PET/MRI/SISCOM coregistration could contribute to delineating the extension of the potential EZ more precisely. Moreover, when we compared the findings of the coregistration techniques with those of invasive EEG (the gold standard to define the seizure onset zone), we found that in most cases, PET/MRI and/or PET/MRI/SISCOM were more focal or the same size as the seizure onset zone on invasive EEG. Given the good surgical results and considering that most patients in our series had extratemporal epilepsy, PET/MRI seems very sensitive in localizing the potential EZ and PET/MRI/SISCOM can be useful for confirming the location of the EZ and delineating its limits more precisely.

This multimodal approach with PET/MRI and PET/MRI/SISCOM coregistration has another advantage: it provides internal validity between the different techniques used to evaluate the location of the potential EZ, so that when the findings are concordant, our certainty about location of EZ increases.

Several studies have analyzed the value of PET and SISCOM examinations (Hess, 2009; Hwang et al., 2001; Spencer, 1994; Theodore et al., 1997; Won et al., 1999), with variable results. A recent study comparing interictal PET and ictal subtraction SPECT with data from intracranial EEG monitoring (Desai et al., 2013) found that the two imaging techniques provided important and complementary information, although ictal SPECT appeared to be more sensitive. To our knowledge, however, no studies have

analyzed the spatial relationships between the areas delineated by the two techniques.

Our results are concordant with previous reports in this field. Salamon et al. found that PET/MRI coregistration improved the noninvasive detection of cortical dysplasia and that it was especially useful in patients with normal MRI, as in our study; these authors also found that this approach enabled them to obtain better surgical results (82% freedom from seizure) while obviating some invasive tests. However, these authors did not specify whether patients who underwent intracranial monitoring had a lesion on MRI. Another recent study (Chassoux et al., 2010) reported that PET/MRI coregistration yielded an 86% positive predictive value for freedom from seizure in a series of Taylor-type focal cortical dysplasias (TTFCD) in which no lesion was visible on MRI; PET/MRI coregistration contributed to the identification of TTFCD in 95% of cases. Our results also suggest that PET/MRI coregistration can more precisely delineate the localization and extension of the area of hypometabolism on PET.

Our study has some limitations. Our series is relatively small, all patients were studied at a single center, not all patients underwent all the presurgical tests, and not all underwent surgery. However, as we intended, our study reflects daily clinical practice.

In our opinion, based on our results, the main use of coregistration is to improve the anatomical definition of PET. Moreover, a second look at the MRI findings based on PET and/or SISCOM findings can improve sensitivity. Finally, correlating the findings on all the tests can strengthen the hypothesis about the location of the EZ.

Conclusions

In view of our results, PET/MRI and PET/MRI/SISCOM coregistration are useful and improve the results of PET or MRI alone. Coregistration helps in the localization and delineation of the potential EZ and can therefore be used to plan invasive EEG studies more precisely, especially in patients without lesions on MRI.

Fundings

This study was supported by Fondo de Investigación Sanitaria PI 080122 (Spain) and by Premio Extraordinario Fin de Residencia "Emili Letang" del Hospital Clínic de Barcelona (Spain).

Disclosure of conflicts of interest

None of the authors has any conflict of interest to disclose.

Acknowledgement

None.

References

- Al-Nabhani, K.Z., Syed, R., Michopoulou, S., Alkalbani, J., et al., 2014. Qualitative and quantitative comparison of PET/CT and PET/MR imaging in clinical practice. *J. Nucl. Med.* 55, 88–94.

- Berg, A.T., Vickrey, B.G., Langfitt, J.T., et al., 2003. The multicenter study of epilepsy surgery: recruitment and selection for surgery. *Epilepsia* 44, 1425–1433.
- Bien, C.G., Szinay, M., Wagner, S., Clusmann, H., Becker, A.J., Urbach, H., 2009. Characteristics and surgical outcomes of patients with refractory magnetic resonance imaging-negative epilepsies. *Arch. Neurol.* 66, 1491–1499.
- Boss, A., Bisdas, S., Kolb, A., Hofman, M., Ernemann, U., et al., 2010. Hybrid PET/MRI of intracranial masses: initial experiences and comparison to PET/CT. *J. Nucl. Med.* 51, 1198–1205.
- Carreño, M., Lüders, H., 2008. General principles of presurgical evaluation. In: Lüders, H.O. (Ed.), *Textbook of Epilepsy Surgery*. Infoma Healthcare, London, pp. 409–422.
- Chandra, P., Salamon, N., Huang, J., et al., 2006. FDG-PET/MRI coregistration and diffusion-tensor imaging distinguish epileptogenic tubers and cortex in patients with Tuberous Sclerosis Complex: a preliminary report. *Epilepsia* 47, 1543–1549.
- Chassoux, F., Rodrigo, S., Semah, F., et al., 2010. FDG-PET improves surgical outcome in negative MRI Taylor-type focal cortical dysplasias. *Neurology* 75, 2168–2175.
- Desai, A., Bekelis, K., Thadani, V.M., Roberts, D.W., Jobst, B.C., Duhaime, A.C., Gilbert, K., Darcey, T.M., Studholme, C., Siegel, A., 2013. Interictal PET and subtraction SPECT: sensitivity in the detection of seizure foci in patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia* 54, 341–350.
- Duncan, J.S., 2009. The current status of neuroimaging for epilepsy. *Curr. Opin. Neurol.* 22, 179–184.
- Eiber, M., Takei, T., Souvatzoglou, M., Mayerhoefer, M.E., et al., 2014. Performance of whole-body integrated ¹⁸F-FDG PET/MR in comparison to PET/CT for evaluation of malignant bone lesions. *J. Nucl. Med.* 55, 191–197.
- Heiss, W.D., 2009. The potential of PET/MR for brain imaging. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 36, S105–S112.
- Hwang, S.I., Kim, J.H., Park, S.W., Han, M.H., Yu, I.K., Lee, S.H., Lee, D.S., Lee, S.K., Chung, C.K., Chang, K.H., 2001. Comparative analysis of MR imaging, positron emission tomography, and ictal single-photon emission CT in patients with neocortical epilepsy. *Am. J. Neuroradiol.* 22, 937–946.
- Kurian, M., Spinelli, L., Delavelle, J., et al., 2007. Multimodality imaging for focus localization in pediatric pharmacoresistant epilepsy. *Epileptic Disord.* 9, 20–31.
- Kwan, P., Brodie, M.J., 2001. Early identification of refractory epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 342 (February 5), 314–319.
- Lee, K., Salamon, N., 2009. FDG-PET and MR imaging coregistration for presurgical evaluation of medically refractory epilepsy. *Am. J. Neuroradiol.* 30, 1811–1816.
- Lüders, H., Nair, D.G., Widdesh-Walsh, P., Bingaman, W., 2008. The epileptogenic zone: general principles. *Epileptic Disord.* 8, 1–9.
- Mauguière, F., Rytlin, P., 2006. The role of PET in presurgical assessment of partial epilepsies. *Epileptic Disord.* 6, 193–202.
- Murphy, M., O'Brien, T.J., Morris, K., Cook, M., 2004. Multimodality image-guided surgery for the treatment of medically refractory epilepsy. *J. Neurosurg.* 100, 452–462.
- O'Brien, T.J., So, E.L., Mullan, B.P., et al., 1998. Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus. *Neurology* 50 (2), 445–454.
- O'Brien, T.J., So, E.L., Mullan, B.P., et al., 2000. Subtraction perictal SPECT is predictive of extratemporal epilepsy surgical outcome. *Neurology* 55 (11), 1668–1677.
- Perissinoti Am Setoain, X., Aparicio, J., Rubi, S., Fuster, B.M., et al., 2014. Clinical role of subtraction ictal SPECT coregistered to MR imaging and ¹⁸F-FDG Pet in pediatric epilepsy. *J. Nucl. Med.* 55, 1099–1105.
- Pichler, B.J., Judenhofer, M.S., Pfannenberger, C., 2008. Multimodal imaging approaches: PET/CT and PET/MRI. *Handbook Exp. Pharmacol.* 185, 109–132.
- Quick, H.H., von Gall, C., Zeilinger, M., Wiesmüller, M., Braun, H., Ziegler, S., et al., 2013. Integrated whole body PET/MR hybrid imaging: clinical experience. *Invest. Radiol.* 48, 280–289.
- Salamon, N., Kung, J., Shaw, S.J., et al., 2008. FDG-PET coregistration improves detection of cortical dysplasia in patients with epilepsy. *Neurology* 71, 1594–1601.
- Schemmer, H.P., Pichler, B.J., Schmand, M., et al., 2008. Simultaneous MR/PET imaging of the human brain: feasibility study. *Radiology* 248 (3), 1028–1035.
- Seo, J.H., Holland, K., Rose, D., et al., 2011. Multimodality imaging in the surgical treatment of children with nonlesional epilepsy. *Neurology* 76, 41–48.
- Spencer, S.S., 1994. The relative contributions of MRI, SPECT, and PET imaging in epilepsy. *Epilepsia* 35, 572–589.
- Theodore, W.H., Sato, S., Kuff, C.V., Gaillard, W.D., Kelley, K., 1997. FDG-positron emission computed tomography and invasive EEG: seizure focus detection and surgical outcome. *Epilepsia* 38, 81–86.
- van Paesschen, W.V., Dupont, P., Sanaert, S., Goffin, K., van Laere, K., 2007. The use of SPECT and PET in routine clinical practice in epilepsy. *Curr. Opin. Neurol.* 20, 194–202.
- von Oertzen, J., Urbach, H., Jungbluth, S., et al., 2002. Standard MRI is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 73, 643–647.
- Wiebe, S., Blume, W.T., Girvin, J.P., Eliasziw, M., Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group, 2001. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 345 (5), 311–318.
- Won, H.J., Chang, K.H., Cheon, J.E., Kim, H.D., Lee, D.S., Han, M.H., Kim, I.O., Lee, S.K., Chung, C.K., 1999. Comparison of MR imaging with PET and ictal SPECT in 118 patients with intractable epilepsy. *Am. J. Neuroradiol.* 20, 593–599.
- Wu, J.Y., Salamon, N., Kirsch, H.E., et al., 2010. Noninvasive testing, early surgery, and seizure freedom in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 74, 392–398.

4. 2. ESTUDIO 2

FULL-LENGTH ORIGINAL RESEARCH

Functional neuroimaging in startle epilepsy: Involvement of a mesial frontoparietal network

*†Santiago Fernández, ‡Antonio Donaire, *Iratxe Maestro, §Eulalia Seres, ‡Xavier Setoain, ‡Nuria Bargalló, *Jordi Rumià, §Teresa Boget, §Carles Falcón, and ‡Mar Carreño

*Epilepsy Unit, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain; †Neurology Unit, Medical Division, Hospital Plató, Barcelona, Spain; ‡Epilepsy Unit and Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain; and §Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain

SUMMARY

Purpose: Startle epilepsy is a rare form of epilepsy with seizures triggered by unexpected stimuli. Previous studies have suggested the participation of several brain regions, such as the supplementary motor area (SMA) or the mesial aspect of the frontal and parietal lobes in the generation of startle epilepsy. However, how these brain regions interact with each other during seizures remains largely unknown. The aim of this study was to get insight into brain structures involved in startle-induced seizures using an approach with functional neuroimaging.

Methods: Four patients with startle epilepsy secondary to unexpected sounds were studied. All of them underwent a presurgical evaluation including ictal–single-emission computed tomography/subtraction ictal SPECT coregistered to MRI (magnetic resonance imaging) (SPECT/SISCOM). We searched for areas with ictal changes of perfusion higher than two standard deviations (2 SD) above the reference. In one patient, a fluorodeoxyglucose–positron emission tomography (FDG-PET) and an ictal electroencephalography–functional MRI (EEG-fMRI) were also performed. In this patient, the results of FDG-

PET and sequential analysis of EEG-fMRI were compared to SISCOM.

Key Findings: All the patients had their typical startle-induced seizures, consistent with bilateral asymmetric tonic seizures. Ictal-EEG pattern was located over the mesial centroparietal region in all of them. In three of four patients, a significant hyperperfusion over the mesial frontocentral region was seen, involving the SMA, the perirolandic region, and the precuneus. In one patient, who had a congenital bilateral perisylvian polymicrogyria, it was located over the lateral perirolandic region. 18F-FDG-PET results in the patient in whom it was done, were concordant with SISCOM findings. Ictal EEG-fMRI showed an initial activation located over the precuneus, SMA, cingulate gyrus, and the precentral/perirolandic area.

Significance: By using a functional neuroimaging approach we have found that startle-induced seizures could be generated by the interaction of a frontoparietal network located over the mesial surface of the brain.

KEY WORDS: Startle epilepsy, Supplementary motor area, SISCOM, Fluorodeoxyglucose positron emission tomography, Electroencephalography–functional magnetic imaging.

Startle epilepsy is a relatively rare form of epilepsy in which seizures are triggered by unexpected stimuli, generally a sudden noise, somatosensory, or visual stimuli. It was first described by Alajouanine & Gastaut (1955), and included as an epileptic syndrome in the last classification of the International League Against Epilepsy (ILAE) (Engel, 2001). In most cases, patients with startle epilepsy have large lesions involving one hemisphere (perinatal hypoxic injury, postinflammatory changes, large dysplastic

lesions, and so on), but it can occur in several epileptic disorders, such as Lennox-Gastaut syndrome, Down syndrome, and focal cortical dysplasias (Aguglia et al., 1984; Sáenz-Lope et al., 1984; Manford et al., 1996; Rosenow & Lüders, 2000; Tibussek et al., 2006). Nevertheless, in a small proportion of patients with startle epilepsy the etiology remains unknown despite an exhaustive study. Usually the seizure semiology is characterized by axial tonic seizures, although other seizure types can occur (Yang et al., 2010). Typically, there is a latency, in the order of milliseconds, between the startle reaction and the beginning of the symptoms (ILAE, 1989). However, little is known about those cerebral structures involved in the generation of startle-induced seizures. Some studies and case reports using intracranial recordings and selective surgical resections have suggested the involvement of the SMA in the generation of

Accepted May 25, 2011; Early View publication XXXX XX, 20XX.
Address correspondence to Santiago Fernández, M.D., Neurology Unit, C/Plató 21, CP 08006, Barcelona, Spain. E-mail: santiago.fernandez@hospitalplato.com

Wiley Periodicals, Inc.
© 2011 International League Against Epilepsy

Table 1. Clinical data and results of the investigations in the four patients

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Age	36	40	21	27
Gender	M	M	F	F
Age at seizure onset	4 months	6 years	6 years	10 years
Risk factors for epilepsy	Perinatal stroke	Perinatal stroke	None	Left congenital hemiparesis
Seizure semiology	Right somatosensory aura, right hemibody jerking/bilateral axial tonic seizure	Right motor clonic movements/tonic bilateral seizure	Left hand somatosensory aura, followed by a left tonic seizure/tonic axial seizures	Electric sensation in the left arm and face, followed by a bilateral tonic seizure
Trigger stimuli	Sudden noises	Sudden noises	Touch and sudden noises	Sudden noises
Spontaneous seizures in addition to reflex seizures	Yes	Yes	Yes	Yes
Seizure frequency	Daily	Daily	One every 1–2 days	Daily
Neurologic examination	Right hemiparesis without hand function.	Right hemiparesis without hand function. Mild psychomotor retardation	Normal	Left hemiparesis with preserved hand function
Modified Rankin scale	3	3	2	3
Ictal EEG	Paroxysmal fast activity over the right centroparietal region	Paroxysmal fast activity over the left centro parietal region	Paroxysmal fast activity over the right centroparietal region	Theta rhythm pattern localized over the temporoparietal region
Structural MRI	Right hemispheric porencephalic lesion	Left hemispheric porencephalic lesion	Normal (3T scan)	Extensive cortical dysplasia in the right frontoparietal region
SISCOM	Right mesial frontoparietal hyperperfusion	Left mesial frontoparietal hyperperfusion	Right mesial frontoparietal hyperperfusion	Right mesial frontoparietal hyperperfusion and perirolandic region
PET/MRI	–	–	Right frontoparietal hypometabolism	–
EEG-fMRI	–	–	Right frontoparietal activation	–

the startle-induced seizures (Bancaud et al., 1968; Oguni et al., 1998; Serles et al., 1999; Nolan et al., 2005), but functional neuroimaging studies regarding the pathogenic mechanisms underlying startle epilepsy are scarce (García-Morales et al., 2009; Saeki et al., 2009). The aim of this study was to gain insight into those brain structures involved in startle-induced seizures, by using a functional neuroimaging approach, including ictal–single-photon emission computed tomography/subtraction ictal SPECT coregistered to magnetic resonance imaging (MRI) (SPECT/SISCOM), F18-fluorodeoxyglucose–positron emission computed tomography (FDG-PET), and simultaneous electroencephalography–functional MRI (EEG-fMRI) in four patients with startle epilepsy. The integration of several neuroimaging modalities, structural and functional

ones, could provide further understanding of the epileptic network involved in startle-induced seizures.

PATIENTS AND METHODS

We included four patients with drug-resistant startle-induced seizures. All patients underwent a comprehensive presurgical evaluation including long-term video-EEG monitoring, structural MRI (1.5T General Electric, Milwaukee, WI, U.S.A.; or 3T Siemens with an epilepsy protocol) and ictal-SPECT/SISCOM during one of their typical startle-induced seizures. To get an early radioisotope injection for the ictal-SPECT, seizures were intentionally elicited by suddenly dropping a tray on the floor. Ictal-SPECT scans were performed by injecting 740–1110 MBq of

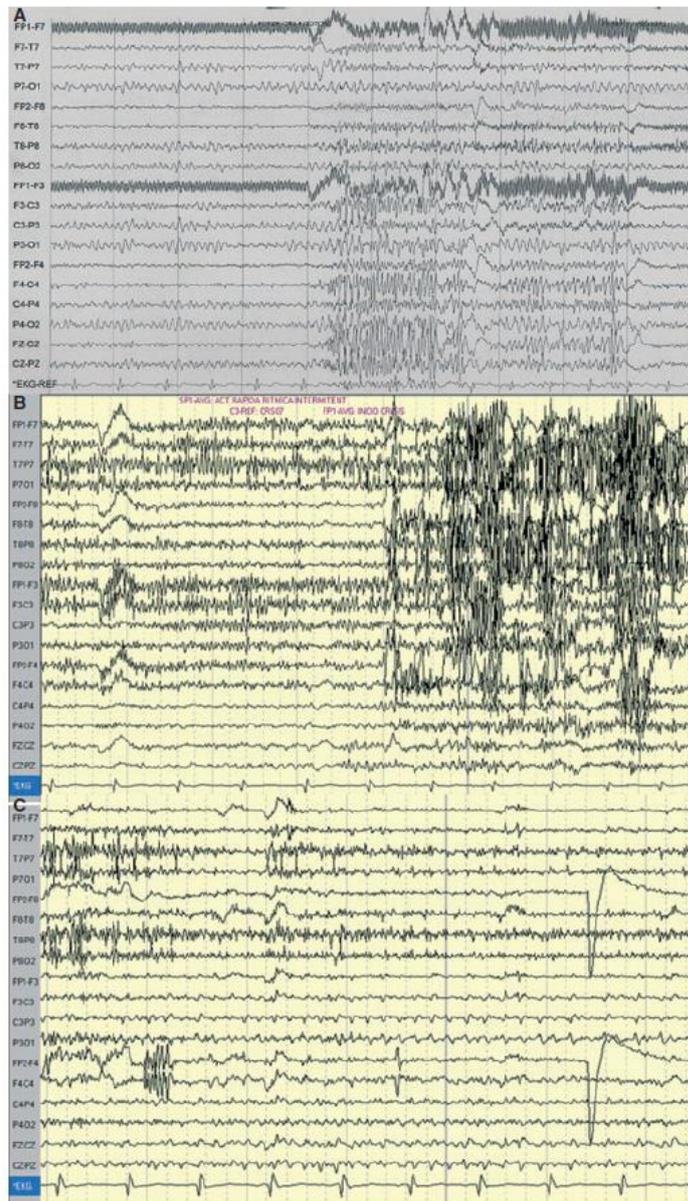


Figure 1.

(A) Ictal EEG page of Patient 3 in a bipolar montage showing a paroxysmal fast activity over the right frontocentral region. (B) Ictal EEG onset in a bipolar montage of a seizure of Patient 2, showing a paroxysmal fast activity over the left frontocentral region, obscured by the muscular artifact. (C) The same seizure that (B), a few seconds later, showing repetitive spiking over the same region. *Epilepsia* © ILAE

^{99m}Tc -HMPAO intravenously during a clinical seizure. Interictal-SPECTs were performed when the patient had been seizure free for at least 24 h. Images of ictal and interictal studies were acquired, within 2 h after radioisotope injection, using a dual-head gamma camera equipped with high-resolution parallel-hole collimators (ECAM; Siemens, Erlangen, Germany), following an identical protocol. In order to obtain a SISCOM, a subtraction of interictal and ictal SPECT was performed. A perictal perfusion change higher than two standard deviations (2 SD) (above the basal) was considered significant and superimposed on the patient's MRI. An FDG-PET and an ictal EEG-fMRI study were performed in Patient 3. Coregistration between FDG-PET, ictal-SPECT/SISCOM, and structural MRI was performed using statistical parametric mapping (SPM2). Ictal and interictal blood oxygen level dependent (BOLD) signal changes were sequentially analyzed using SPM2 running on

MATLAB (MathWorks, Natick, MA, U.S.A.) (Donaire et al., 2009).

RESULTS

During long-term video-EEG evaluation, all the patients had seizures induced by sudden noise, which were clinically similar to their typical seizures. In addition, Patient 3 also had seizures induced by somatosensory stimulation on the left foot. Semiologically, all the startle-induced seizures were invariably characterized by a bilateral asymmetric tonic posturing. In all them there was a small time-lag, less than a second, between the sudden unexpected noise and the beginning of the tonic posturing. The ictal EEG seizure pattern was located in the centroparietal region in all patients (see Table 1; Fig. 1). Most of the patients showed extensive uni- or bihemispheric structural

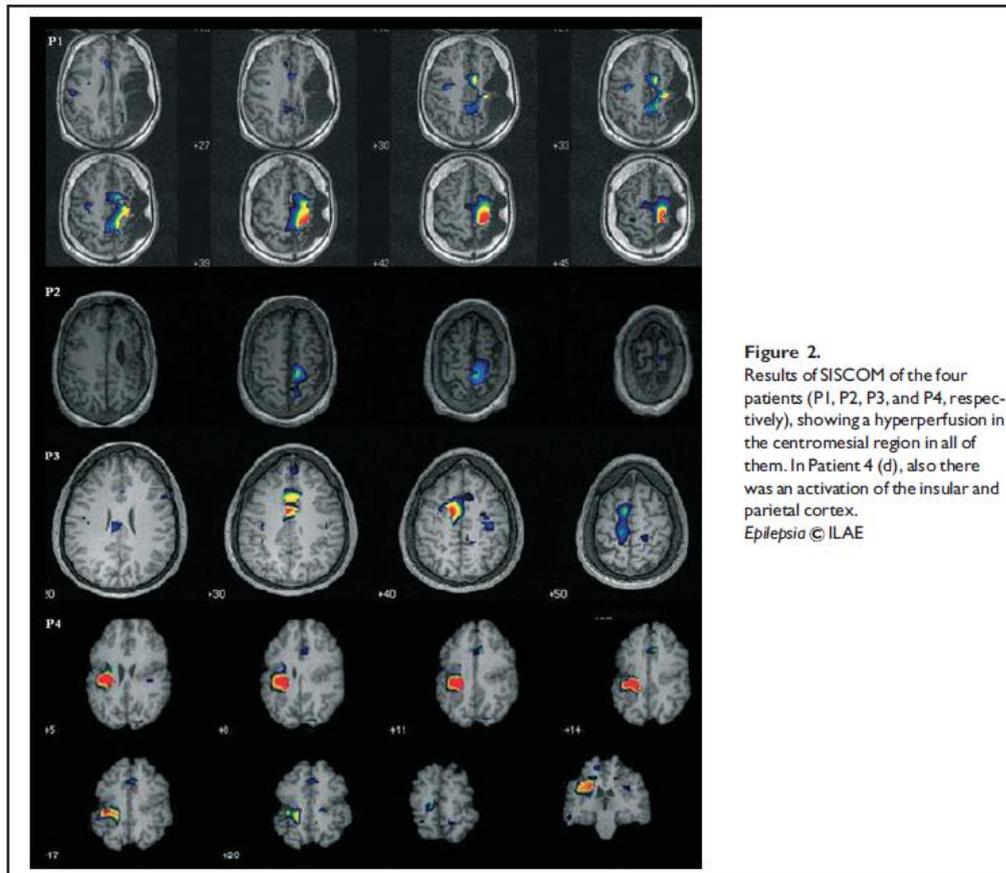
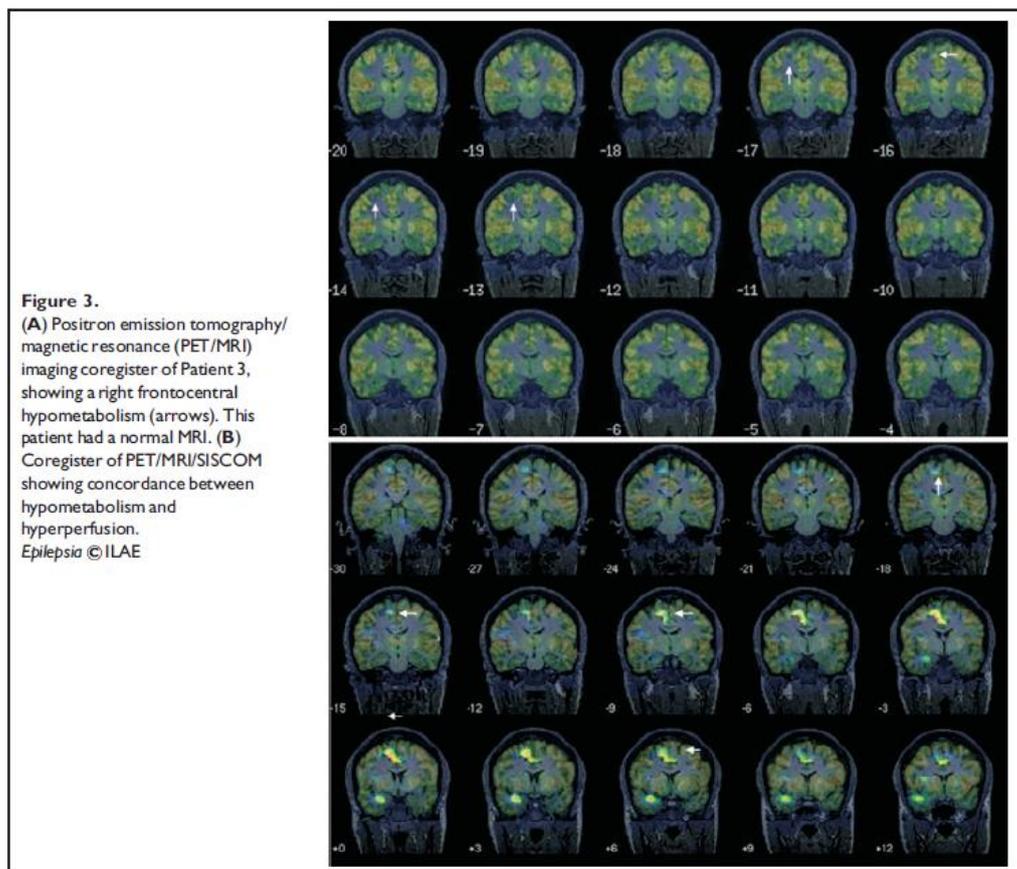


Figure 2. Results of SISCOM of the four patients (P1, P2, P3, and P4, respectively), showing a hyperperfusion in the centromesial region in all of them. In Patient 4 (d), also there was an activation of the insular and parietal cortex.
Epilepsia © ILAE



lesions on MRI. However, a 3T MRI in Patient 3 did not show any abnormalities. MRI findings for each patient are summarized in Table 1.

SPECT-ictal/SISCOM findings

Radioisotope injection was performed 7 s after EEG seizure onset in two patients, 6 s in one and 20 s in Patient 4, the one with the bilateral perisylvian polymicrogyria.

SISCOM showed a significant and well-localized hyperperfusion over the medial frontoparietal cortex, in a location consistent with the SMA, the primary motor and somatosensory cortex, and the precuneus in three of four patients. In Patient 3, SISCOM also showed a significant increase in perfusion over the ipsilateral mesial temporal region (Fig. 2).

In Patient 4, SISCOM showed a significant hyperperfusion over the right perirolandic frontoparietal region, within an extensive malformation of cortical development

(a congenital bilateral perisylvian polymicrogyria). In addition, an increase in perfusion the SMA was also noted (Fig. 2).

SPECT-ictal/FDG-PET/structural MRI registration

In Patient 3, whose structural MRI was normal, coregistration of several functional neuroimaging techniques was performed. After coregistration, the area of hyperperfusion depicted by SISCOM was also clearly concordant with the hypometabolic region by FDG-PET over the mesial frontoparietal region (Fig. 3).

Simultaneous EEG-fMRI: sequential analysis findings

In Patient 3, a subclinical EEG-seizure (with ictal EEG pattern similar to clinical seizures) and five runs of interictal epileptiform activity were registered during simultaneous EEG-fMRI scanning. Sequential analysis of the subclinical seizure showed an initial significant increase in BOLD sig-

studies (Campbell et al., 2007), cortical and subcortical structures, such as the precentral and temporal lobe, the thalamus, and the striatum, are involved in the pre-pulse inhibition phenomenon (PPI). On the other hand, it has been reported that the SR mechanisms contribute to the execution of voluntary motor acts (Valls-Solé et al., 2008), which require the interaction between the basal ganglia, the premotor area, and the SMA. Then, there could be some functional and/or anatomic connections between these areas (which seem to be involved in seizure generation in our patients) and the central nervous system structures involved in SR modulation.

Experimental studies in primates have shown that either the stimulation within a restricted zone in the precentral gyrus or the stimulation of the ventral intraparietal area evokes a defensive reaction to an impending impact or an unexpected touch (Graziano & Cooke, 2006). Electrical activation of these areas does not appear to evoke an SR, but this defensive reaction seems to be similar to those behaviors that typically follow the initial stereotyped SR, which is called the poststartle reaction. Then, the poststartle reaction might result from the central integration of sensory information carried by the stimulus into the frontoparietal areas. Hypothetically, we could speculate that the cerebral processing involved in the poststartle reaction, or the so-called orienting reaction, which has also been observed in humans (Valls-Solé et al., 2008), could be the trigger/responsible for the development of startle-induced seizures when these areas physiologically involved in the orienting reaction overlap with the epileptogenic zone. Therefore, when a critical mass of epileptogenic cortex is activated in response to a determined stimulus related to the SR (startle, sensory input, emotion), it could recruit and synchronize neuronal pools fast, resulting in an unexpected seizure (Ferlazzo et al., 2005; Palmini et al., 2005; Ozkara et al., 2006; D'Souza et al., 2007). That could also explain the delay observed between the initial SR and the generation of the startle-induced seizures that has invariably been observed in these seizure types.

Previous studies suggested that startle-induced seizures could be originated in the motor and premotor cortex (Chauvel et al., 1992), including the SMA; others that the seizures originated from SMA (Serles et al., 1999); and, recently, a functional neuroimaging study, using MEG and PET, has shown that startle-induced seizures could originate from the precuneus (Saeki et al., 2009). Based on our results, we believe that startle-induced seizures result from the interaction of all those regions—mainly from a parietofrontal network—that include the motor/premotor cortex, the precuneus, and the SMA. The fact that the seizure semiology was characterized by bilateral asymmetric tonic seizures and that SMA showed a significant increase in blood flow on every seizure, point out that SMA could be the symptomatic zone responsible for characteristic seizure semiology, as previously had been reported (Chauvel et al., 1992; Oguni

et al., 1998; García-Morales et al., 2009). However, the genuine epileptogenic region could be located in different parts of this complex network depending on the patient.

In conclusion, this study shows that the epileptic network involved in startle-induced seizures, based on functional neuroimaging studies, is not as restricted as was thought and extends further than expected, including the frontal motor/premotor cortex, the primary sensory cortex, and the SMA, leading to a frontoparietal epileptic network.

ACKNOWLEDGMENTS

This report was supported by Fondo de Investigación Sanitaria PI P10890278 (Spain) and by Premio Extraordinario Fin de Residencia "Emili Letang" del Hospital Clínic de Barcelona (Spain).

DISCLOSURE

None of the authors has any conflict of interest to disclose. We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

REFERENCES

- Aguglia U, Tinuper P, Gastaut H. (1984) Startle-induced epileptic seizures. *Epilepsia* 25:712–720.
- Alajouanine T, Gastaut H. (1955) La syncinésie-sursaut et l'épilepsie sursaut à déclenchement sensoriel ou sensitif inopiné. Les faits anatomocliniques (15 observations). *Rev Neurol* 93:29–41.
- Bancaud J, Talairach J, Bonis A. (1968) Physiopathogenesis of startle epilepsy (an epilepsy of the supplementary motor area). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 24:490.
- Campbell LE, Hughes M, Budd TW, Cooper G, Fulham WR, Karayanadis F, Hanlon MC, Stojanov W, Johnston P, Case V, Schall U. (2007) Primary and secondary neural networks of auditory prepulse inhibition: a functional magnetic resonance imaging study of sensorimotor gating of the human acoustic startle response. *Eur J Neurosci* 26:2327–2333.
- Chauvel P, Trottier S, Vignal JP, Bancaud J. (1992) Somatomotor seizures of frontal lobe origin. *Adv Neurol* 57:185–232.
- Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. (1989) Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30:389–399.
- D'Souza JW, O'Brien TJ, Murphy M, Trost NM, Cook MJ. (2007) Toothbrushing-induced epilepsy with structural lesions in the primary somatosensory area. *Neurology* 68:769–771.
- Donaire A, Bargallo N, Falcón C, Maestro I, Carreno M, Setoain J, Rumià J, Fernández S, Pintor L, Boget T. (2009) Identifying the structures involved in seizure generation using sequential analysis of ictal-fMRI data. *Neuroimage* 47:173–183.
- Engel J. (2001) A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 43:796–803.
- Ferlazzo E, Zifkin BG, Andermann E, Andermann F. (2005) Cortical triggers in generalized reflex seizures and epilepsies. *Brain* 128:700–710.
- García-Morales I, Maestú F, Pérez-Jiménez MA, Elices E, Ortiz T, Alvarez-Linera J, Gil-Nagel A. (2009) A clinical and magnetoencephalography study of MRI-negative startle-epilepsy. *Epilepsy Behav* 16:166–171.
- Graziano MSA, Cooke DF. (2006) Parieto-frontal interactions, personal space, and defensive behavior. *Neuropsychologia* 44:845–859.
- Kobayashi E, Hawco CS, Grova C, Dubeau F, Gotman J. (2006) Widespread and intense BOLD changes during brief focal electrographic seizures. *Neurology* 66:1049–1055.
- Laufs H, Hamandi K, Salek-Haddadi A, Kleinschmidt AK, Duncan JS, Lemieux L. (2007) Temporal lobe interictal epileptic discharges affect

- cerebral activity in "default mode" brain regions. *Hum Brain Mapp* 28:1023–1032.
- Manford MR, Fish DR, Shorvon SD. (1996) Startle provoked epileptic seizures: features in 19 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61: 151–156.
- Nolan M, Otsubo H, Iida K, Minassian BE. (2005) Startle-induced seizures with infantile hemiplegia; implication of the supplementary motor area. *Epileptic Disord* 7:49–52.
- Oguni H, Hayashi K, Usui N, Osawa M, Shimizu H. (1998) Startle epilepsy with infantile hemiplegia: report of two cases improved by surgery. *Epilepsia* 39:93–98.
- Ozkara C, Ozdemir S, Yilmaz A, Uzan M, Yeni N, Ozmen M. (2006) Orgasm-induced seizures: a study of six patients. *Epilepsia* 47:2193–2197.
- Palmini A, Halasz P, Scheffer IE, Takahashi Y, Jimenez AP, Dubeau F, Andermann F, Paglioli-Neto E, da Costa JC, Rosenow F, Fritsch B. (2005) Reflex seizures in patients with malformations of cortical development and refractory epilepsy. *Epilepsia* 46:1224–1234.
- Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. (2001) A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:676–682.
- Rosenow F, Lüders H. (2000) Startle-induced seizures. In Lüders H, Noachtar S (Eds) *Epileptic seizures: pathophysiology and clinical semiology*. Churchill Livingstone, New York, pp. 585–592.
- Saeki K, Saito Y, Sugai K, Nakagawa E, Komaki H, Sakuma H, Sasaki M, Kaneko Y. (2009) Startle epilepsy associated with gait-induced seizures: pathomechanism analysis using EEG, MEG and PET studies. *Epilepsia* 50:1274–1279.
- Sáenz-Lope E, Herranz FJ, Masdeu JC. (1984) Startle epilepsy: a clinical study. *Ann Neurol* 16:78–81.
- Serles W, Leutmezer F, Pataraja E, Olbrich A, Gröppel G, Czech T, Baumgartner C. (1999) A case of startle epilepsy and SSMA seizures documented with subdural recordings. *Epilepsia* 40:1031–1035.
- Tibussek D, Wohlrab G, Boltshauser E, Schmitt B. (2006) Proven startle-provoked epileptic seizures in childhood: semiologic and electrophysiologic variability. *Epilepsia* 47:1050–1058.
- Valls-Solé J, Kumru H, Kofler M. (2008) Interaction between startle and voluntary reactions in humans. *Exp Brain Res* 187:497–507.
- Yang Z, Liu X, Qin J, Zhang Y, Bao X, Wang S, Chang X. (2010) Clinical and electrophysiological characteristics of startle epilepsy in childhood. *Clinical Neurophysiology* 121:658–664.

5. DISCUSIÓN

En esta tesis doctoral se ha pretendido investigar la utilidad que la neuroimagen funcional multimodal puede tener en la epilepsia focal refractaria, tanto en lo que respecta a la evaluación prequirúrgica como para el estudio de las estructuras cerebrales involucradas en la generación de crisis epilépticas, y muy concretamente en las crisis por sobresalto.

Como se ha mencionado en la introducción, la epilepsia es una enfermedad frecuente, que afecta a muchos millones de personas. Un porcentaje no desdeñable de estos pacientes están afectados de una epilepsia refractaria a los fármacos, y este trastorno tiene un gran impacto negativo (elevada mortalidad, afectación de la calidad de vida, limitación para las actividades de la vida diaria, dificultades cognitivas, laborales, psiquiátricas y sociales, necesidad de tomar muchos fármacos, efectos secundarios de los mismos, estigma...) en estos pacientes. Por ello se hace tan necesaria la investigación para avanzar en el conocimiento de las estructuras corticales cerebrales generadoras de crisis epilépticas. Este conocimiento debe permitir mejorar la identificación de la ZE y de las redes neuronales que cooperan a la perpetuación de las crisis. El objetivo final es mejorar el pronóstico de los pacientes que vayan a ser operados de Cirugía de Epilepsia, en tres sentidos: que los pacientes puedan quedar libres de crisis, minimizando cualquier posible secuela neurológica postquirúrgica, y de la forma menos invasiva posible.

El campo de la neuroimagen, en constante evolución y avance, ofrece una buena oportunidad para tratar de llevar a cabo estos objetivos, y por ello se planteó esta tesis doctoral.

5.1. Neuroimagen funcional multimodal en la evaluación prequirúrgica

En el estudio 1 se investigó cómo el corregistro RM/PET y el corregistro RM/PET/SISCOM podrían ayudar en la localización de la ZE. Conocidas las fortalezas y limitaciones de cada técnica por separado, pensamos que la fusión de las mismas podría mejorar y añadir valor a cada una. El corregistro se realizó adquiriendo cada técnica por separado, y realizando después la fusión, mediante el software informático. Existen publicaciones en las que se utiliza el corregistro obtenido simultáneamente y que muestran una sensibilidad similar al menos a la del PET/TC (Pichler *et al.*, 2008;

Schemmer *et al.*; 2008; Boss *et al.*, 2010; Quick *et al.*, 2013; Al-Nabhani *et al.*, 2014). Sin embargo, no disponemos de esta tecnología en nuestro centro. Tampoco se ha utilizado el corregistro adquirido simultáneamente de PET/RM en epilepsia. Los trabajos publicados hasta el momento que han utilizado este corregistro lo han hecho como nosotros, adquiriendo por separado las imágenes y con el procesado posterior de las mismas (Chandra *et al.*, 2006; Salamon *et al.*, 2008; Chassoux *et al.*, 2010; Perissinoti *et al.*, 2014).

En este estudio encontramos algunos datos que conviene destacar: en un 43% de los pacientes no se observó ninguna lesión en la RM, a pesar de utilizar una RM de alto campo y ser interpretada por una experta neurorradióloga. Es muy interesante destacar que en 7 de estos pacientes sin una lesión potencialmente epileptogénica, el PET/RM logró identificar un hipometabolismo focal que el PET aislado no había mostrado. Por ello, pensamos que el corregistro PET/RM puede en algunos casos mejorar la sensibilidad del PET y de la RM, y así se pueden establecer hipótesis firmes de localización de la ZE, de cara a la implantación de electrodos invasivos. Estos hallazgos concuerdan con los datos publicados en la literatura: el corregistro PET/RM detecta más lesiones, establece hipótesis más exactas de localización de la ZE, mejora el pronóstico, permite a un número mayor de pacientes beneficiarse de la cirugía y disminuye el número de estudios invasivos.

Otro aspecto relevante es la utilización del corregistro PET/RM/SISCOM en una sola imagen. No hemos encontrado antecedentes en la literatura, pero nuestra experiencia ha sido muy positiva. Desgraciadamente, este corregistro no se pudo realizar a todos los pacientes incluidos en el estudio debido a dos motivos: o bien el SISCOM no mostró actividad, y entonces el corregistro carecía de sentido, o no se pudo obtener el SPECT ictal durante la evaluación. El radioisótopo no está disponible las 24 horas del día durante la monitorización, y si el paciente no tiene crisis en las horas en que está disponible, no se puede obtener el SPECT ictal. A pesar de estas limitaciones hemos obtenido información valiosa. Si bien encontramos estudios en la literatura que analizan la sensibilidad y especificidad del SPECT y del PET en la epilepsia, no abundan los trabajos que aborden las relaciones espaciales entre ambas técnicas. La obtención de una sola imagen con todas estas técnicas nos ha permitido profundizar en estas relaciones:

- 1) En la mayoría de los casos el área hipometabólica mostrada por el PET/RM fue más extensa que el área de hiperperfusión mostrada por el SISCOM, y el área de máxima hiperperfusión estuvo contenida dentro del área hipometabólica.
- 2) En los pacientes con lesión en la RM, ésta siempre estuvo situada dentro del área hipometabólica, y el área de hiperperfusión estuvo localizada generalmente en la periferia de la lesión.

Hubo 8 pacientes intervenidos sin necesidad de colocación de electrodos intracraneales. En estos pacientes se observó una alta concordancia entre los diversos corregramos y la zona de inicio ictal. Todos los pacientes presentaban una lesión en la RM y el 87% se clasificaron como Engel I tras al menos 3 años de seguimiento, lo cual representa un buen resultado (al fin y al cabo son epilepsias lesionales) si tenemos en cuenta que la gran mayoría de pacientes estaban afectados de una epilepsia extratemporal. También los pacientes intervenidos tras una monitorización invasiva obtuvieron buenos resultados quirúrgicos: un 55% quedó libre de crisis, un dato muy positivo si tenemos en cuenta que la mayoría de ellos no tenía lesión en la RM y presentaban una epilepsia extratemporal. En estos pacientes se obtuvo un alto índice de concordancia entre PET/RM y electrodos intracraneales, así como el corregramo PET/RM/SISCOM

En cuanto a las relaciones espaciales, conviene señalar que aquellos pacientes en los que la hiperperfusión excedió los límites del hipometabolismo continuaron teniendo crisis, lo cual concuerda con la literatura: el SISCOM tiene una alta sensibilidad para localizar la ZE (Desai *et al.*, 2013), pero nuestro estudio ha proporcionado información adicional: cuando el área de hiperperfusión mostrada por el SISCOM estaba contenida dentro de la zona hipometabólica mostrada por el corregramo PET/RM, la probabilidad de éxito de la cirugía fue mayor. De esta forma, los corregramos PET/RM y PET/RM/SISCOM ayudaron a mejorar la localización de la ZE. Incluso cuando se compararon estas técnicas de corregramo, tanto el PET/RM como PET/RM/SISCOM, con la monitorización VEEG invasiva, aquellas mostraron áreas iguales o más pequeñas de inicio de las crisis epilépticas.

Otra ventaja o valor añadido importante de realizar estos corregramos es el hecho de que al comparar y fusionar las diversas exploraciones entre sí, proporcionan validez interna

a los resultados de las mismas. La presencia de varias técnicas concordantes mejora la hipótesis sobre potencial localización de la ZE y por tanto los resultados quirúrgicos, como podemos deducir de los estudios publicados que realizan una evaluación prequirúrgica multimodal (Kurian *et al.*, 2007; Murphy *et al.*, 2004; Knowlton *et al.*, 2008; Chassoux *et al.*, 2011; Seo *et al.*, 2011).

Los resultados obtenidos en nuestro trabajo son similares a los pocos estudios publicados: en todos ellos, también en el nuestro, la fusión PET/RM mejora los resultados del PET aislado, permite localizar mayor número de lesiones y obtiene buenos resultados quirúrgicos. También en nuestro estudio el corregistro permite evaluar para cirugía pacientes que de entrada habrían quedado excluidos por no disponer de una hipótesis firme sobre la localización de la ZE.

No podemos comparar los resultados del corregistro PET/RM/SISCOM con otros estudios porque no hemos encontrado ninguno similar, pero nos parece una aproximación interesante, y que puede aportar información valiosa en estos pacientes en los que es difícil establecer con precisión la localización de la potencial ZE.

5.1.1 Limitaciones

Encontramos diversas limitaciones en este estudio. Se trata de una serie con un número de pacientes relativamente bajo (35), que puede afectar a los resultados. Sin embargo, si observamos el número de pacientes estudiados en trabajos similares, encontramos que, por ejemplo, Chassoux *et al.*, estudian 36 pacientes; Wu *et al.*, estudian 28 pacientes; Chandra *et al.*, estudian 15 pacientes, etc. Otras series aportan un mayor número, pero en general nuestra serie no difiere significativamente de otras series recientes.

Otra limitación es el hecho de que no en todos los pacientes pudo obtenerse un estudio completo, sobretodo el corregistro PET/RM/SISCOM, y no todos los pacientes fueron operados. Este hecho refleja la práctica clínica diaria en la que no siempre los pacientes tienen crisis durante la monitorización, o las tienen en momentos en los que no está disponible el radioisótopo para inyectar y obtener el SPECT ictal, o porque hay pacientes que declinan la intervención quirúrgica, etc. Los motivos por los que los pacientes de nuestra serie no fueron todos intervenidos fueron variados: en la mayoría

de los casos se consideró que no eran buenos candidatos a cirugía; algún paciente quedó sin crisis durante el seguimiento y en otros casos declinaron un estudio más invasivo o la misma cirugía, que en ocasiones llevó a la pérdida de seguimiento por provenir de otras regiones del país.

5.2. Neuroimagen funcional multimodal en la fisiopatología de la epilepsia por sobresalto

Los principales hallazgos de este segundo estudio son dos: en términos más generales, la capacidad de diversas técnicas de neuroimagen funcional como herramienta no invasiva para profundizar en el conocimiento la fisiopatología de la epilepsia como trastorno neurológico en el que están afectados redes y circuitos neuronales. En términos más concretos, cómo en la epilepsia por sobresalto está involucrada una compleja red neuronal parieto-frontal en la generación de este tipo de crisis epilépticas. Para identificar esta red se utilizó el SISCOM, el cual mostró en tres de ellos una hiperperfusión bien localizada en el córtex fronto-parietal mesial, el AMS, el *precuneus* y el córtex motor y sensitivo primario. En un paciente con una extensa malformación del desarrollo cortical se activó también el área perirolándica fronto-parietal. Esta extensa hiperperfusión podría ser debida a la propia extensión de la lesión, que origina una diferente disposición de la red respecto a los otros pacientes en los cuales no había lesión, o a un efecto de propagación de la crisis.

En un paciente se pudieron emplear también otras técnicas de correregistro como el PET/RM, el PET/RM/SISCOM y la RMf-EEG. El área de hiperperfusión mostrada por el SISCOM fue muy concordante con el área hipometabólica mostrada por el PET/RM. Y es que, como hemos visto en el estudio anterior, la utilización de la neuroimagen funcional multimodal en la evaluación prequirúrgica nos ofrece una gran oportunidad para estudio de las redes neuronales involucradas en la epilepsia, permitiendo visualizar en vivo y durante el transcurso de la crisis las estructuras cerebrales involucradas. El éxito de la cirugía, con el apoyo previo de la neuroimagen funcional, ayudará a confirmar que esas estructuras realmente son las que participan en la generación de las crisis. Durante el correregistro RMf-EEG se obtuvieron diversos brotes de descargas epileptiformes interictales, así como una crisis epiléptica subclínica (el patrón ictal fue similar al observado en la monitorización VEGG). Los resultados, analizados según el

método de análisis secuencia desarrollado por Donaire *et al.*, (2013), mostraron un aumento significativo de la señal BOLD sobre la región mesial fronto-parietal, que incluía el *precuneus*, el AMS, y la región perirolándica (esta paciente no tenía lesión en la RM estructural). Este aumento de la señal BOLD se propagó por la región prefrontal mesial, el giro cingulado, la región mesial temporal, el estriado ipsilateral y el tálamo, así como estructuras del tronco del encéfalo y el cerebelo contralateral. Todo este aumento de señal BOLD puede estar reflejando la extensión de la red epileptogénica. Simultáneamente a las activaciones, también se observaron deactivaciones, hecho que puede reflejar la disminución de la actividad neuronal en áreas funcionalmente conectadas con la zona epileptogénica. Dado que el *precuneus* es clave en la Red neuronal por defecto (DMN; default mode network; Raichle *et al.*, 2001), podríamos intuir que estas áreas cerebrales en las que se observó un decremento de la señal BOLD podrían formar parte de esta DMN siendo un efecto de la actividad neuronal en el estado basal cerebral sobre el proceso de generación de las crisis epilépticas por sobresalto (Kobayashi *et al.*, 2006; Donaire *et al.*, 2009).

El hecho de que en las crisis por sobresalto participen estructuras corticales no deja de ser llamativo teniendo en cuenta que este reflejo está mediado por el tronco cerebral. Frente a esta pregunta podemos afirmar que existe evidencia de que en la modulación del reflejo de sobresalto participan mecanismos centrales: mediante neuroimagen funcional se ha objetivado la participación de estructuras corticales y subcorticales (Campbell *et al.*, 2007) en el “fenómeno de inhibición pre-pulso”. Además, en la ejecución de actos motores voluntarios pueden intervenir mecanismos del reflejo de sobresalto (Valls-Solé *et al.*, 2008), para lo que se requiere la participación tanto de estructuras subcorticales, principalmente los ganglios de la base, como áreas corticales como el AMS y el córtex frontal promotor. En definitiva, las crisis por sobresalto se producirían porque el córtex epileptogénico es activado en respuesta a un estímulo inesperado. En estos pacientes, el córtex responsable de la reacción fisiológica del sobresalto se solapa con el córtex epileptogénico, resultando en la generación de una crisis.

Los estudios publicados en la literatura muestran que las crisis por sobresalto pueden originarse en lugares variados: se ha descrito la participación del córtex motor y promotor (Chauvel *et al.*, 1992); la mayoría inciden en la preponderancia de AMS, ya

que la semiología de las crisis por sobresalto es muy similar a las producidas en esta región cerebral (Serles *et al.*, 1999, García-Morales *et al.*, 2009). En un estudio utilizando PET y MEG se mostró que el precuneus podría ser la zona de inicio ictal (Saeki *et al.*, 2009). En nuestra opinión, y a la luz de nuestros resultados creemos que la interacción de todas estas estructuras forma una red neuronal que está implicada en la generación de las crisis, y la zona epileptogénica original podría estar situada en diversos lugares de esta red, dependiendo de cada paciente. Nuestro estudio tiene la originalidad respecto al resto de publicaciones de utilizar de forma multimodal y no invasiva las diversas técnicas de neuroimagen funcional para la identificación de la red epileptogénica.

5.2.1. Limitaciones del estudio: Se trata de un estudio con pocos pacientes, pero la epilepsia por sobresalto no es una entidad frecuente. Pero de nuevo, si nos fijamos en la literatura, las series clínicas descriptivas incluyen un número de pacientes mayor. Sin embargo, todos aquellos estudios que han tratado de estudiar la fisiopatología de este tipo de epilepsia son casos aislados o series muy pequeñas de pacientes. Si bien es cierto que en nuestro estudio no todos los pacientes tienen todas las exploraciones realizadas, la concordancia de los resultados obtenidos con técnicas de neuroimagen funcional diversas refuerza el resultado del estudio.

6. CONCLUSIONES

1. La neuroimagen funcional multimodal es una aproximación muy valiosa en la evaluación prequirúrgica de la epilepsia focal refractaria.
2. El corregistro PET/RM permite identificar en algunos casos posibles lesiones epileptogénicas que ambas técnicas por separado no muestran. El corregistro PET/RM muestra la zona hipometabólica con mayor precisión y definición anatómica que el PET aislado.
3. El corregistro PET/RM/SISCOM permite mejorar la hipótesis sobre la localización de la ZE, ayuda como guía para la colocación de electrodos invasivos y permite que algunos pacientes puedan beneficiarse del tratamiento quirúrgico.
4. El corregistro PET/RM/SISCOM permite estudiar las relaciones espaciales de ambas técnicas en una sola imagen. La hiperperfusión mostrada por el SISCOM suele estar contenida en el hipometabolismo mostrado por el PET. Este hecho se correlaciona con una mayor probabilidad de quedar libre de crisis tras la cirugía. La concordancia entre los hallazgos del corregistro PET/RM/SISCOM y el inicio de la zona ictal mostrada por la monitorización invasiva es elevada.
5. Las técnicas de neuroimagen funcional multimodal permiten profundizar en el conocimiento de las estructuras neuronales que intervienen en la epilepsia por sobresalto, en las que se incluye el córtex frontal motor y promotor, el córtex sensitivo primario y el área motora suplementaria, conformando una red fronto-parietal mesial implicada en la generación y mantenimiento de las crisis, con posibles variaciones individuales dependiendo del paciente

7. BIBLIOGRAFÍA

Aguglia U, Tinuper P, Gastaut H. (1984). Startle-induced epileptic seizures. *Epilepsia* 25 :712-720.

Alajouanine T, Gastaut H. (1955) La syncinésie-sursaut et l'épilepsie sursaut à déclenchement sensoriel ou sensitif inopiné. Les faits anatomo-cliniques (15 observations). *Rev Neurol*: 93:29-41.

Al-Nabhani KZ, Syed R, Michopoulou S, Alkalbani, J Afaq A, Panagiotidis E, O'Meara C, Groves A, Ell P, Bomanji J. (2014). Qualitative and quantitative comparison of PET/CT and PET/MR imaging in clinical practice. *J Nucl Med* 55: 88-94.

Alvim MK, Coan AC, Campos BM, Yasuda CL, Oliveira MC, Morita ME, Cendes F. Progression of gray matter atrophy in seizure-free patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2016 Feb 11. doi: 10.1111/epi.13334. [Epub ahead of print].

Bancaud J, Talairach J, Bonis A. (1968). Physiopathogenesis of startle epilepsy (an epilepsy of the supplementary motor area) *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 24:490.

Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. (2009). The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. *Epilepsy Res* 85:31-45.

Beghi E, Hesdorffer D. Prevalence of epilepsy--an unknown quantity. (2014). *Epilepsia* 55:963-967.

Bell GS, Sander JW. (2002). The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. *Seizure* 11 S:306-314.

Bell GS, Neligan A, Sander JW. (2014). An unknown quantity--the worldwide prevalence of epilepsy. *Epilepsia* 55:958-962.

Benavente I, Rubio E, Morales C, Tajada N, Tamargo P. (2009). Prevalence of epilepsy amongst adolescents in Huesca, Spain: a community-based study. *Eur J Neurol* 16:1138-1143.

Berg AT, Levy SR, Testa FM, D'Souza R. (2009). Remission of epilepsy after two drug failures in children: a prospective study. *Ann Neurol* 65:510-519.

Bergey GK, Morrell MJ, Mizrahi EM, Goldman A, King-Stephens D, Nair D, Srinivasan S, Jobst B, Gross RE, Shields DC, Barkley G, Salanova V, Olejniczak P, Cole A, Cash SS, Noe K, Wharen R, Worrell G, Murro AM, Edwards J, Duchowny M, Spencer D, Smith M, Geller E, Gwinn R, Skidmore C, Eisenschenk S, Berg M, Heck C, Van Ness P, Fountain N, Rutecki P, Massey A, O'Donovan C, Labar D, Duckrow RB, Hirsch LJ, Courtney T, Sun FT, Seale CG. (2015) Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures. *Neurology*; 84:810-817.

Bernhardt B, Worsley K, Kim H, Evans A, Bernasconi A, Bernasconi N. (2009). Longitudinal and cross-sectional analysis of atrophy in pharmacoresistant temporal lobe epilepsy. *Neurology* 72:1742-1751.

Binder JR, Gross WL, Allendorfer JB, Bonilha L, Chapin J, Edwards JC, Grabowski TJ, Langfitt JT, Loring DW, Lowe MJ, Koenig K, Morgan PS, Ojemann JG, Rorden C, Szaflarski JP, Tivarus ME, Weaver K. (2001). Mapping anterior temporal lobe language areas with fMRI: a multicenter normative study. *Neuroimage* 54: 1465–1475.

Bizzi A, Blasi V, Falini A, Ferroli P, Cadioli M, Danesi U, Aquino D, Marras C, Caldiroli D, Broggi G. (2008). Presurgical functional MR imaging of language and motor functions: validation with intraoperative electrocortical mapping. *Radiology* 248: 579–589.

Blount JP, Cormier J, Kim H, Kankirawatana P, Riley KO, Knowlton RC. (2008). Advances in intracranial monitoring. *Neurosurg. Focus* 25: E18.

Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde Boas W, Engel J Jr. (2001). Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*. 42:1212-1218.

Bonilha L, Rorden C, Halford JJ, Eckert M, Appenzeller S, Cendes F, Li LM. (2007). Asymmetrical extrahippocampal grey matter loss related to hippocampal atrophy in patients with medial temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 78:286-294.

Brodbeck V, Spinelli L, Lascano AM, Pollo C, Schaller K, Vargas M, Wissmeyer M, Michel CM, Seeck M. (2010). Electrical source imaging for presurgical focus localization in epilepsy patients with normal MRI. *Epilepsia* 51: 583–591.

Brodbeck V, Spinelli L, Lascano AM, Pollo C, Schaller K, Vargas MI, So EL, O'Brien TJ. (2012) Peri-ictal single-photon emission computed tomography: Principles and application in epilepsy evaluation. *Handb Clin Neurol* 107: 425-436.

Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. (2012). Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 15:1548-1554.

Brown P, Rothwell JC, Thompson PD, Britton TC, Day BL, Marsden CD. (1991). New observations on the normal auditory startle reflex in man. *Brain* 114:1891-1902.

Callaghan B, Schlesinger M, Rodemer W, Pollard J, Hesdorffer D, Allen Hauser W, French J. (2011). Remission and relapse in a drug-resistant epilepsy population followed prospectively. *Epilepsia* 52:619-626.

Campbell LE, Hughes M, Budd TW, Cooper G, Fulham WR, Karayanadis F, Hanlon MC, Stojanov W, Johnston P, Case V, Schall U. (2007). Primary and secondary neural networks of auditory prepulse inhibition: a functional magnetic resonance imaging study of sensorimotor gating of the human acoustic startle response. *Eur J Neurosci* 26:2327–2333.

Carreño M, Donaire A, Sánchez-Carpintero R. (2008). Cognitive disorders associated with epilepsy: diagnosis and treatment. *Neurologist* 14:S26-34.

Carreño M, Becerra JL, Castillo J, Maestro I, Donaire A, Fernández S, Bargalló N, Setoain X, Pintor L, Bailles E, Rumià J, Boget T, Vernet O, Fumanal S. (2011). Seizure

frequency and social outcome in drug resistant epilepsy patients who do not undergo epilepsy surgery. *Seizure* 20:580-582.

Chandra P, Salamon N, Huang J, Wu JY, Koh S, Vinters HV, Mathern GW (2006). FDGPET/ MRI coregistration and diffusion-tensor imaging distinguish epileptogenic tubers and cortex in patients with Tuberous Sclerosis Complex: a preliminary report. *Epilepsia* 47: 1543-1549.

Chassoux F, Rodrigo S, Semah F, Beuvon F, Landre E, Devaux B, Turak B, Mellerio C, Meder JF, Roux FX, Daumas-Duport C, Merlet P, Dulac O, Chiron C. (2010). FDG-PET improves surgical outcome in negative MRI Taylor-type focal cortical dysplasias. *Neurology* 75: 2168-2175.

Chauvel P, Trottier S, Vignal JP, Bancaud J. (1992). Somatomotor seizures of frontal lobe origin. *Adv Neurol* 57:185-232.

Choi H, Heiman G, Pandis D, Cantero J, Resor SR, Gilliam FG, Hauser WA. (2008). Seizure remission and relapse in adults with intractable epilepsy: a cohort study. *Epilepsia* 49:1440-1445.

Ciurea A, Popa I, Malia MD, Csilla-Johanna N, Barborica A, Donos C, Ciurea J, Opris I, Mindruta I. (2015). Successful epilepsy surgery in frontal lobe epilepsy with startle seizures: a SEEG study. *Epileptic Disord* 17:363-371.

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

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

Cooper R, Winter AL, Crow HJ and Walter WG. (1965). Comparison of subcortical, cortical and scalp activity using chronically indwelling electrodes in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 18:217-228.

Desai A, Bekelis K, Thadani VM, Roberts DW, Jobst BC, Duhaime AC, et al (2013). Interictal PET and ictal subtraction SPECT: Sensitivity in the detection of seizure foci in patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia* 54:341–350.

Devinsky O. (2011). Sudden Unexpected death in epilepsy. *N Engl J Med* 10 :1800--1811.

Di Gennaro G, Quarato PP, Onorati P, Colazza GB, Mari F, Grammaldo LG, Ciccarelli O, Meldolesi NG, Sebastiano F, Manfredi M, Esposito V. (2003). Localizing significance of temporal intermittent rhythmic delta activity (TIRDA) in drug-resistant focal epilepsy. *Clin Neurophysiol* 114:70-78.

Donaire A, Falcón C, Carreno M, Bargallo N, Rumià J, Setoain J, Maestro I, Boget T, Pintor L, Agudo R, Falip M, Fernández S. (2009). Sequential analysis of fMRI images: A new approach to study human epileptic networks. *Epilepsia* 50:2526-2537.

Donaire A, Bargallo N, Falcón C, Maestro I, Carreno M, Setoain J, Rumià J, Fernández S, Pintor L, Boget T. (2009). Identifying the structures involved in seizure generation using sequential analysis of ictal-fMRI data. *Neuroimage* 47:173-183.

Donaire A y Maestro, I. (2011). Evaluación prequirúrgica. En *Tratado de Epilepsia*. Eds. Mar Carreño et al. Madrid.

Donaire A, Capdevila A, Carreño M, Setoain X, Rumià J, Aparicio J, Campistol J, Padilla N, Sanmartí F, Vernet O, Pintor L, Boget T, Ortells J, Bargalló N. (2013). Identifying the cortical substrates of interictal epileptiform activity in patients with extratemporal epilepsy: An EEG-fMRI sequential analysis and FDG-PET study. *Epilepsia* 54:678-690.

Donaire A. (2013). Identificación de las estructuras corticales implicadas en la generación de la actividad epiléptica crítica e intercrítica en pacientes con epilepsia fármacorresistente: un estudio de resonancia magnética funcional con EEG simultáneo. Tesis Doctoral. Universidad de Barcelona.

Dreissen YE, Bakker MJ, Koelman JH, Tijssen MA. (2012). Exaggerated startle reactions. *Clin Neurophysiol* 123:34-44.

Duncan JS. (2002). Neuroimaging for epilepsy: quality and not just quantity is important. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73: 612-613.

Duncan J. (2010). Imaging in the surgical treatment of epilepsy. *Nat Rev Neurol* 6: 537-550.

Engel J (2001). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*; 43:796-803.

Engel J Jr, McDermott MP, Wiebe S, Langfitt JT, Stern JM, Dewar S, Sperling MR, Gardiner I, Erba G, Fried I, Jacobs M, Vinters HV, Mintzer S, Kieburtz K. (2012). Early Randomized Surgical Epilepsy Trial (ERSET) Study Group. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA* 7:922-930.

Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. (2011). Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg* 115:1248-55.

Faught E, Blount J. (2008). Clinical neurophysiology III: intracranial electrodes. In: Wheless J, Willmore LJ, Brumback RA. (Eds.), *Advanced Epilepsy*. BC Decker, Hamilton, Ontario.

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

Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 55:475-482.

Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, Oommen K, Osorio I, Nazzaro J, Labar D, Kaplitt M, Sperling M, Sandok E, Neal J, Handforth A, Stern J, DeSalles A, Chung S, Shetter A, Bergen D, Bakay R, Henderson J, French J, Baltuch G, Rosenfeld W, Youkilis A, Marks W, Garcia P, Barbaro N, Fountain N, Bazil C, Goodman R, McKhann G, Babu Krishnamurthy K, Papavassiliou S, Epstein C, Pollard J, Tonder L, Grebin J, Coffey R, Graves N; SANTE Study Group. (2010). Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*; 51:899–908.

Foldvary N, Klem G, Hammel J, Bingaman W, Najm I, Lüders H. (2001). The localizing value of ictal EEG in focal epilepsy. *Neurology* 11:2022-2028.

Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. (2005). The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol* 12:245-253.

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

Gaitatzis A, Johnson AL, Chadwick DW, Shorvon SD, Sander JW. (2004). Life expectancy in people with newly diagnosed epilepsy. *Brain* 127: 2427–2432.

Gastaut H. (1969). Clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 10:Suppl:2-13.

Gowers WR. (1881). *Epilepsy and other chronic convulsive diseases: their causes, symptoms and treatment.* Churchill, London.

Hart YM, Sander JW, Johnson AL, Shorvon SD. (1990). National General Practice Study of epilepsy: recurrence after a first seizure. *Lancet* 336: 1271–1274.

Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. (1993). Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 34:453-468.

Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. (1996). Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 71:576-586.

Hauser WA, Rich SS, Lee JR, Annegers JF, Anderson VE. (1998). Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med* 338:429-435.

Hauser WA, Hersdorffer DC. (2011). Remission, Intractability, mortality and comorbidity of seizures. En: Wyllie E. *The treatment of Epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins.

Heck CN, King-Stephens D, Massey AD, Nair DR, Jobst BC, Barkley GL, Salanova V, Cole AJ, Smith MC, Gwinn RP, Skidmore C, Van Ness PC, Bergey GK, Park YD, Miller I, Geller E, Rutecki PA, Zimmerman R, Spencer DC, Goldman A, Edwards JC, Leiphart JW, Wharen RE, Fessler J, Fountain NB, Worrell GA, Gross RE, Eisenschenk S, Duckrow RB, Hirsch LJ, Bazil C, O'Donovan CA, Sun FT, Courtney TA, Seale CG, Morrell MJ. (2014). Two-year seizure reduction in adults with medically intractable partial onset epilepsy treated with responsive neurostimulation: final results of the RNS System Pivotal trial. *Epilepsia*; 55:432–441.

Helmert SL, Thurman DJ, Durgin TL, Pai AK, Faught E. (2015). Descriptive epidemiology of epilepsy in the U.S. population: A different approach. *Epilepsia* 56:942-948.

Hersdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, Hauser WA. (2009). Is a first acute

symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 50:1102-1108.

Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, Walczak TS, Beghi E, Brodie MJ, Hauser WA. (2012). ILAE Commission on Epidemiology (Subcommission on Mortality). Do antiepileptic drugs or generalized tonic-clonic seizure frequency increase SUDEP risk? A combined analysis. *Epilepsia* 53:249-252.

Jackson JH. (1873). On the anatomical, physiological and pathological investigations of epilepsy. *West riding Lunatic Asylum Report* 3: 315-339.

Jackson GD, Badaway RA. (2011). Selecting patients for epilepsy surgery: Identifying a structural lesion. *Epilepsy Behav* 20: 182-189.

Jehi L. (2010). Sudden death in epilepsy, surgery, and seizure outcomes: the interface between heart and brain. *Cleve Clin J Med* 77:S51-55.

Jehi L, Friedman D, Carlson C, Cascino G, Dewar S, Elger C, Engel J Jr, Knowlton R, Kuzniecky R, McIntosh A, O'Brien TJ, Spencer D, Sperling MR, Worrell G, Bingaman B, Gonzalez-Martinez J, Doyle W, French J. (2015). The evolution of epilepsy surgery between 1991 and 2011 in nine major epilepsy centers across the United States, Germany, and Australia. *Epilepsia* 56:1526-1533.

Job AS, De Palma L, Principe A, Hoffmann D, Minotti L, Chabardès S, David O, Kahane P. (2014). The pivotal role of the supplementary motor area in startle epilepsy as demonstrated by SEEG epileptogenicity maps. *Epilepsia* 55:e85-88.

Jobst BC, Cascino GD. (2015). Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: a review. *JAMA* 313:285-293

Juhász C, Chugani DC, Muzik O, Watson C, Shah J, Shah A, Chugani HT. (2000). Electroclinic correlates of flumazenil and fluorodeoxyglucose PET abnormalities in lesional epilepsy. *Neurology* 55:825-834.

Keezer MR, Bell GS, Neligan A, Novy J, Sander JW. (2016) Cause of death and predictors of mortality in a community-based cohort of people with epilepsy. *Neurology* 23:704-712.

Kesavadas C, Thomas B, Sujesh S, Ashalata R, Abraham M, Gupta AK, Radhakrishnan K. (2007). Real-time functional MR imaging (fMRI) for presurgical evaluation of pediatric epilepsy. *Pediatr Radiol* 37: 964-974.

Kobayashi E, Hawco CS, Grova C, Dubeau F, Gotman J. (2006) Widespread and intense BOLD changes during brief focal electrographic seizures. *Neurology* 66:1049–1055.

Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, Buchhalter JR, Caraballo RH, Helen Cross J, Dahlin MG, Donner EJ, Klepper J, Jehle RS, Kim HD, Christiana Liu YM, Nation J, Nordli DR Jr, Pfeifer HH, Rho JM, Stafstrom CE, Thiele EA, Turner Z, Wirrell EC, Wheless JW, Veggiotti P, Vining EP; Charlie Foundation, Practice Committee of the Child Neurology Society; Practice Committee of the Child Neurology Society; International Ketogenic Diet Study Group. (2009). Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia* 50:304-17.

Knowlton RC, Elgavish RA, Bartolucci A., Ojha B, Limdi N, Blount J, Burneo JG, VerHoef L, Paige L, Faught E, Kankirawatana P, Riley K, Kuzniecky R. (2008). Functional Imaging: II. Prediction of epilepsy surgery outcome. *Ann. Neurol.* 64: 35–41.

Kurian M, Spinelli L, Delavelle J, Willi JP, Velazquez M, Chaves V, Habre W, Meagher-Villemure K, Roulet E, Villeneuve JG, Seeck M. (2007).. Multimodality imaging for focus localization in pediatric pharmaco-resistant epilepsy. *Epileptic Disord.* 9:20-31.

Kwan P, Sander JW. (2004). The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:1376-1381.

Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. (2011). Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med* 365:919-926.

Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. (2010). Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 51:1069-1077.

Lavados J, Germain L, Morales A, Campero M, Lavados P. (1992). A descriptive study of epilepsy in the district of El Salvador, Chile, 1984-1988. *Acta Neurol Scand* 85:249-256.

Lawn ND, Bamlet WR, Radhakrishnan K, O'Brien PC, So El. (2004). Injuries due to seizures in persons with epilepsy: a population-based study. *Neurology* 63:1565-1570.

Laxer KD, Trinka E, Hirsch LJ, Cendes F, Langfitt J, Delanty N, Resnick T, Benbadis SR. (2014). The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy Behav*. 37:59-70.

Lee SK, Lee SY, Kim KK, Hong KS, Lee DS, Chung CK. (2005). Surgical outcome and prognostic factors of cryptogenic neocortical epilepsy. *Ann Neurol* 58:525-532.

Lee K and Salamon N. (2009). FDG-PET and MR imaging coregistration for presurgical evaluation of medically refractory epilepsy. *ANRJ Am J Neuroradiol* 30:1811-1816.

Lüders HO, Achary JA, Baumgarten CE. (1998). Semiologic seizure classification. *Epilepsia, New York* 39: 1006-1013.

Lüders HO, Burgess RS, Noachtar, SR. (1993). Expanding the international classification of seizures to provide localization information. *Neurology* 43:1650-1655.

Luengo A, Parra J, Colas J, Ramos F, Carreras T, Fernández-Pozos MJ, Muñoz A, Hernando V. (2001). Prevalence of epilepsy in northeast Madrid. *J Neurol* 248:762-777.

Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D; Medical Research Council MESS Study Group. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomized controlled trial. (2005). *Lancet* 365:2007-2013.

Marson AG. (2008). When to start antiepileptic drug treatment and with what evidence? *Epilepsia* 49:3-6.

MacDonald BK, Johnson AL, Goodridge DM, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD. (2000). Factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures. *Ann Neurol* 48: 833-841.

Manford MR, Fish DR, Shorvon SD. (1996) Startle provoked epileptic seizures: features in 19 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61:151-156.

McCagh J, Fisk JE, Baker GA. (2009). Epilepsy, psychosocial and cognitive functioning. *Epilepsy Res* 86:1-14.

Meguins LC, Adry RA, Silva-Junior SC, Araújo Filho GM, Marques LH. (2015). Shorter epilepsy duration is associated with better seizure outcome in temporal lobe epilepsy surgery. *Arq Neuropsiquiatr* 73:212-217.

Meyer AC, Dua T, Ma J, Saxena S. (2010) Global disparities in the epilepsy treatment gap. A systematic review. *Bull World Health Organ* 88:260-266.

Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T. (2015). Epilepsy: new advances. *Lancet* 385:884-898.

Murphy M, O'Brien TJ, Morris K, Cook M. (2004). Multimodality image-guided surgery for the treatment of medically refractory epilepsy. *J Neurosurg* 100: 452-462.

Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. (2012). Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia* 53:227-233.

Neligan A, Bell GS, Shorvon SD, Sander JW. (2010). Temporal trends in the mortality of people with epilepsy: a review. *Epilepsia* 51:2241-2246.

Newton CR, García HH. (2012). Epilepsy in poor regions of the world. *Lancet* 380:1193-1201.

Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. (2011). Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 77:1005-1012.

Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. (2010). Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia* 5:883-890.

Nicoletti A, Sofia V, Vitale G, Bonelli SI, Bejarano V, Bartalesi F, Tran DS, Preux PM, Zappia M, Bartoloni A. (2009). Natural history and mortality of chronic epilepsy in an untreated population of rural Bolivia: a follow-up after 10 years. *Epilepsia* 50:2199-2206.

Nolan M, Otsubo H, Iida K, Minassian BE (2005) Startle-induced seizures with infantile hemiplegia; implication of the supplementary motor area *Epileptic Disord* 7:49-52.

O'Brien TJ, O'Connor MK, Mullan BP, Brinkmann BH, Hanson D, Jack CR, So EL. (1998). Subtraction ictal SPET co-registered to MRI in partial epilepsy: description and technical validation of the method with phantom and patient studies. *Nucl Med Commun* 19:31-46.

O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, Hauser MF, Brinkmann BH, Jack CR Jr, Cascino GD, Meyer FB, Sharbrough FW. (1999). Subtraction SPECT co-registered to MRI improves postictal SPECT localization of seizure foci. *Neurology* 52:137-146.

O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, Cascino GD, Hauser MF, Brinkmann BH, Sharbrough FW, Meyer FB. (2000). Subtraction periictal SPECT is predictive of extratemporal epilepsy surgical outcome. *Neurology* 55:1668-1677.

O'Brien TJ, So EL, Cascino GD, Hauser MF, Marsh WR, Meyer FB. (2004). Subtraction SPECT coregistered to MRI in focal malformations of cortical development: Localization of the epileptogenic zone in epilepsy surgery candidates. *Epilepsia* 45:367-376.

Oguni H, Hayashi K, Usui N, Osawa M, Shimizu H. (1998) Startle Epilepsy with Infantile Hemiplegia: Report of Two Cases Improved by Surgery. *Epilepsia* 39:93-98.

Ollenberger GP, Byrne AJ, Berlangieri SU, Rowe CC, Pathmaraj K, Reutens DC. (2005). Assessment of the role of FDG PET in the diagnosis and management of children with refractory epilepsy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32:1311-1316.

Palmini A, Halasz P, Scheffer I, Takahashi Y, Jimenez AP, Dubeau F, Andermann F, Paglioli-Neto E, da Costa JC, Rosenow F, Fritsch B. (2005). Reflex seizures in patients with malformations of cortical development and refractory epilepsy. *Epilepsia* 46:658-664.

Perissinoti A, Setoain X, Aparicio J, Rubi S, Fuster B, M Donaire A, Carreño M, Bargalló N, Rumiá J, Garcia-Fructuoso G, Mayoral M, Sanmartí F, Pons F. (2014) Clinical role of subtraction ictal SPECT coregistered to MR imaging and 18F-FDG Pet in pediatric epilepsy. *J. Nucl. Med* 55: 1099-1105.

Petrella JR, Shah LM, Harris KM, Friedman AH, George TM, Sampson JH, Pekala JS, Voyvodic JT. (2006). Preoperative functional MR imaging localization of language and motor areas: Effect on therapeutic decision making in patients with potentially resectable brain tumors. *Radiology* 240: 793-802.

Powell HW, Richardson MP, Symms MR, Boulby PA, Thompson PJ, Duncan JS, Koepp MJ. (2008). Preoperative fMRI predicts memory decline following anterior temporal lobe resection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79: 686-693.

Pichler BJ, Judenhofer MS, Pfannenbergl C (2008). Multi-modal imaging approaches: PET/CT and PET/MRI. *Handbook Exp Pharmacol.* 185:109-132.

Placencia M, Sander JWAS, Roman M, Madera A, Crespo F, Cascante S, Shorvon SD (1994). The characteristics of epilepsy in a largely untreated population in rural Ecuador. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:320–325.

Quick HH, von Gall C, Zeilinger M, Wiesmulüller M, Braun H, Ziegler S, Kuwert T, Uder M, Dörfler A, Kalender WA, Lell M. (2013). Integrated whole body PET/MR hybrid imaging: clinical experience. *Invest Radiol* 48:280-289.

Radhakrishnan A, James JS, Kesavadas C, Thomas B, Bahuleyan B, Abraham M, Radhakrishnan K (2011). Utility of diffusion tensor imaging tractography in decision making for extratemporal resective epilepsy surgery. *Epilepsy Res* 97: 52-63.

Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:676–682.

Rathore C, Radhakrishnan K (2015). Concept of epilepsy surgery and presurgical evaluation. *Epileptic Disord* 17: 19-31.

Riederer F, Lanzenberger R, Kaya M, Prayer D, Serles W, Baumgartner C (2008). Network atrophy in temporal lobe epilepsy. *Neurology*; 71:419-426.

Rosenow F, Lüders HO. (2000). Startle induced seizures. In Rosenow F and Lüders HO (eds). *Epileptic seizures, pathophysiology and clinical semiology*. New York: Churchill Livingstone, pp. 585-592.

Rosenow F and Lüders, HO. (2001). Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 124 1683-1700.

Rubí S, Setoain X, Donaire A, Bargalló N, Sanmartí F, Carreño M, Rumià J, Calvo A, Aparicio J, Campistol J, Pons F. (2011). Validation of FDG-PET/MRI coregistration in nonlesional refractory childhood epilepsy. *Epilepsia* 52:2216-24.

Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, Bateman LM, Bird J, Bleasel A, Boon P, Crespel A, Dworetzky BA, Høgenhaven H, Lerche H, Maillard L, Malter MP, Marchal C, Murthy JM, Nitsche M, Patariaia E, Rabben T, Rheims S, Sadzot B, Schulze-Bonhage A, Seyal M, So EL, Spitz M, Szucs A, Tan M, Tao JX, Tomson T. (2013). Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol* 12:966-977.

Sáenz-Lope E, Herranz FJ, Masdeu JC. (1984). Startle epilepsy: a clinical study. *Ann Neurol* 16:78-81.

Saeki K, Saito Y, Sugai K, Nakagawa E, Komaki H, Sakuma H, Sasaki M, Kaneko Y. (2009). Startle epilepsy associated with gait-induced seizures: Pathomechanisms analysis using EEG, MEG and PET studies. *Epilepsia* 50:1274-1279.

Salek-Haddadi A, Diehl B, Hamandi K, Merschhemke M, Liston A, Friston K, Duncan JS, Fish DR, Lemieux L. (2006). Hemodynamic correlates of epileptiform discharges: An EEG-fMRI study of 63 patients with focal epilepsy. *Brain Research* 10: 148-166.

Salamon N, Kung J, Shaw SJ, Koo J, Koh S, Wu JY, Lerner JT, Sankar R, Shields WD, Engel J Jr, Fried I, Miyata H, Yong WH, Vinters HV, Mathern GW. (2008). FDG-PET coregistration improves detection of cortical dysplasia in patients with epilepsy. *Neurology* 71: 1594-1601.

Schachter SC. (2002). Current evidence indicates that antiepileptic drugs are anti-ictal, not antiepileptic. *Epilepsy Res* 50:67-70.

Schemmer HP, Pichler BJ, Schmand M, Burbar Z, Michel C, Ladebeck R, Jattke K, Townsend D, Nahmias C, Jacob PK, Heiss WD, Claussen CD. (2008). Simultaneous MR/PET imaging of the human brain: feasibility study. *Radiology* 24:1028-1035.

Seo JH., Holland K, Rose D, Rozhkov L, Fujiwara H, Byars A, Arthur T, DeGrauw T, Leach JL, Gelfand MJ, Miles L, Mangano FT, Horn P, Lee KH. (2011). Multimodality imaging in the surgical treatment of children with nonlesional epilepsy. *Neurology* 76: 41-48.

Serrano-Castro PJ, García-Morales I, Hernández-Ramos FJ, Matías-Guiu J, Mauri-Llerda JA, Sánchez-Alvarez JC, Sancho-Rieger J; EPIBERIA. (2013). Validation of a short useful questionnaire in Spanish for the epidemiological screening of epilepsy in Spain. *EPIBERIA Questionnaire. Neurología* 28:24-32.

Serrano-Castro PJ, Mauri-Llerda JA, Hernández-Ramos FJ, Sánchez-Alvarez JC, Parejo-Carbonell B, Quiroga-Subirana P, Vázquez-Gutierrez F, Santos-Lasaosa S, Mendez-Lucena C, Redondo-Verge L, Tejero-Juste C, Morandeira-Rivas C, Sancho-Rieger J, Matías-Guiu J. (2015). Adult Prevalence of Epilepsy in Spain: EPIBERIA, a Population-Based Study. *Scientific World Journal* 2015:602-710.

Serles W, Leutmezer F, Patariaia E, Olbrich A, Gröppel G, Czech T, Baumgartner C. (1999). A case of startle epilepsy and SSMA seizures documented with subdural Recordings. *Epilepsia* 40:1031-1035.

Setoain X, Carreño M, Pavía J, Martí-Fuster B, Campos F, y Lomeña F. PET y SPECT en la epilepsia. (2014). *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 33:165–174.

Shorvon S, Luciano AL. (2007). Prognosis of chronic and newly diagnosed epilepsy: revisiting temporal aspects. *Curr Opin Neurol* 20:208-212.

Shorvon S, Tomson T. (2011). Sudden unexpected death in epilepsy. *Lancet* 378:2028-2038.

Shorvon SD, Goodridge DM (2013). Longitudinal cohort studies of the prognosis of epilepsy: contribution of the National General Practice Study of Epilepsy and other studies. *Brain* 136:3497-3510.

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

Sillanpää M, Schmidt D. (2009). Early seizure frequency and aetiology predict long-term medical outcome in childhood-onset epilepsy. *Brain* 132:989-998.

Simasathien T, Vadera S, Najm I, Gupta A, Bingaman W, Jehi L. (2013). Improved outcomes with earlier surgery for intractable frontal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 73:646-654.

Spencer S. (1994). The relative contributions of MRI, SPECT and PET imaging in Epilepsy. *Epilepsia* 35: S72-S89.

Sprengers M, Vonck K, Carrette E, Marson AG, Boon P (2014) Deep brain and cortical stimulation for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 17;6:CD008497.

Tellez-Zenteno JF, Hernandez Ronquillo L, Moien-Afshari F, Wiebe S. (2010). Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res* 89: 310–318.

Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, Hesdorffer DC, Hauser WA, Kazis L, Kobau R, Kroner B, Labiner D, Liow K, Logroscino G, Medina MT, Newton CR, Parko K, Paschal A, Preux PM, Sander JW, Selassie A, Theodore W, Tomson T, Wiebe S. (2011). Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. ILAE Commission on Epidemiology. *Epilepsia* 52:S2-S26.

Tibussek D, Wohlrab G, Boltshauser E and Schmitt B. (2006). Proven Startle-provoked Epileptic Seizures in Childhood: Semiologic and Electrophysiologic Variability. *Epilepsia* 47:1050-1058.

Tracy JJ, Osipowicz K, Spechler P, Sharan A, Skidmore C, Doucet G, Sperling MR. (2014). Functional connectivity evidence of cortico-cortico inhibition in temporal lobe epilepsy. *Hum Brain Mapp* 35:353-366.

Tracy J and Doucet, G. (2015). Resting-state functional connectivity in epilepsy: growing relevance for clinical decision making. *Curr Opin Neurol* 28:158–165.

Trinka E, Bauer G, Oberaigner W, Ndayisaba JP, Seppi K, Granbichler CA. (2013). Cause-specific mortality among patients with epilepsy: results from a 30-year cohort study. *Epilepsia* 54:495-501.

Tuan NA, Tomson T, Allebeck P, Chuc NT, Cuong le Q. (2009). The treatment gap of epilepsy in a rural district of Vietnam: a study from the EPIBAVI project. *Epilepsia* 50:2320–2323.

Valls-Solé J, Kumru H, Kofler M. (2008) Interaction between startle and voluntary reactions in humans. *Exp Brain Res* 187:497–507.

von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S, Kurthen M, Reuber M, Fernández G, Elger CE. (2002). Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73: 643-647.

Watts AE. (1992). The natural history of untreated epilepsy in a rural community in Africa. *Epilepsia* 33:464–468.

West S, Nolan SJ, Cotton J, Gandhi S, Weston J, Sudan A, Ramirez R, Newton R. (2015). Surgery for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 1;7:CD010541.

Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. (2001). Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 345:311-318.

Wilkins DE, Hallett M, Wess MM. (1986). Audiogenic startle reflex of man and its relationship to startle syndromes. A review. *Brain* 109:561-573.

World Health Organization. Disease burden: regional estimates for 2000-2011. Available at www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_regional/index1.html.

Yang Z, Liu X, Qin J, Zhang Y, Bao X, Wang S, Chang X. (2010). Clinical and electrophysiological characteristics of startle epilepsy in childhood. *Clin Neurophysiol* 121:658-64.