



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Neuroimagen avanzada en la identificación de cambios estructurales y funcionales de memoria en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal como aproximación a la medicina de precisión

Estefanía Conde Blanco

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Neuroimagen avanzada en la identificación de cambios estructurales y funcionales de memoria en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal como aproximación a la medicina de precisión.

Memoria de tesis doctoral presentada por **Estefanía Conde Blanco** para optar al grado de doctora por la Universidad de Barcelona

Directoras:

Nuria Bargalló

Mar Carreño

Tutor:

Alejandro Iranzo

Filiación:

Hospital Clínic de Barcelona

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)

PROGRAMA DE DOCTORADO DE MEDICINA E INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universitat de Barcelona

Septiembre 2022

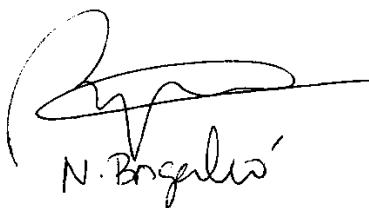
Informe de las directoras de tesis:

La Dra. Nuria Bargalló, Doctora en Medicina por la Universidad de Barcelona y la Dra. María de Mar Carreño Martínez, Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Navarra

Certifican:

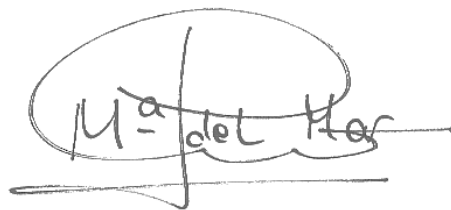
Que la memoria de tesis titulada “Neuroimagen avanzada en la identificación de cambios estructurales y funcionales en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal como aproximación a la medicina de precisión”, presentada por Estefanía Conde Blanco para optar al grado de Doctora en Medicina e Investigación traslacional de la facultad de Medicina y Ciencias de la Salud por la Universidad de Barcelona, se ha realizado bajo su dirección y cumple todos los requisitos necesarios para su defensa delante del tribunal correspondiente.

Dra. Núria Bargalló



N. Bargalló

Dra. María del Mar Carreño Martínez



Ma del Mar

Barcelona, 29 de septiembre de 2022

FINANCIACIÓN:

Este estudio fue apoyado por el proyecto PI 19/00348, financiado por el ISCIII-Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de sectores comerciales o sin ánimo de lucro. La doctoranda recibió el apoyo de la beca RH041910.

ÍNDICE

GLOSARIO	6
PRESENTACIÓN	7
RESUMEN	9
ABSTRACT	11
I. INTRODUCCIÓN	13
1. EPILEPSIA	
1.1 Definición, incidencia, pronóstico, comorbilidad y mortalidad.....	14
1.1.1 Definición.....	14
1.1.2 Incidencia y prevalencia.....	14
1.1.3 Pronóstico.....	15
1.1.4 Comorbilidad.....	16
1.1.5 Mortalidad.....	16
1.2 Clasificación	17
1.2.1. Tipos de epilepsia.....	17
1.2.2. Tipos de crisis.....	17
1.3. Epilepsia del lóbulo temporal.....	19
1.3.1. Anatomía del lóbulo temporal	20
1.3.2. Causas estructurales	22
1.3.3. Función del hipocampo	22
1.3.4. Fisiopatología de la esclerosis de hipocampo	26
1.4. Herramientas de imagen: planificación prequirúrgica.....	28
1.4.1. Video-EEG.....	29
1.4.2. Estereoelectroencefalografía	29
1.4.3. Resonancia magnética estructural.....	30
2. MÉTODOS PARA EVALUAR COGNICIÓN EN EPILEPSIA	
2.1. Evaluación neuropsicológica	32
2.2. Test de Wada.....	34
2.3. Estimulación cortical mediante estereoelectroencefalografía	35
2.4. Resonancia magnética	35

2.4.1 RM estructural con evaluación morfológica de hipocampo.....	35
Volumetría.....	35
Análisis de forma.....	37
2.4.2 Resonancia magnética funcional	38
II. HIPÓTESIS.....	42
III. OBJETIVOS.....	44
IV. MATERIALES, MÉTODOS Y RESULTADOS	46
V. PUBLICACIONES.....	47
Publicación I.....	48
Publicación II.....	66
VI. DISCUSIÓN.....	76
VII. CONCLUSIÓN.....	84
VIII. REFERENCIAS.....	86
IX. ANEXO.....	100

GLOSARIO

AVLT: test de aprendizaje verbal auditivo de Rey

TAI: test de amobarbital intracarotídeo

BOLD: dependiente del nivel de oxígeno en sangre

CA: cornus amonis

DCF: displasia cortical focal

ELT: epilepsia de lóbulo temporal

ELTI: epilepsia del lóbulo temporal lateral

ELTm: Epilepsia de lóbulo temporal mesial

EEG: electroencefalograma

EH: esclerosis del hipocampo

¹⁸F-FDG PET: Tomografía por emisión de positrones marcados con ¹⁸F-fluorodeoxiglucosa

FLAIR: Recuperación de la inversión atenuada de fluido

GAD65: ácido glutámico descarboxilasa isoforma 65

GRE: eco gradiente (“gradient echo”)

ILAE: Liga Internacional contra la Epilepsia

LI: Índice de lateralidad

MDC: malformación del desarrollo cortical

MPRAGE: eco de gradiente de adquisición rápida preparado por magnetización

OMS: Organización Mundial de la Salud

REM: fase de sueño con movimientos oculares rápidos

RM: resonancia magnética

RMf: resonancia magnética funcional

RTAM: resección temporal antero-medial

SEEG: estereoelectroencefalografía

SNR: ratio señal-ruido

SUDEP: muerte súbita asociada a la epilepsia

TSE: “turbo spin echo”

PRESENTACIÓN

Esta tesis doctoral se presenta como un compendio de artículos sobre una misma temática: el valor de las técnicas avanzadas de neuroimagen para evaluar los cambios morfológicos y de función cognitiva en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (ELT) farmacorresistente candidatos a tratamiento quirúrgico.

Actualmente para seleccionar los pacientes candidatos a cirugía es necesario una evaluación rigurosa de la disfunción de memoria, especialmente de tipo verbal. Para ello se utilizan baterías de escalas neuropsicológicas que pueden verse afectadas por distintos factores externos sociales y culturales. Los pacientes con una dominancia hemisférica dudosa requieren de pruebas invasivas como el test de Wada para ayudar a localizar las estructuras cerebrales responsables de su lenguaje y memoria. A pesar de ello, existe un subgrupo de pacientes que incluso después de esas pruebas, muestra resultados imprecisos. Por este motivo, surgió la línea de trabajo de esta tesis que explora nuevas técnicas avanzadas de imagen, que permitan una mejor aproximación etiológica y de función de memoria en los pacientes con ELT fármacorresistente candidatos a cirugía.

Esta tesis consta de tres objetivos principales y dos artículos científicos originales. El primer y el segundo objetivo de la tesis son evaluar las alteraciones morfológicas mediante volumetría y análisis de forma y ver asociaciones entre los cambios estructurales y los déficits cognitivos objetivados en la evaluación neuropsicológica de los pacientes con ELT, para valorar las diferencias entre aquellos de etiología autoinmune y otros de etiología no autoinmune. Los dos primeros objetivos se abordan en el artículo 1:

Artículo 1: **Conde-Blanco, E.**, Pascual-Díaz, S., Carreño, M, Muñoz-Moreno E, Pariente JC, Boget T, Manzanares I, Donaire A, Centeno M, Graus F, Bargalló N. Volumetric and shape analysis of the hippocampus in temporal lobe epilepsy with GAD65 antibodies compared with non-immune epilepsy. *Sci Rep* 11, 10199 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89010-z>. JCR Impact Factor 2021: 4.380. JCR Ranking in the category “Multidisciplinary”: 11/138 (Q1).

El tercer objetivo de la tesis es evaluar el uso de RMf con tarea mediante un paradigma adaptado desde una prueba neuropsicológica robusta, como es el test de aprendizaje verbal auditivo de Rey

(AVLT), para evaluar la lateralidad de la memoria verbal y su activación hipocámpica a nivel antero-posterior en controles sanos y pacientes con ELT farmacorresistente candidatos a tratamiento quirúrgico. El tercer objetivo se aborda en el artículo 2.

Artículo 2: **Conde-Blanco E**, Pariente JC, Carreno M, Boget T, Pascual-Díaz S, Centeno M, Manzanares I, Donaire A, Pintor L, Rumià J, Roldán P, Setoain X, Bargalló N. Testing an adapted AVLT paradigm for fMRI to lateralize verbal memory in patients with epilepsy. AJNR (2022). JCR Impact Factor 2021: 3.825. Ranking in the category “Radiology, Nuclear Medicine and Imaging” 66/378 (Q1).

RESUMEN

La neuroimagen ha adquirido un papel determinante en la valoración diagnóstico-terapéutica de la epilepsia y más especialmente en los casos de farmacorresistencia. La resección temporal antero-medial (RTAM) es el tratamiento quirúrgico más establecido para la ELT refractaria a fármacos. El tratamiento quirúrgico en la epilepsia focal refractaria se ha asociado con un aumento de 5 años en la esperanza de vida. La predicción del deterioro cognitivo tras la RTAM es esencial para asesorar a los pacientes sobre el riesgo de afectación de funciones relevantes como la memoria verbal. Diversos estudios han valorado el uso de distintas técnicas de imagen para la evaluación cognitiva, pero no existe una técnica específica de análisis estructural ni tampoco ningún paradigma de memoria verbal estandarizado en la evaluación prequirúrgica de epilepsia. La epilepsia tiene distintas etiologías. En el caso de la esclerosis del hipocampo (EH), los cambios morfológicos específicos en las subregiones hipocámpicas podrían ser relevantes como marcador de su etiología y conllevar implicaciones clínicas importantes, ya que la ELT asociada a anticuerpos neuronales presenta mala respuesta al abordaje quirúrgico.

Esta tesis doctoral pretende conocer en mayor detalle las alteraciones tanto estructurales como funcionales en la ELT y su relación con la disfunción cognitiva para poder ahondar en técnicas que nos permitan disponer de marcadores no invasivos de uso clínico.

Hemos planteado las siguientes hipótesis: 1) los cambios morfológicos del hipocampo difieren en pacientes con ELT mesial según la etiología, 2) las alteraciones morfológicas en la ELT no inmune ocurren a edades tempranas y esto permite una reorganización funcional preservando mejor la funcionalidad que en la etiología inmune por anticuerpos GAD65, 3) el uso de un paradigma de aprendizaje verbal basado en el test de aprendizaje verbal auditivo de Rey (AVLT), que es un test ampliamente usado en la evaluación neuropsicológica para valorar la función del hipocampo, permitiría lateralizar la memoria verbal y mostrarnos las diferencias funcionales de activación durante la tarea en el eje hipocámpico anteroposterior. Esto tendría una importante aplicación clínica en la evaluación prequirúrgica de epilepsia.

Los dos primeros objetivos de esta tesis son la mejor caracterización de los cambios morfológicos del hipocampo observados en la resonancia magnética (RM) de pacientes con ELT por anticuerpos GAD65 en comparación con la ELT no inmune y controles sanos, así como su relación con los déficits cognitivos. Estos objetivos se abordan en el primer artículo donde se evalúan los cambios del

hipocampo tanto volumétricos como de forma y su correlación con los déficits de memoria en los tres grupos. Los pacientes con ELT autoinmune por GAD65 mostraron una fuerte correlación entre la duración de la enfermedad y el análisis volumétrico, que sugiere que la atrofia puede ocurrir progresivamente a lo largo de los años, y también alteraciones de forma en comparación a los controles sanos, pero mucho menos extensos que las alteraciones observadas en los pacientes con ELT no autoinmune. La disfunción cognitiva fue similar en ambos grupos, pero los cambios volumétricos específicos de cada subregión hipocámpica podrían ser relevantes como marcador de la identidad patológica específica.

El tercer objetivo pretende investigar la activación hipocámpica en los pacientes con ELT mediante RM funcional (RMf) con tarea de memoria. Se busca evaluar la eficiencia de la RMf con un paradigma clínico centrado en una tarea de memoria verbal para valorar la lateralización de la activación y como potencial herramienta en la predicción de déficits mnésicos postquirúrgicos en la RTAM. Este objetivo se ha abordado en el segundo artículo que es un estudio trasversal en el que se ha empleado RMf mediante un paradigma de memoria verbal basado en una prueba de memoria establecida como es el AVLT para evaluar las diferencias en el índice de lateralidad (LI) de la memoria y su asociación con el deterioro neuropsicológico y el lenguaje. El paradigma adaptado al AVLT fue capaz de provocar la activación del hipocampo en el 100% de los controles sanos y en el 92% de los pacientes. Además, nuestros resultados sugieren una redistribución distintiva de los sistemas de memoria verbal y lenguaje en la ELT izquierdo.

ABSTRACT

Neuroimaging has become a relevant tool in the diagnostic evaluation and therapeutic approach of focal epilepsy, especially in cases of drug resistance. MRI is used for etiological assessment and allows to precisely find structural abnormalities, but also for selecting the appropriate treatment approach after evaluating cognitive functions such as memory and language prior to a surgical approach to epilepsy. Antero-medial temporal resection (AMTR) is the most established surgical treatment for drug-refractory temporal lobe epilepsy (TLE). Surgery, when possible, has been associated with a 5-year increase in life expectancy. Prediction of cognitive impairment after AMTR is essential to properly counsel patients about potential decline in relevant functions such as verbal memory. Several studies have assessed the use of different imaging techniques for cognitive evaluation but there is neither any specific structural analysis technique nor standard verbal memory paradigm in presurgical assessment. TLE has different etiologies, and the specific morphological changes of each hippocampal subfield could be relevant as a marker of the specific etiology, which also has relevant clinical implications since TLE associated with neuronal antibodies has a poor response after surgical approach.

This doctoral thesis aims to learn in greater detail the structural and functional alterations in temporal lobe epilepsy and its relationship with cognitive dysfunction to delve into techniques that allow us to have non-invasive markers for clinical use.

We have thought of the following hypotheses: 1) hippocampal morphological changes differ in patients with TLE according to etiology, 2) temporal morphological alterations in non-immune TLE occur at early ages which would allow them a functional reorganization preserving better functionality than in immune etiology by anti-GAD65 antibodies 3) the use of a verbal learning paradigm based on the Rey auditory verbal test (AVLT), which is a test widely used in neuropsychological evaluation to assess hippocampal function, could assist in the lateralization of verbal memory at the hippocampus, and also showing specific differences of activation in the anteroposterior hippocampal axis according to the task phase.

The first and second aims of this thesis are to better characterize the hippocampal morphological changes observed on MRI of patients with GAD-TLE compared to non-immune TLE and healthy

controls, as well as their relationship to cognitive deficits. These objectives are addressed in the first article where both volumetric and shape hippocampal changes and their correlation with memory deficits are evaluated in each of the groups. Patients with autoimmune TLE by GAD65 showed a strong correlation between disease duration and volumetric analysis which suggests that atrophy may occur progressively over the years. Shape deformations were found compared with healthy controls, but much less extensive than the changes observed in patients with non-autoimmune TLE. Cognitive dysfunction was similar in both groups but volumetric changes specific to each hippocampal subregion could be relevant as a marker of their specific pathological identity.

The third objective aims to investigate hippocampal activation by functional MRI with memory task to evaluate the radiological efficiency of a verbal clinical paradigm for clinical use as an MRI task, to assess the lateralization of activation for the prediction of postsurgical mnemonic deficits in temporal epilepsy surgery. This objective has been addressed in the second article which is a cross-sectional study in which a verbal memory paradigm based on an established memory test such as the AVLT has been employed to assess differences in LI memory and its association with neuropsychological and language impairment. The AVLT-adapted paradigm was able to elicit hippocampal activation in 100% of healthy controls and 92% of patients. Our results suggest a distinct redistribution of verbal memory and language systems in the left TLE.

I. INTRODUCCIÓN

1. EPILEPSIA:

1.1. Definición, incidencia, prevalencia, pronóstico y mortalidad

1.1.1. Definición

La epilepsia se define como un trastorno neurológico que se caracteriza por una predisposición a generar crisis epilépticas¹. Las crisis epilépticas se definen como la aparición transitoria de signos y/o síntomas debidos a una actividad neuronal anormal excesiva o sincrónica en el cerebro. Para el diagnóstico de epilepsia deben cumplir al menos una de las siguientes condiciones²:

1) Aparición de al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con una separación >24 h.

2) Aparición de una crisis no provocada (o refleja) y probabilidad de que aparezcan más crisis durante los 10 años siguientes similar al riesgo de recurrencia general ($\geq 60\%$) después de dos crisis no provocadas.

3) Diagnóstico de un síndrome epiléptico.

1.1.2. Incidencia y prevalencia

La epilepsia es la enfermedad neurológica crónica más frecuente a nivel mundial. Según la OMS más de 50 millones de personas en todo el mundo tienen epilepsia y alrededor del 80% de las personas con epilepsia viven en países con pocos recursos³.

En 1996, el estudio de Rochester mostró que la incidencia de una primera crisis no provocada era de 61 por 100.000 habitantes y la incidencia de la epilepsia activa era de 44 de 100.000 por año⁴. Esto varía según el desarrollo del país, elevándose hasta 100-190 casos por 100.000 habitantes y año en países subdesarrollados⁵.

La prevalencia de epilepsia activa se estima en 6,38 por 1000 habitantes (IC 95%: 5,57-7,30). La incidencia acumulada anual fue de 67,77 por 100.000 personas (IC 95%: 56,69-81,03), mientras que

la tasa de incidencia fue de 61,44 por 100.000 personas-año (IC 95%: 50,75-74,38)⁶. La prevalencia de la epilepsia en los países de renta baja y media se estima como aproximadamente el doble que en los países desarrollados^{6,7}.

En España, en 2015 se publicó un estudio de prevalencias que proporcionó una estimación de la prevalencia de la epilepsia en la región mediterránea. A lo largo de la vida la prevalencia observada fue de 14,87 casos por cada 1.000 personas de 18 años o más; 5,79 casos de epilepsia activa y 9,08 casos de epilepsia inactiva⁸.

1.1.3. Pronóstico

El pronóstico de remisión se ha basado en estudios en países en vías de desarrollo donde un 70 a 94% de pacientes no recibieron tratamiento. Los estudios disponibles mostraron una cifra de remisión del 50% con una duración de epilepsia similar a la recogida en estudios de países occidentales⁹.

En países desarrollados, se inicia tratamiento al diagnóstico y el pronóstico varía con el tipo de epilepsia. Las epilepsias sintomáticas tienen una probabilidad significativamente menor de remisión a los cinco años que aquellos con epilepsias idiopáticas (30 vs. 42% a los 15 años respectivamente)¹⁰. Alrededor del 60% de pacientes con epilepsia de inicio en edad infantil presenta una remisión a los 5 años tras retirada de medicación¹¹.

El único predictor independiente de remisión al año y a los dos años fue el número de crisis en los seis meses posteriores a la primera crisis^{12,13}. En Finlandia se realizó un estudio poblacional de inicio en edad infantil y con un seguimiento medio de 40 años, donde se evaluaron 102 niños, y se encontró que la frecuencia de las crisis en estadios precoces se asociaba a un mejor control a largo plazo con medicación anticrisis, pero no se relaciona la mortalidad, mientras que la etiología sintomática era un predictor de crisis y mortalidad¹⁴.

1.1.4. Comorbilidad

La epilepsia asocia comorbilidades en alrededor del 50%¹⁵ de los pacientes. Su detección y tratamiento precoz tiene un impacto sobre el control de crisis y la calidad de vida de los pacientes¹⁶. La comorbilidad neuropsiquiátrica se ha asociado tradicionalmente a la epilepsia, siendo la depresión, la ansiedad, la psicosis, los trastornos cognitivos, el autismo y los trastornos funcionales neurológicos (crisis psicógenas de naturaleza no epiléptica) las más frecuentes y clínicamente relevantes¹⁷. Recientemente se ha relacionado también ciertas enfermedades sistémicas autoinmunes¹⁸ como la diabetes mellitus tipo 1 y la artritis reumatoide¹⁵.

La fisiopatología de la epilepsia no se conoce en detalle, pero las comorbilidades y la mortalidad temprana en los pacientes con epilepsia crónica sugieren un componente sistémico. Los procesos bioquímicos fisiopatológicos, que incluyen la inflamación, estrés oxidativo, glicación y metilación podrían ser la base de la disfunción sistémica¹⁹.

1.1.5. Mortalidad

La epilepsia conlleva un mayor riesgo de muerte prematura de 2 a 7 veces superior a la población general^{20,21}. Hasta un tercio de todas las muertes prematuras son atribuibles a la epilepsia de forma directa, como el estado epiléptico, traumatismos o muerte súbita asociada a epilepsia (SUDEP), o indirecta secundariamente a neumonía aspirativa, suicidio o ahogamiento entre otras^{22,23}.

La etiología de las crisis es el factor más importante para el aumento del riesgo de mortalidad prematura en personas con una primera crisis epiléptica en cualquier rango de edad²⁴. En pacientes adultos sin causa identificable de epilepsia, el riesgo de muerte prematura fue más bajo en los pacientes con epilepsia generalizada idiopática y etiología criptogénica²⁵. La tasa de mortalidad de las personas con epilepsia oscila entre 1 - 7 pacientes por cada 100.000 habitantes al año¹⁵.

La incidencia de SUDEP es de 1 a 2 casos por cada 1.000 personas-año con un pico en el rango de 20 a 40 años²⁶ y supone la segunda causa neurológica de pérdida potencial de años de vida. Las crisis tónico-clónicas generalizadas frecuentes son el principal factor de riesgo, especialmente si ocurren durante la noche, por lo que la supervisión nocturna podría ser protectora²⁷. Actualmente existen dispositivos de detección de crisis que permitirían alertar a familiares o registrar crisis

durante el sueño que de otra manera pasarían desapercibidas²⁸. Reducir la frecuencia de las crisis tónico-clónicas generalizadas parece ser la mejor manera de reducir el riesgo de SUDEP²⁹.

1.2. Clasificación

La precisión en el diagnóstico de los pacientes es importante para plantear la estrategia terapéutica más adecuada. La heterogeneidad de las crisis y de las epilepsias hace necesario una clasificación que proporcione un lenguaje común. Para ello la clasificación se ha dividido en tres niveles: tipo de crisis, tipo de epilepsia y síndromes.

1.2.1. Tipos de epilepsia

Desde el punto de vista etiológico, la epilepsia puede clasificarse como genética, estructural, metabólica, inmune, infecciosa o desconocida. Una misma entidad puede pertenecer a dos categorías diferentes, como es el caso de la esclerosis tuberosa que presenta una etiología estructural y genética³⁰.

1.2.2. Tipos de crisis

La primera clasificación de las crisis fue realizada por Gastaut en 1969³¹. El desarrollo del vídeo-EEG simultáneo permitió que la ILAE publicase en 1981 una nueva propuesta de clasificación de crisis³², seguido de una propuesta de clasificación de la epilepsia y que introdujo el concepto de síndrome epiléptico³³.

Las crisis se clasifican según el inicio, en focales, generalizadas o desconocidas. Se clasifica como focal una crisis que se ha generado en redes cerebrales limitadas a un hemisferio, y generalizada cuando se ha originado en redes distribuidas bilateralmente³⁴. La presencia o ausencia de alteración de conciencia y la afectación del tono muscular son factores relevantes y deben registrarse en la

clasificación de crisis² por las limitaciones que conlleva para los pacientes a la hora de realizar actividades básicas y la carga familiar que suponen³⁵.

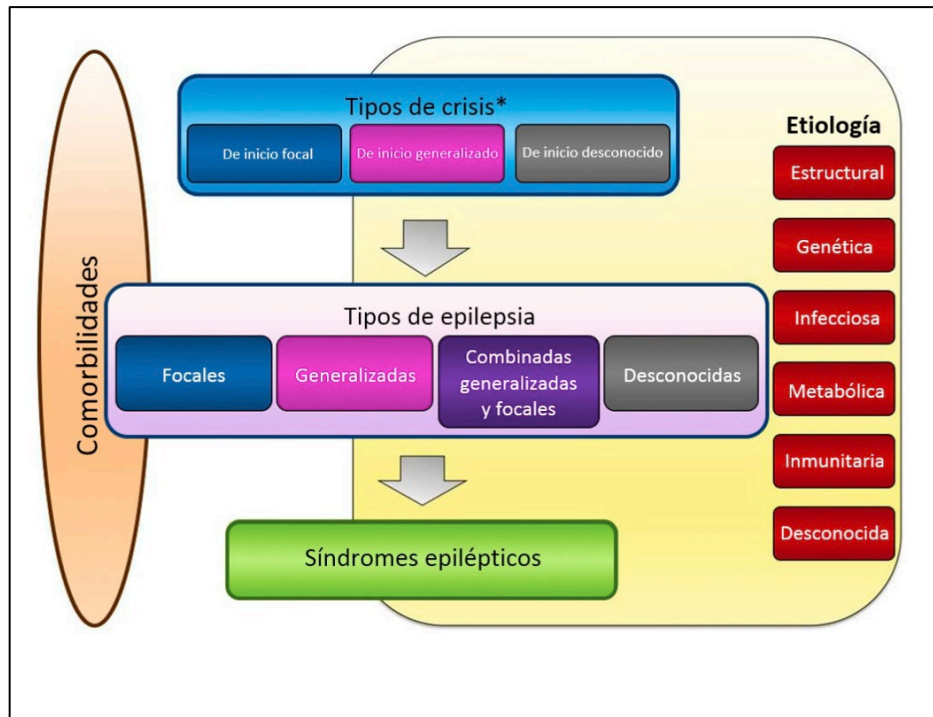


Figura 1. Última clasificación de las epilepsias de ILAE. ³⁶

* Indica el inicio de las crisis.

Las crisis epilépticas pueden presentar como primer síntoma un aura, que es una sensación premonitoria que puede alertar sobre la activación patológica o disfunción de una red epiléptica³⁷.

Las crisis focales se clasifican según la presencia de síntomas motores o no motores. Si presentan síntomas motores, pueden describirse como tónicas (rigidez de los músculos), mioclónicas (contracción repentina y breve (<100 ms) de los músculos), atónicas (pérdida de tono muscular sin un evento mioclónico o tónico precedente), clónicas (contracción y relajación rítmica de los músculos), tónico-clónicas (combinación de tónico y clónico), espasmos epilépticos (flexión, extensión o flexo-extensión mixta de los músculos del tronco principalmente (de mayor duración que los mioclónicos, pero menos que los tónicos)) o hipermotores (movimientos bilaterales prominentes, golpes, patadas, abrazos). Los signos no motores pueden describirse como sensitivos (por ejemplo, una sensación auditiva olfativa o visual), cognitivos (como afasia, alucinaciones,

alteraciones mnésicas), emocionales (miedo, risa, placer o ansiedad) o autonómicas (náuseas, vómitos, frío o calor).

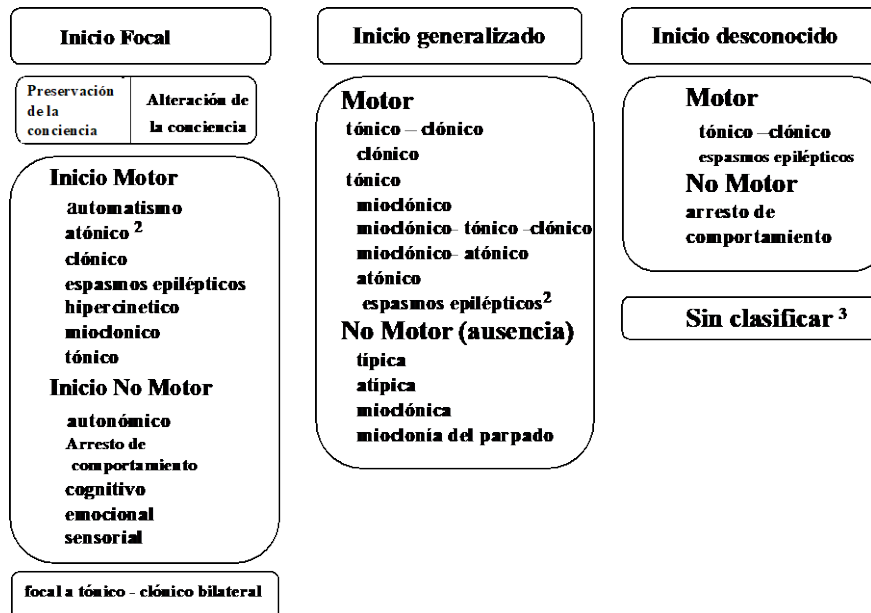


Figura 2. Adaptado de la Clasificación operacional de crisis epilépticas de la Liga internacional contra la epilepsia.

1.3. Epilepsia del lóbulo temporal

Esta tesis no hará referencia a la epilepsia extratemporal porque se centra en la TLE. La ILAE reconoce dos tipos de ELT con características clínicas y fisiopatológicas diferentes: La epilepsia del lóbulo temporal mesial (ELTm) y la epilepsia del lóbulo temporal lateral o neocortical (ELTI)³⁸.

Se estima que alrededor del 60-70% de las epilepsias focales se originan en el lóbulo temporal³⁹ y la ELTm es la más frecuente. La ELT se caracteriza por crisis focales con alteración o preservación del nivel de conciencia, típicamente precedidos de auras específicas⁴⁰. Las auras más asociadas a la ELTm son la sensación epigástrica, los síntomas emocionales o afectivos de miedo y los estados de ensoñación (“dèjà vu/jamais vu”). Esto se produce por afectación predominante del hipocampo, estructura muy interconectada con la amígdala, la cual se encarga del procesado multimodal del

reconocimiento emocional. Las auras autonómicas, psíquicas, visuales complejas, auditivas y vertiginosas aparecen con mayor frecuencia asociados a la ELTI ⁴¹.

Tras el aura, en la ELTm las crisis se continúan, con frecuencia, de desconexión del medio acompañado de automatismos orales o manuales, habitualmente ipsilaterales a la zona epileptógena. Es habitual, además, la presencia de postura distónica de un miembro acompañada de automatismos de la extremidad contralateral. La aparición precoz de muecas o clonías faciales y actividad motora clónica sin automatismos orales hace pensar en la ELTI. Las crisis en la ELTI presentan por lo general, una semiología más heterogénea, una duración menor, desconexión del medio más precoz que cuando se originan en región mesial y con mayor frecuencia evolucionan secundariamente a tónico-clónica bilateral⁴². Si el paciente presenta afasia tras las crisis es probable que el hemisferio afecto sea el dominante para el lenguaje.

1.3.1 Anatomía del lóbulo temporal

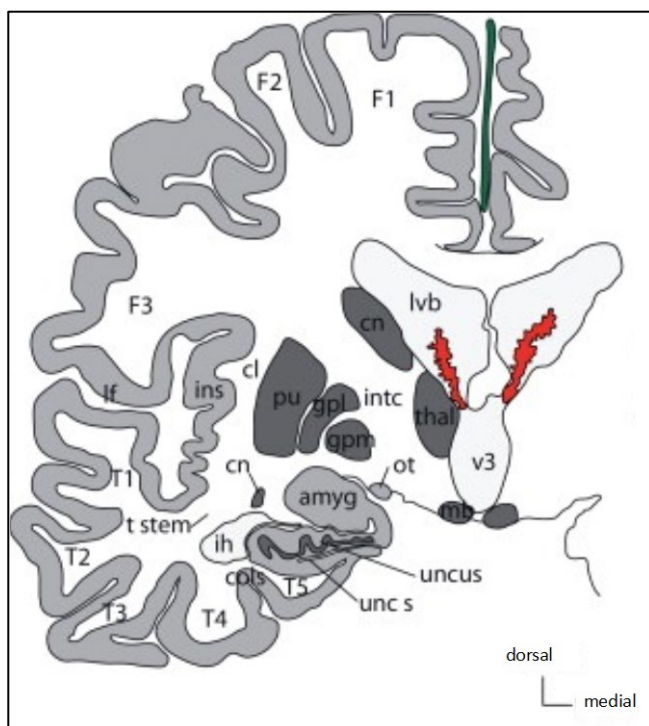
El lóbulo temporal está extensamente conectado funcionalmente. A nivel posterosuperior, está la circunvolución parahipocampal, conectado con la circunvolución cingular a través del istmo y por la circunvolución hipocampal al fórnix. Por arriba está conectado a la ínsula, a nivel anteriomedial colinda con el globo pálido a través de la amígdala, antero-lateralmente tiene a la corteza orbitaria a través del limen insular y posteriormente está conectado al lóbulo occipital por la circunvolución lingual ⁴³.

La superficie lateral está delimitada superiormente por la cisura de Silvio y constituida por las circunvoluciones temporal superior (T1), media (T2) e inferior (T3). La superficie más basal se compone de T3, fusiforme (T4) y parahipocampo (T5). T1 se continúa posteriormente con el giro supramarginal y abarca la circunvolución transversal de Heschl o área auditiva primaria, y el planum temporale, relevante para la nominación en el lado dominante. T2 se continúa posteriormente con la circunvolución angular y tiene importantes conexiones funcionales con los lóbulos parietal y occipital. T4 contacta posteriormente con la circunvolución lateral tèmpero-occipital. Figura 3.

El lóbulo temporal mesial está compuesto por el uncus, el hipocampo, la amígdala y la región parahipocampal. La circunvolución parahipocampal ocupa la zona de transición entre la formación del hipocampo y el fusiforme. En su parte anterior, se dobla para constituir el uncus. Posteriormente, se divide en una porción superior que continúa hasta el cíngulo a través del istmo y una porción

inferior que continúa con la circunvolución lingual para constituir el suelo del surco calcarino occipital. Superiormente, la circunvolución parahipocampal, en la región del subíctum, está separada del núcleo dentado por el surco hipocampal. El surco hipocampal va desde el cuerpo calloso hacia adelante hasta el uncus, para terminar entre la circunvolución parahipocampal y el uncus. Por debajo, la parte posterior de la circunvolución parahipocampal está separada de la circunvolución fusiforme por el surco colateral y su parte anterior, es decir, el área entorrinal, está limitada por el surco rinal desde el polo temporal. El área entorrinal, que tiene una organización mesocortical, es un importante punto de relevo para las señales aferentes y eferentes.

La región parahipocampal comprende varias regiones corticales agrupadas sobre una organización laminar y conectividad únicas⁴⁴. En su porción anterior, la región parahipocampal incluye la corteza entorrinal y la corteza perirrinal; su porción posterior está compuesta por la corteza parahipocampal posterior⁴⁵.



Leyenda: amyg: amígdala; atr: atrio del ventrículo lateral; cingg: cíngulo; cings: surco cingular; cl: claustró; cn: núcleo caudado; cols: surco colateral; F1: frontal superior; F2: frontal medio; F3: frontal inferior; gpl: globo pálido lateral; gpm: globo pálido medial; ih: asta inferior de ventrículo lateral; ins: insula; intc: cápsula interna; lf: cisura de Silvio o lateral; ot: tracto óptico; pu: putamen; T1: giro temporal superior; T2: giro temporal medio; T3: giro temporal inferior; T4: giro fusiforme; T5: parahippocampal gyrus; thal: tálamo; tstem: tronco temporal; uncs: surco uncal; v3: III ventrículo

Figura 3. Esquema anatómico del lóbulo temporal. Adaptado de Dextrieux et al. Neurochirurgie⁴⁶

1.3.2 Causas estructurales

Las causas de la ELT son muy variadas; los casos más comunes son sintomáticos, relacionados con una lesión estructural, como la esclerosis del hipocampo (EH), que es la principal causa de la TLE. Los denominados casos criptogénicos son aquellos en los que no se detectan lesiones estructurales y no se ha objetivado un origen genético de los principales genes conocidos asociados a epilepsia.

La ELTm es la causa principal de crisis focales en adultos. La zona epileptógena se encuentra en las estructuras temporales mesiales, como el hipocampo, la amígdala y la circunvolución parahipocampal. La mayoría de los casos corresponden a la esclerosis temporal mesial, que incluye la EH, aunque es frecuente que se extienda a otras estructuras límbicas, especialmente la amígdala. Entre las causas alternativas de la ELTm se encuentran los tumores, las malformaciones del desarrollo cortical (MDC) u otras entidades poco frecuentes como la encefalitis autoinmune o elencefalocele temporal. En algunos casos, la EH puede coexistir con otra lesión epileptógena, lo que se denomina patología dual ⁴⁷.

La TLEI, que se origina en la neocorteza del lóbulo temporal, es menos frecuente y las causas son casi siempre secundarias a una lesión estructural, principalmente tumores o MDC, que en ocasiones son difíciles de visualizar en los lóbulos temporales, malformaciones vasculares (malformaciones arterio-venosas y cavernoma) y lesiones glióticas relacionadas con traumatismos e infartos cerebrales anteriores.

1.3.3 Función del hipocampo

El hipocampo desempeña un papel fundamental en el aprendizaje y la memoria^{48,49} y se ha considerado un elemento clave en el circuito emocional de Papez⁵⁰. La información procedente de las grandes zonas del neocórtex converge en el área entorrinal y luego accede al hipocampo. Los elementos recién adquiridos atraviesan el hipocampo antes de ser fijados en el neocórtex. La memoria se puede clasificar en memoria a corto plazo, en referencia al recuerdo de los elementos novedosos o recientes que se almacena en el hipocampo, y la memoria a largo plazo, de los elementos antiguos, que depende del neocórtex⁵¹. El área entorrinal, a pesar de su pequeño tamaño, es la principal entrada al hipocampo⁵².

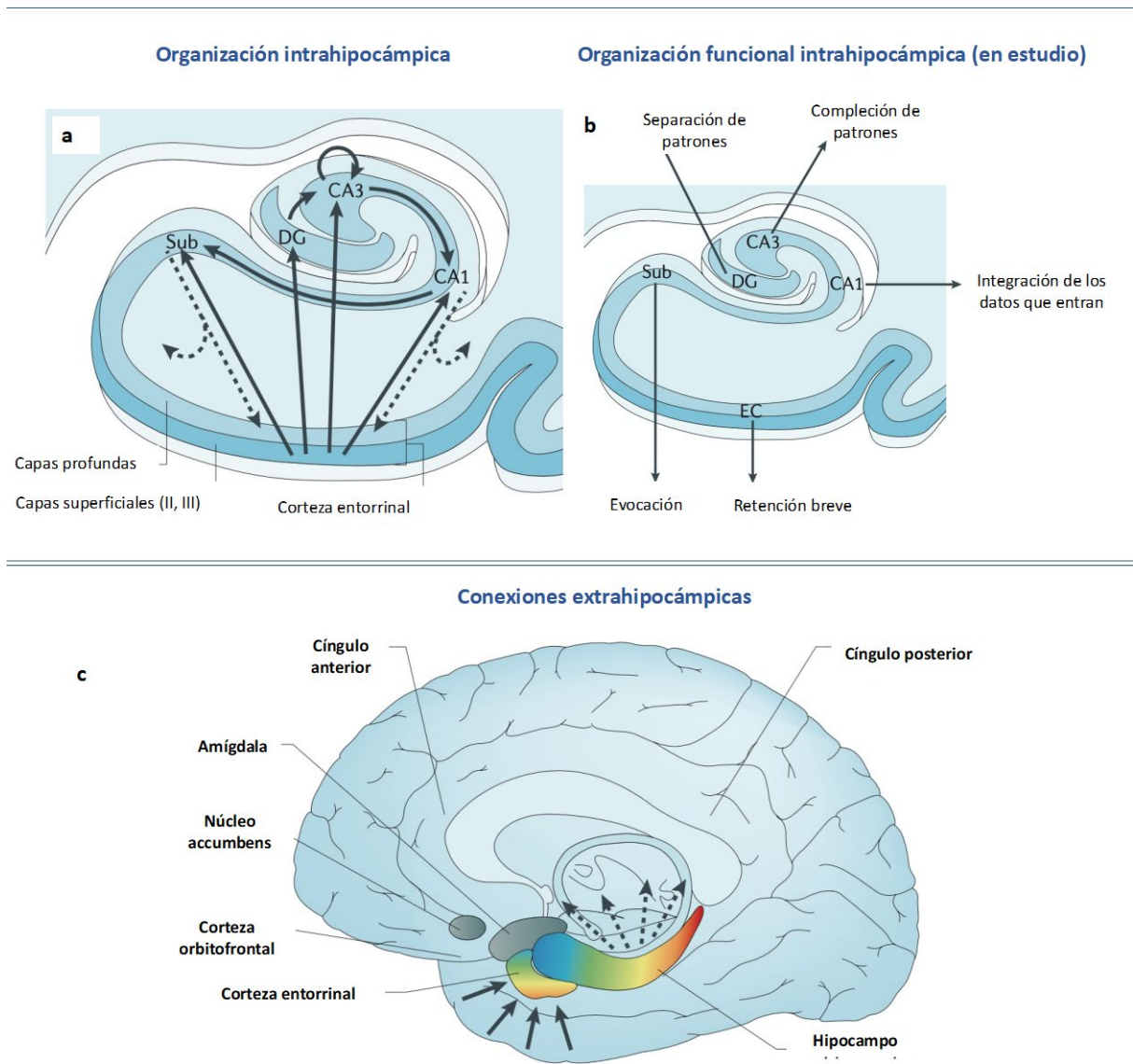


Figura 4. a) Representación de las vías intrahipocámpicas b) hipótesis actual sobre la organización funcional en las diferentes subregiones del hipocampo c) principales conexiones desde el hipocampo. Sub: subiculum; DG: núcleo dentado; EC: corteza entorrinal. Adaptado de Small et al. Nature Reviews Neuroscience 2011⁵³

Tradicionalmente, se ha clasificado la memoria en dos grandes subsistemas: la memoria declarativa y la no declarativa. El hipocampo está implicado en todos los aspectos de la memoria declarativa, es decir, la memoria semántica, que implica el recuerdo de hechos y conceptos; la memoria episódica, que permite el recuerdo consciente de acontecimientos y las relaciones entre ellos; y la memoria espacial, que implica el reconocimiento de la ubicación en el espacio⁵⁴. El allocórtex del hipocampo, compuesto sólo por tres capas, tiene funciones cognitivas muy elevadas. Las neuronas del

hipocampo tienen una importante plasticidad: las estimulaciones repetitivas producen una modificación persistente de su estado fisiológico dando lugar al proceso de potenciación a largo plazo⁵⁵. Por último, el hipocampo puede producir nuevas neuronas durante toda la vida⁵⁶. Tras pasar por el hipocampo, la información a memorizar se almacena en la corteza de asociación. Las proyecciones hipocámpicas involucran grandes áreas neocorticales incluyendo, en particular, las cortezas prefrontal y retrosplenial⁵⁴. No obstante, los mecanismos de almacenamiento todavía se desconocen en gran medida.

El circuito intrahipocámpico se dividió inicialmente en dos vías según el recorrido de las fibras intrahipocámpicas: la vía polisináptica o indirecta, y la vía monosináptica o directa. El circuito córtico-hipocámpico clásico comprende la entrada glutamatérgica de las capas superficiales de la corteza entorrinal, capa II (LII) y capa III (LIII), a las neuronas piramidales de CA1 a través de las vías poli o monosináptica. La vía polisináptica se compone del área entorrinal, el núcleo dentado, CA3, CA1 y el subículo⁵⁷. Las proyecciones posteriores del hipocampo a las capas profundas de la corteza entorrinal completan el circuito.

Estudios más recientes han demostrado que además de las entradas clásicas desde CA3 y corteza entorrinal, las neuronas de CA1 también reciben una fuerte entrada excitatoria desde la región CA2⁵⁸, que presenta una identidad molecular única⁵⁹ y sugieren la importancia de la región CA2 en ciertas funciones del hipocampo⁶⁰.

El circuito corticohipocámpico actual integra las entradas glutamatérgicas de la corteza entorrinal al hipocampo, así como las conexiones dentro del hipocampo. Además de las clásicas vías trisinápticas (LII → giro dentado → CA3 → CA1) y monosinápticas (LIII → CA1) de flujo de información, CA1 también recibe proyecciones monosinápticas de LII de la corteza entorrinal medial y CA2 recibe entradas directas de LII. Dentro del hipocampo, CA2 envía información a CA1, dirigidas a zona dendrítica que se superponen con las entradas CA3 → CA1. Las neuronas de CA2 también reciben algunas entradas del núcleo dentado y CA3.

Se han identificado distintos patrones de oscilaciones de la red hipocámpica que se han asociado con la formación, consolidación y recuperación de la memoria. El ritmo theta del hipocampo (4-12 Hz) se genera durante la exploración activa y el sueño REM y se ha relacionado con la codificación y consolidación de la memoria⁶¹. Se cree que las oscilaciones theta del hipocampo son el resultado de las interacciones entre la corteza entorrinal, el CA3, el septo medial y los generadores de ritmo

intrínsecos que implican a los subcampos del CA1 y el subíulum. A los ritmos theta se suman las oscilaciones gamma lentas (25-55 Hz) y rápidas (60-100 Hz) generadas por las interacciones sinápticas entre las interneuronas y las entradas excitatorias que llegan desde CA3 y la corteza entorrinal⁶². El acoplamiento theta-gamma se ha asociado a una mejor codificación y evocación. Los patrones oscilatorios del hipocampo pueden estar regulados por la actividad de diferentes tipos de interneuronas inhibitorias; a su vez, la actividad de las interneuronas es modulada durante las oscilaciones de la red⁶³.

La plasticidad sináptica se considera desde hace tiempo un mecanismo celular de formación de la memoria. El aprendizaje se definió como el proceso por el que se adquiere nueva información, mientras que la memoria es la persistencia del proceso de aprendizaje en el tiempo. Es esta naturaleza temporal de la memoria, la que da lugar a las distinciones entre la información que es temporalmente accesible a la conciencia inmediata (denominada memoria de trabajo y memoria a corto plazo) y la que se codifica de forma más estable y permanente y debe reconstruirse para ser recordada (memoria a largo plazo). Esta distinción evidencia tanto la disponibilidad temporal de la información, así como las diferencias potenciales en los centros neuronales de los procesos de codificación y recuperación. La memoria a largo plazo se compone de sistemas de memoria explícita o declarativa, e implícita o no declarativa o procedimental. La memoria explícita permite el recuerdo consciente y se subdivide en memoria semántica; el recuerdo consciente de la información de los objetos del medio y su significado, y la memoria episódica; el recuerdo de los acontecimientos individuales en orden espacial y contextual⁶⁴.

Los estudios en modelos animales en distintas patologías neurológicas permitieron evaluar los déficits provocados por las lesiones, pero fueron los estudios del caso de H.M. los que sentaron los principios fundamentales de la organización funcional de la memoria en neurociencia. La ablación del hipocampo produce principalmente trastornos de la memoria a corto plazo. Pueden observarse marcados defectos en el recuerdo de eventos que ocurren después de la aparición de la lesión, llamado amnesia anterógrada, pero también en la memoria espacial⁶⁵.

En el lóbulo temporal mesial, las conexiones entre las estructuras límbicas, y de estas con las regiones laterales temporales, permiten la sinergia de la actividad entre las emociones, el comportamiento y la memoria, y son esenciales para el almacenamiento de la memoria episódica⁶⁶. Hace más de dos décadas, Mesulam definió el sistema límbico como un grupo de estructuras

corticales y subcorticales interconectadas dedicadas a vincular los estados viscerales y emocionales con la cognición y el comportamiento⁶⁷.

El avance a nivel tecnológico ha permitido postular que sistema límbico incluye 3 redes distintas, pero parcialmente superpuestas:

- La red hipocámpica-diencefálica y parahipocámpica con un papel en la memoria y orientación espacial.

- La red temporo-amígdala-orbitofrontal que asocia la emoción con la cognición.

- La red predeterminada que está implicada en la memoria autobiográfica y la introspección.

No existe un modelo de memoria establecido en la ELT pero existen dos modelos principales: 1) el modelo tradicional de reserva del hipocampo, que sugiere que la reserva o la capacidad del hipocampo contralateral es la que determinará la aparición de cambios funcionales en la cognición tras la cirugía y 2) el modelo de adecuación funcional que postula que el alcance de la pérdida de memoria después de la cirugía viene condicionado por la adecuación funcional del tejido a reseca en el lóbulo temporal ipsilateral, no la reserva funcional del temporal contralateral⁶⁸. Las lesiones unilaterales en el lado izquierdo dan lugar a déficits prominentes de la memoria verbal, mientras que las lesiones unilaterales en el lado derecho se han asociado a déficits de la memoria visual, que tiene un menor impacto en la autonomía del paciente⁶⁹.

1.3.4 Fisiopatología de la esclerosis de hipocampo

La lesión epileptógena más común asociada a la ELTm es la EH, a menudo encontrada en tejido cerebral reseca de pacientes operados⁷⁰. Los pacientes con esclerosis unilateral del hipocampo se han considerado los mejores candidatos a cirugía de epilepsia. Aunque existen múltiples factores pronósticos⁷¹, entorno a un 50-60% de pacientes con estas características se encuentran libre de crisis tras 8-10 años⁷². La EH se ha asociado a crisis febriles en edad infantil, relacionadas probablemente con una predisposición basal o como resultado de la crisis febril compleja⁷³.

Los hallazgos patológicos característicos son la pérdida de neuronas excitatorias o inhibitorias en subcampos específicos, y reorganización sináptica que precipita alteraciones de tipo estructural y funcional. La ILAE ha clasificado la EH en tres tipos según la pérdida neuronal en un subcampo específico. La EH ILAE tipo 1 se caracteriza por una pérdida celular neuronal severa y gliosis predominante en las regiones CA1 y CA4, y se asocia con frecuencia a una historia de precipitantes iniciales antes de los 5 años, con inicio temprano de las crisis y control favorable tras la cirugía. En la EH ILAE tipo 2 existe pérdida celular neuronal y gliosis predominante en CA1. En la EH ILAE tipo 3 hay pérdida celular neuronal y gliosis predominante en CA4. La EH ILAE tipo 2 y tipo 3 se han estudiado de forma menos sistemática hasta ahora, pero algunos informes apuntan a un resultado menos favorable y a diferencias en cuanto a los antecedentes de epilepsia, como una edad más tardía de inicio de crisis⁷⁴.

Hallazgos patológicos principales						
	Ausencia de EH	Gliosis	ILAE tipo 3	ILAE tipo 2	ILAE tipo 1	ILAE tipo 1
	No EH	Gliosis del hilus	Esclerosis del hilus	Predominantemente CA1	EH clásica	Pérdida neuronal y extensa (y gliosis) en todos los subcampos incluido el N.dentado
Classification system/era	No pérdida neuronal ni gliosis	Gliosis únicamente (generalmente en la zona subgranular)	Pérdida neuronal Y gliosis en CA4	Pérdida neuronal Y gliosis predominante en CA1	Pérdida neuronal Y gliosis en CA1 > CA4, CA3 con preservación de CA2	Pérdida neuronal y extensa (y gliosis) en todos los subcampos incluido el N.dentado
Corsellis/Bruton (1966-1988)	No EH		Esclerosis del hilus	No identificado	Esclerosis clásica	Esclerosis total
Wyler (1996)	Grado I	Grado I	Grado 2 (patrón de hilus)	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Blumcke/ILAE (2007 - 2013)	No EH	Sólo gliosis	EH ILAE tipo 3	EH ILAE tipo 2	EH ILAE tipo 1	
Proporción aproximada*	No pérdida neuronal ni gliosis	desconocido	3-7,4%	5-10%	60-80%	
Correlaciones clínico-patológicas en las series quirúrgicas de TLE**	1) Outcome postquirúrgico de libertad de crisis (42-58%) 2) Crisis febriles- menos común	Especificidad desconocida para	1) Patrón de DH más frecuentemente asociada con una segunda lesión como tumores neuroepiteliales, cavernomas (patoogía dúal) 2) Edad de inicio más tardía 3) Peor resultado postquirúrgico de libertad de crisis en algunas series	1) Edad de inicio más tardía 2) Peor resultado postquirúrgico de libertad de crisis en algunas series	1) Altas tasas de libertad de crisis (70-85%) postcirugía a los 2 años (50% a los 10 años). 2) Frecuente asociación con crisis febriles (50-76%)	

Figura 3. Evolución de la clasificación de la esclerosis de hipocampo y características asociadas.

Figura adaptada de Maria Thom, *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 2014⁷⁵.

*Se refiere a la incidencia relativa de los patrones de EH en las series quirúrgicas donde la EH/esclerosis temporal mesial se considera la causa de epilepsia tanto de forma electroclínica y/o por RM. ** Las correlaciones clínico-patológicas para distintos subtipos se han reportado en algunas, pero no todas las series quirúrgicas. En la imagen superior se han representado las neuronas piramidales de los subcampos del hipocampo y subiculum que se muestran en rojo, las células granulares en azul y los astrocitos en verde.

1.4. Herramientas de planificación prequirúrgica

Alrededor del 30-40% de pacientes con epilepsia no tendrá una buena respuesta a la medicación anticrisis⁷⁶. La ausencia de control de crisis con los fármacos existentes puede provocar una alteración en el desarrollo psicosocial y cognitivo del paciente así como importante devaluación de la calidad de vida³⁴. En estos casos es necesario plantear opciones de tratamiento quirúrgico y determinar si el paciente podría ser un buen candidato.

Los pacientes con epilepsia focal farmacorresistente se pueden, en algunos casos, beneficiar de la extirpación o desconexión de una región cerebral circunscrita para lograr el control total de las crisis, o al menos detener las crisis incapacitantes. En este grupo la cirugía se ha demostrado rentable y mejor que el tratamiento médico en el control de crisis y calidad de vida⁷⁷. La proporción de individuos que están libres de crisis tras la cirugía oscila entre el 50 y el 80% en grupos bien seleccionados⁷⁸. El conocimiento preciso de la anatomía y función del lóbulo temporal es fundamental en la evaluación prequirúrgica.

En los pacientes con epilepsia fármacorresistente la cirugía de epilepsia es una opción terapéutica relevante en su abordaje. El objetivo de la cirugía de la epilepsia se basa en dos pilares: la eliminación completa del tejido epiléptico para alcanzar la libertad de crisis y la ausencia de déficits neurológicos o neuropsicológicos asociados⁷⁹. Esto sólo puede alcanzarse mediante una evaluación prequirúrgica exhaustiva en la que se localicen con la mayor precisión posible el tejido epiléptico y las regiones cerebrales esenciales⁸⁰. Alrededor de un tercio de los pacientes con epilepsia presentan farmacorresistencia y más de dos tercios de ellos tienen epilepsia focal⁸¹. Los avances en las técnicas de imagen, posprocesado y computación han aumentado la detección de las zonas de inicio de las crisis, lo que facilita el acceso a cirugía y aumenta las probabilidades de una selección adecuada del paciente candidato⁸².

La evaluación prequirúrgica puede subdividirse en técnicas obligatorias que incluyen la monitorización video-EEG de superficie, la RM de alta resolución con protocolo específico de epilepsia y las pruebas neuropsicológicas, que deben realizarse en todos los pacientes; y técnicas opcionales (SPECT, PET, RMf, espectroscopia, magnetoencefalografía, test de Wada), que deben aplicarse sólo en los casos en que métodos obligatorios son insuficientes para permitir una localización fiable de la zona epileptógena y/o de zonas elocuentes⁸³.

1.4.1. Video-EEG

La monitorización vídeo-EEG de superficie es una de las pruebas básicas y tiene un papel fundamental en la evaluación diagnóstica de los pacientes con epilepsia. En la TLE los patrones interictales en el vídeo-EEG de superficie puede poner de manifiesto actividad epileptiforme temporal anterior en la mayoría de los casos y también actividad delta intermitente focal sobre la región temporal afectada que puede tener un papel lateralizador, aunque no es infrecuente la presencia de actividad a nivel temporal contralateral. Los electrodos de superficie pueden lateralizar bien, pero no localizan de forma precisa el foco de la crisis⁸⁴. El EEG ictal muestra inicio ipsilateral en la zona de sospecha de inicio de crisis en el 70% de los casos, aunque puede aparecer en el temporal contralateral en un 13% de los casos. El EEG ictal muestra anomalías en el 95% de los pacientes que presentan crisis focales con alteración del nivel de conciencia, y el 66% de ellos muestra un electrodecremento inicial. La actividad theta rítmica a 5-7 Hz en las regiones temporales es característica de la TLE. La distinción entre la actividad ictal ELT neocortical y mesial puede ser difícil, pero la ELT neocortical se asocia a una menor frecuencia media de actividad rítmica lateralizada con una distribución más extensa involucrando todo el hemisferio ipsilateral, mientras que la actividad rítmica en las crisis de la ELTm es máxima en la región temporal ipsilateral⁸⁵. A nivel interictal, son características las descargas epileptiformes aisladas, como las puntas y ondas agudas sobre la región temporal y la actividad delta rítmica intermitente temporal, fuertemente correlacionadas con el diagnóstico de TLE. En las crisis del lóbulo temporal mesial, la amplitud de las puntas temporales mesiales es máxima en los electrodos temporales anteriores del cuero cabelludo, y en los electrodos esfenoidales cuando se utilizan⁸⁶.

1.4.2. Estereoelectroencefalografía

Los estudios intracraneales con estereoelectroencefalografía (SEEG) han demostrado la complejidad de las redes del lóbulo temporal asociadas a la HS. Las estructuras temporales mesiales contienen varios potenciales generadores de crisis⁸⁷, incluyendo no sólo el complejo amígdala-hipocampo, sino también la circunvolución parahipocámpica y la corteza entorrinal^{88,89}. La afectación preferente de una o varias de estas estructuras no conlleva necesariamente diferencias semiológicas importantes. Por el contrario, los patrones de SEEG pueden ayudar a diferenciar los inicios hipocampales de los extrahipocampales: (1) el inicio hipsíncrono, que comienza con puntas

periódicas de baja frecuencia y alta amplitud, se ha asociado al hipocampo y podría estar relacionado con una pérdida neuronal importante en dicha región; (2) la aparición inicial de una descarga rápida de bajo voltaje apuntaría a estructuras extrahipocampales, y sugeriría un papel principal de la corteza entorrinal en el acoplamiento hipocampoentorrinal, especialmente cuando se objetiva atrofia por RM en la corteza entorrinal⁹⁰.

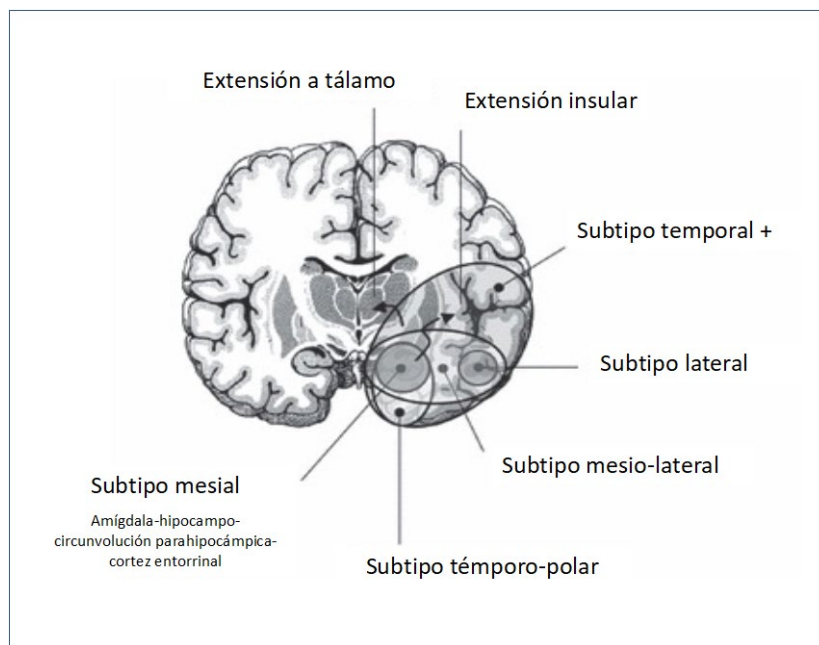


Figura 4. Vías de propagación en la epilepsia temporal. Adaptado de Kahane et al. *Epilepsia* 2010⁹¹

1.4.3. RM estructural

La neuroimagen de epilepsia fármacorresistente se ha centrado tradicionalmente en la detección de lesiones focales, dado su especial relevancia en la planificación quirúrgica. La detección de lesión por RM y la posterior resección son los mejores predictores de libertad de crisis tras la cirugía⁹². Las características estructurales de la RM basadas en la superficie de la morfología, así como el contraste y la intensidad del tejido, han proporcionado una caracterización in vivo cada vez más detallada de estas lesiones y han sido útiles para guiar los algoritmos de detección automática de lesiones^{93,94}.

La RM estructural de alta resolución con protocolo específico de epilepsia puede ayudar a identificar la causa subyacente y localizar la zona epileptógena. Los protocolos estándar de RM cerebral no son capaces de detectar lesiones epileptógenas pequeñas o sutiles y por ello se requiere un protocolo específico de epilepsia. Las lesiones epileptógenas más comunes en la epilepsia farmacorresistente son la EH o las MDC, que a veces asocian cambios estructurales sutiles. Los pacientes con epilepsia generalizada idiopática habitualmente no muestran ninguna anomalía en la RM, y no es necesario un protocolo de RM dedicado a la epilepsia si tienen una buena respuesta a la medicación anticrisis.

Además de un protocolo específico, la realización de una RM de alto campo como la 3T, ha demostrado que la mayor resolución y la relación señal/ruido (SNR) que proporciona un escáner RM de alto campo permite la detección de lesiones sutiles que pueden pasar desapercibidas con un protocolo standard. También ha mejorado el uso de bobinas de matriz de fase de 32-96 canales que permite la mejor detección de lesiones superficiales. El Grupo de Trabajo de Neuroimagen de la ILAE compuso el protocolo de neuroimagen estructural denominado HARNESS-MRI⁹⁵, que recomienda secuencias 3D de alto contraste con vóxeles isotrópicos, es decir, con dimensiones idénticas en todos los planos. Este protocolo puede obtenerse en escáneres de 1,5T y 3T, es aplicable a adultos y niños, y proporciona una cobertura cerebral completa. No requiere angulaciones de cortes operador-dependiente y las imágenes pueden reformatearse en cualquier plano sin pérdida de resolución, disminuye el riesgo de volumen parcial y proporcionan una mejor SNR y contraste tisular.

T1-ponderada	3D FLAIR	T2-ponderada
GRE	TSE	TSE
MPRAGE	FLAIR	2D TSE
3D	3D	2D

Tabla 1. Secuencias indicadas dentro de los requerimientos mínimos del HARNESS.

El protocolo es generalizable, independientemente del entorno clínico y del país e incluye las secuencias: 3D FLAIR, T2, T1-MPRAGE y secuencias de susceptibilidad magnética. El grosor de los

cortes para T2 y FLAIR no debe superar los 3 mm, y la imagen T1 debe ser adquirida en 3D con un tamaño de vóxeles isotrópicos de 1 mm. Las imágenes T2-WI y FLAIR coronales deben ser oblicuas y perpendiculares a la angulación del hipocampo⁹⁶.

Cuando existe la sospecha diagnóstica de un tumor, una malformación vascular o un proceso infeccioso, el protocolo de HARNES-MRI debe complementarse con una secuencia T1 con gadolinio y con una de susceptibilidad magnética y contraste T2 sensibles a la sangre venosa, hemorragias, depósitos de hierro y calcificaciones.

En la epilepsia farmacorresistente, las únicas opciones curativas son la desconexión de la zona o red epileptógena mediante resección quirúrgica o ablación con láser. Las posibilidades de éxito posquirúrgico son de 2,5 a 3 veces superiores si se identifica una lesión epileptógena mediante RM. Sin embargo, la identificación precisa del margen de resección, punto esencial para optimizar los resultados quirúrgicos, suele ser difícil con 1,5 o 3T. Además, la ausencia de una lesión detectable por RM en aprox. un tercio de los pacientes con epilepsia fármacorresistente es una limitación importante para el acceso a cirugía.

La RM de 7T, en comparación con las intensidades de campo más bajas, tiene una mayor SNR y efectos de susceptibilidad, por lo que proporciona un mejor contraste de imagen, una mayor resolución espacial y un mayor contraste de susceptibilidad. Estas ventajas pueden resolver múltiples problemas preoperatorios y postoperatorios en la epilepsia fármacorresistente, incluyendo la detección de lesiones en el 16%-32% de los pacientes previamente RM negativos de 1,5 y 3T⁹⁷, y la identificación de tejido epileptógeno residual después de fracasos quirúrgicos⁹⁸.

2. MÉTODOS PARA EVALUAR LA MEMORIA PREVIO A CIRUGÍA DE EPILEPSIA

2.1. Evaluación neuropsicológica

El papel de la evaluación neuropsicológica en la evaluación prequirúrgica de los candidatos a la cirugía de epilepsia ha evolucionado con el tiempo. Hoy en día es una herramienta de uso obligado en la evaluación preoperatoria. La evaluación neuropsicológica prequirúrgica permite hacer una

predicción sobre el riesgo cognitivo asociado a la resección quirúrgica y gestionar las expectativas de cambio a nivel cognitivo incluyendo la detección del riesgo amnésico⁹⁹.

La evaluación neuropsicológica con tests de referencia permite establecer una línea de base sobre la cual evaluar cambios cognitivos y conductuales postquirúrgicos^{100,101}. Los índices de función en un dominio específico o múltiples dominios de la evaluación neuropsicológica pueden combinarse con otras medidas de integridad funcional y estructural para proporcionar medidas indirectas de la adecuación del hipocampo y la reserva funcional para poder hacer una estimación pronóstica¹⁰⁰.

La ILAE recomienda que en la evaluación neuropsicológica se evalúe la inteligencia general en el momento del estudio y se estime el coeficiente premórbido. También debe ser estudiada la velocidad de procesamiento, la atención sostenida, selectiva y dividida, así como la velocidad psicomotriz. La memoria debe ser evaluada categorizando tanto el aprendizaje, recuerdo libre a corto y largo plazo y el reconocimiento; así como la memoria autobiográfica, prospectiva y semántica con diferentes tipos de material verbal y no verbal. Se debe valorar el lenguaje, tanto la comprensión, expresión verbal, denominación, repetición y producción del habla. Se deben incluir las funciones espaciales como las capacidades visuoperceptivas y visuoespaciales y las funciones ejecutivas examinando la memoria de trabajo, generación de ideas, razonamiento verbal y no verbal, flexibilidad cognitiva, planificación y ejecución, inhibición de respuestas y cognición social. Por último, también deben evaluarse la percepción y la respuesta sensorial-motora, destreza y fuerza manual y la praxis.

También las habilidades académicas previas deben tenerse en cuenta. Los rasgos de personalidad, el estado de ánimo, el comportamiento, otros trastornos psiquiátricos y comorbilidades conductuales, creencias sobre la enfermedad y estrategias de afrontamiento deben ser estudiados. Por último, también se registrará la valoración de calidad de vida y funcionamiento psicosocial diario de los pacientes^{99,102}.

La limitación principal de la evaluación neuropsicológica es que es evaluador dependiente, está directamente influido por el sujeto que la realiza. Desde la ILAE se recomienda que los neuropsicólogos que realicen las valoraciones de epilepsia tengan una formación especializada en neuropsicología clínica. Se requiere, además, un conocimiento exhaustivo de las propiedades psicométricas de las evaluaciones cognitivas y conductuales estandarizadas, así como de su ejecución e interpretación clínica. A continuación, se requiere una formación adicional específica en

epilepsia para desarrollar la experiencia en la evaluación de las contribuciones relativas de los factores neurológicos, cognitivos, psicosociales y culturales a los perfiles neuropsicológicos de las personas con epilepsia. Por otro lado, el tiempo de evaluación es corto y en ocasiones no se pueden evaluar distintos aspectos de la memoria episódica que se pueden ver alterados en los pacientes con epilepsia temporal.

2.2. Test de Wada o test de amobarbital intracarotídeo

En el pasado, los métodos invasivos se utilizaron de forma rutinaria para identificar la corteza elocuente: el test de WADA se utilizaba para lateralizar la función, y el mapeo de estimulación eléctrica cortical sigue siendo el gold standard para localizar la corteza elocuente. En los últimos años, la RMf, se ha posicionado como una herramienta no invasiva muy útil para sustituirlos.

En la década de los noventa, prácticamente todos los centros de cirugía de la epilepsia realizaban el test de amobarbital intracarotídeo (TAI) a sus pacientes candidatos para evaluar la lateralización del lenguaje y el riesgo de deterioro de la memoria después de la operación. El uso del test de Wada se ha mostrado poco útil en la valoración prequirúrgica de la memoria verbal¹⁰³ y ha caído en desuso pero sigue siendo de referencia en casos complejos en los que no se ha podido aclarar con métodos no invasivos. El procedimiento consiste en la inyección lenta de 100-500mg amobarbital sódico en la arteria carótida interna, habitualmente tras un abordaje transfemoral. El amobarbital permite anestesiarse los dos tercios anteriores del hemisferio cerebral ipsilateral durante aproximadamente 5-10 minutos. Durante este periodo de anestesia hemisférica, la evaluación del lenguaje expresivo y receptivo proporciona un modelo reversible para evaluar el riesgo de cambios significativos de lenguaje y memoria tras la cirugía. Esto es importante porque los pacientes que se someten a una cirugía que involucra el lóbulo temporal pueden experimentar una disminución significativa de la memoria verbal tras la resección quirúrgica.

La principal limitación de esta prueba es que se trata de una prueba invasiva con alto riesgo de efectos adversos. Además, se ha visto que no sirve para predecir el deterioro de la memoria específica, mientras que la fMRI parece más fiable para la detección de deterioro de la memoria verbal o no verbal¹⁰⁴.

2.3. Estimulación cortical mediante estereoelectroencefalografía

En los pacientes con epilepsia fármacorresistente que requieren estudio invasivo con electrodos intracraneales para localizar la zona epileptógena, se puede emplear la estimulación eléctrica cortical para evaluar la función cortical. La estimulación eléctrica está dirigida a localizar las zonas de hiperexcitabilidad, reproducir las crisis habituales del paciente y/o las auras, pero también ayuda a trazar un mapa de la función cortical.

Las ventajas de la estimulación cortical es su potencial para evitar dañar áreas elocuentes importantes como el lenguaje, la función sensitivo-motora o la memoria. Las limitaciones principales son la limitada cobertura y el escaso muestreo del SEEG. Otra limitación relevante es que durante la estimulación parece posible que no sólo se vea afectado el nodo que se estimula, sino que puede existir transmisión de potenciales evocados a otras regiones y lo observado clínicamente podría ser un efecto de red. Otras limitaciones son la falta de estandarización entre centros y la falta de tareas validadas y estandarizadas que cubran la mayoría de las capacidades cognitivas¹⁰⁵.

2.4. Resonancia magnética

2.4.1. RM estructural con evaluación morfológica de hipocampo

Las técnicas de RM estructural permiten evaluar la morfología de las áreas corticales y subcorticales, y proporcionan nuevas perspectivas sobre las estructurales interregionales. Los cambios estructurales en localizaciones específicas no se reflejan adecuadamente en las mediciones de volumen. El análisis de la forma se ha posicionado como una alternativa más precisa para la comunidad de neuroimagen debido a su potencial para localizar con precisión los cambios morfológicos entre las estructuras sanas y las patológicas.

Volumetría

La evaluación cuantitativa, obtenida mediante RM volumétrica, se ha aplicado cada vez más en un amplio número de patologías neurológicas gracias a los avances de la tecnología computacional.

Su papel debe ser complementario a la inspección visual de las imágenes estructurales, con el objetivo específico de mejorar la detección de la patología cerebral focal y sutil. Los métodos volumétricos se basan principalmente en la segmentación cerebral, es decir, en la separación del contenido intracraneal en clases de tejido parenquimatoso y no parenquimatoso. El uso clínico de la volumetría apoya el diagnóstico de la enfermedad, ayuda al seguimiento de la progresión clínica de la enfermedad y permite una evaluación más precisa de los efectos del tratamiento¹⁰⁶.

La atrofia de las estructuras temporales mesiales puede ser sutil y difícil de evaluar con una evaluación visual en fases incipientes. El estudio volumétrico de las distintas áreas del lóbulo temporal mesial, incluyendo el hipocampo, la amígdala, la corteza entorrinal y el polo temporal, ya sea mediante el uso de la volumetría manual o de algoritmos automatizados, puede ayudar a lateralizar el foco de la crisis e implicar el lóbulo temporal en los pacientes epilépticos, dado que permite la comparación con controles sanos e incluso con las estructuras temporales mesiales contralaterales del paciente.

En la ELT se ha demostrado que la medición del volumen del hipocampo y la relaxometría T2 mejoran la detección de la EH¹⁰⁷, pero su uso clínico es todavía bajo, porque el software no es fácil de implementar y para obtenerla es necesario incorporar al menos otra secuencia, alargando el tiempo de la prueba. No obstante, se ha visto que este método beneficiará a los pacientes con sospecha de epilepsia del lóbulo temporal con examen de RM normal y posible EH.

En la epilepsia neocortical se han utilizado varios métodos de cuantificación para analizar las anomalías corticales, siendo la morfometría basada en el vóxel y la morfometría de superficie, los más usados. Ambos métodos utilizan la secuencia T1 volumétrico utilizada en el protocolo clínico de epilepsia. El programa de análisis morfométrico basado en la voxel based morphometry es capaz de localizar el borramiento de la unión entre la sustancia gris y blanca, las anomalías en giros corticales anormales o el grosor cortical alterado¹⁰⁸. Varios estudios han demostrado la capacidad de este programa para detectar la displasia cortical focal (DCF), incluso cuando la RM estructural no es capaz de detectar ninguna anomalía¹⁰⁹.

La cuantificación morfométrica puede proporcionar información sobre el grosor cortical y los surcos profundos. Utilizando el aprendizaje automático de los patrones de RM obtenidos, este método es capaz de identificar la DCF entre los pacientes con epilepsia extratemporal diagnosticados inicialmente como RM negativos. Sin embargo, estos métodos solo están disponibles en algunos

centros terciarios y no se utilizan comúnmente en entornos clínicos. Los pacientes que tienen más probabilidades de beneficiarse de ellos son los que no tienen una lesión evidente en la RM de rutina.

Cuando los signos de atrofia o la alteración de la señal no son claros, la cuantificación del volumen del hipocampo puede ser útil¹⁰⁷. El Free Surfer image analysis suite (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) permite de forma automática estimar el volumen intracraneal (ICV), el volumen de materia gris, segmentar los subcampos derecho e izquierdo del hipocampo y cuantificar sus volúmenes¹¹⁰. Las ventajas principales son su SNR que permite una mejor resolución espacial y el campo magnético más fuerte aumenta el contraste T2, mostrando más detalles de la estructura interna del hipocampo, y es una opción fiable para el seguimiento longitudinal. Pero la principal limitación es que los volúmenes reales dependerán del método y de la experiencia del operador, y también hay que tener en cuenta factores como los cambios asociados a la edad, así como la asimetría normal de los hipocampos.

Análisis de forma

El análisis de la forma ha experimentado un interés creciente en los estudios de neuroimagen por su potencial para localizar con precisión los cambios morfológicos entre las estructuras sanas y las patológicas. La conformación estructural del cerebro humano ha sido un objetivo diana de estudio para mejorar la comprensión de las funciones cerebrales. El conectoma permitió identificar la conexión estructural utilizando el rastreo de fibras por RM de difusión¹¹¹. Otros estudios han correlacionado la conectividad estructural con la función cerebral en la población sana o en pacientes¹¹². El análisis de redes abordó la correlación estructura-función desde una visión panorámica, pero hay pocos estudios que evalúe las características de forma y la morfología de los haces de conexión. El análisis de la forma cuantifica los objetos 2D o 3D utilizando descriptores de la forma como el rizo, el alargamiento, la redondez para las formas 2D o 3D¹¹³. El análisis proporciona una medida cuantitativa que describe características de la forma como la longitud, el área y el volumen. Diferentes estudios tanto en epilepsia como en demencia han mostrado que las asimetrías de forma son más sensibles a las diferencias que los análisis volumétricos. El análisis de forma utilizado en nuestro estudio consiste en un conjunto de segmentaciones binarias de una única estructura cerebral, el hipocampo o el caudado, que podría permitir la clasificación temprana y dar datos pronósticos de la enfermedad¹¹⁴. Las segmentaciones se convierten en una descripción armónica esférica, que luego se muestrea en una superficie triangulada. Las diferencias entre grupos

de superficies se calculan mediante la métrica de dos muestras T(2) de Hotelling y mapas de significación. Las principales limitaciones son la necesidad de tipología esférica y la necesidad de testarlo en cohortes más grandes de pacientes y controles.

2.4.2. RM funcional

La RMf es una variedad de la RM, que permite evaluar la función cerebral con una alta especificidad espacial de forma no invasiva¹¹⁵. Destaca por la fiabilidad de la señal, la solidez y la reproducibilidad.

El estudio se realiza mediante la técnica de contraste dependiente del nivel de oxigenación (BOLD)¹¹⁶. La magnitud de la señal BOLD es una medida indirecta de la actividad neuronal, porque refleja los cambios en el flujo sanguíneo cerebral regional, el volumen y la oxigenación. En todas las mediciones de RMf existe un aumento de la actividad neuronal local que estimula un mayor consumo de energía, así como un aumento del flujo sanguíneo. La determinación indirecta resultante de la función cerebral se representa normalmente como un mapa estadístico que refleja la actividad regional. La transferencia de información entre neuronas es un proceso metabólicamente exigente, que requiere un mayor flujo de sangre oxigenada, la oxihemoglobina. La afluencia local de sangre oxigenada da lugar a un aumento neto del equilibrio entre la sangre arterial oxigenada y la sangre venosa desoxigenada (asociado a elevada desoxihemoglobina). El aumento de la relación oxi/desoxihemoglobina conduce a un aumento de la señal de RMf en comparación con la del tejido circundante. Por las propiedades de la red vascular local, a medida que aumenta la actividad neuronal local, se produce un retraso de varios segundos en la vasodilatación regional y por consiguiente el aumento de flujo. Este mecanismo se denomina función de respuesta hemodinámica (HRF). Esto también pone de manifiesto que, a pesar de un buen ajuste corregido de HRF, se sabe que existe cierta variabilidad¹¹⁷.

La RMf puede permitir evaluar las distintas redes neuronales, como las de la memoria o del lenguaje, con fines clínicos en pacientes con epilepsia. Durante la evaluación para la cirugía de la epilepsia, la RMf es el método no invasivo más frecuentemente aplicado para la obtención de lateralización del lenguaje y memoria. Los objetivos principales son la lateralización y la localización de las funciones del lenguaje y memoria para usar esta información en la predicción de las

complicaciones postoperatorias. El uso de RMf de lenguaje para lateralizar el hemisferio dominante para el lenguaje está bastante establecido a nivel de los centros europeos de referencia en cirugía de epilepsia¹¹⁸. Los paradigmas más aplicados clínicamente se centran en áreas clásicas del lenguaje como el área de Broca (giro frontal inferior) y el área de Wernicke (giro supramarginal, giro temporal superior). La generación de palabras, es decir, pensar en palabras que empiezan por una letra determinada, es una tarea de lenguaje expresivo que activa de forma fiable el área de Broca, correspondiente a las áreas 44 y 45 de Brodmann. Las tareas de fluidez suelen ser menos fiables en identificar las áreas receptoras del lenguaje en el lóbulo temporal dominante. Las tareas más receptoras, por ejemplo, tareas de decisión semántica o tareas de escucha de historias, pueden lograr la activación del lóbulo temporal posterior, que corresponde a las áreas 20, 21 y 39 de Brodmann. También las tareas de lectura suelen activar el córtex temporal superior, que se extiende hasta la circunvolución supramarginal; estas tareas receptoras son menos lateralizadoras que las tareas de fluidez verbal.

En cuanto a los paradigmas de memoria, la activación cerebral puede variar dependiendo del tipo de tarea de memoria y de otras demandas cognitivas relacionadas con la tarea. Por ello, es importante conocer bien los procesos cognitivos implicados en la memoria a la hora de diseñar un paradigma de RMf. Estudios previos de RMf han mostrado que la función de memoria parece presentar una lateralización específica en regiones prefrontales y temporales mesiales¹¹⁹. En la evaluación prequirúrgica, los pacientes con ELT mostraron en RMf de memoria una menor activación en el lóbulo temporal ipsilateral a la zona de inicio de crisis.

La predicción de disfunción cognitiva previamente a la RTAM es esencial para aconsejar a los pacientes sobre la posible pérdida de memoria. No existe un paradigma de memoria gold standard en RMf, debido a la variabilidad de los parámetros a considerar, como el proceso de memoria específico de interés y la capacidad cognitiva de los pacientes. Los grupos de trabajo de la sociedad europea y americana de la Sociedad Europea de Neurorradiología y del Colegio Americano de Radiología se han esforzado para estandarizar el uso de la RMf de lenguaje y memoria en la práctica clínica. Sin embargo, sigue existiendo una gran heterogeneidad de tareas entre los distintos centros, lo que puede haber contribuido a una replicación poco exitosa de los resultados.

Teniendo en cuenta la implicación del hipocampo en la TLE, se recomiendan RMf con paradigmas de memoria asociativa, para unir la información que depende del hipocampo, o paradigmas que impliquen la codificación y el recuerdo, más que el reconocimiento. Hay distintos paradigmas en el

estudio de memoria que evalúan la codificación, el recuerdo, el reconocimiento o combinados como codificación-evocación. Algunos ejemplos son el paradigma "Viejo/Nuevo", que compara la activación cerebral asociada a la recuperación de elementos estudiados y de elementos nuevos. El paradigma de "Recordar/Saber" para el que se cree que las respuestas reflejan procesos de recuerdo y familiaridad, respectivamente, pero no reflejan con precisión el proceso cognitivo subyacente¹²⁰.

Metodológicamente existen distintos tipos de diseño para el análisis de la señal BOLD, los más usados son el diseño en bloques y el diseño relacionado con eventos.

En el diseño de bloques, se encadenan múltiples repeticiones de una determinada condición experimental en un bloque de condición que alterna entre uno o más bloques de condición o bloques de control (p.e. reposo). Los paradigmas con diseño de bloques buscan regiones cerebrales que muestren una mayor activación durante los bloques de tarea en comparación con los bloques de reposo, lo que dificulta la separación de la actividad cerebral específicamente asociada a la memoria de la que se produce por otros procesos cognitivos implicados en la tarea. La ventaja de este diseño es que las exploraciones de cada bloque son aditivas, lo que hacen el diseño más eficiente y sensible para detectar la activación y las diferencias entre dos condiciones, pero la interpretación de los contrastes no permite discernir los procesos de codificación de la memoria con especificidad. No es posible realizar una clasificación de la diferencia de actividad neuronal durante una fase de codificación en función del recuerdo posterior del sujeto sobre los elementos aprendidos¹²¹.

El diseño relacionado con eventos consiste en la detección de respuestas hemodinámicas transitorias a estímulos o tareas. Este diseño procede de las técnicas utilizadas por los electrofisiólogos para estudiar los potenciales relacionados con eventos. Estos tienen una serie de ventajas metodológicas, como el poder tener en cuenta el rendimiento individual de un sujeto en una prueba cognitiva posterior, al contrastar las activaciones de los distintos eventos en función de si se recuerdan u olvidan posteriormente¹²². Esta diferencia en las respuestas neuronales al material recordado correctamente y al no recordado, se denomina efecto de memoria posterior, y puede ayudar a identificar los procesos de codificación de la memoria¹²³. Además, este diseño se ha demostrado más fiable en detectar la activación en la parte anterior del hipocampo. Pero también tiene algunos inconvenientes ya que es menos potente en la detección de activación y requiere de una colaboración mayor del paciente, lo que dificulta su uso en la práctica clínica habitual.

En conclusión, en la epilepsia del lóbulo temporal, la cirugía de epilepsia es la opción de tratamiento más eficaz en pacientes con farmacoresistencia. Esto conduce a la libertad de crisis en el 60%-80% de los pacientes quirúrgicos con epilepsia intratable del lóbulo temporal¹⁷⁷ pero presenta como principal complicación la disfunción de la memoria a largo plazo (verbal o visual). La RTAM en el hemisferio dominante para el lenguaje se asocia a disfunción de memoria verbal con el consiguiente impacto en la calidad de vida de los pacientes¹²⁴. Cada vez se plantea el abordaje quirúrgico de forma más precoz en el curso de la enfermedad, pero se trata de una cirugía electiva donde deben sopesarse con precisión los beneficios y los riesgos de la intervención y evitar los déficits de memoria verbal. Además, la etiología de la ELT puede ser muy relevante de cara a plantear un abordaje quirúrgico, dado que incluso en la epilepsia temporal con EH unilateral, la etiología autoinmune se asocia a control de crisis en alrededor de 16% de los pacientes intervenidos¹²⁵. Hoy en día, la selección de los candidatos a cirugía se basa principalmente en la evaluación neuropsicológica, y en casos dudosos se usan test invasivos. Sin embargo, la RMf puede proporcionar información sobre la lateralización y localización de las funciones cognitivas y sobre la reorganización funcional en el tiempo y tiene una alta resolución espacial, que podría permitir una buena localización

Actualmente las guías de la academia americana de neurología recomiendan considerar el uso de RMf durante la evaluación prequirúrgica de los pacientes con epilepsia fármacorresistente para lateralizar función de memoria en lugar del test de Wada (nivel de evidencia C). El uso de RMf de codificación de memoria verbal o del lenguaje deberían ser empleadas para predecir la disfunción postquirúrgica de memoria verbal (nivel de evidencia B)¹²⁶. Pero a pesar del alto número de publicaciones que exploran las funciones cognitivas con RMf no disponemos de paradigmas estandarizados y hay una gran heterogeneidad de protocolos entre centros.

Por este motivo, surgió la línea de trabajo de esta tesis que explora nuevas técnicas avanzadas de imagen para optimizar la aproximación etiológica estructural y de función cognitiva en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal fármacorresistente candidatos a cirugía. Para ello, diseñamos un estudio retrospectivo que evaluase los hipocampos de pacientes con ELT de distintas etiologías mediante volumetría y análisis de forma y correlacionamos la disfunción cognitiva con los cambios morfológicos. Además, diseñamos un estudio prospectivo que permitiese valorar la eficiencia de un paradigma de memoria verbal adaptado desde el AVLT y valoramos asociaciones con los resultados de la evaluación cognitiva por neuropsicología.

II. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS:

Hemos planteado las siguientes hipótesis:

- 1) Los cambios morfológicos del hipocampo difieren en pacientes con ELT mesial según la etiología. Las alteraciones volumétricas y de forma permitirían diferenciar la etiología autoinmune por anticuerpos GAD65 frente a casos de inicio precoz no inmune.
- 2) Los cambios morfológicos del hipocampo se correlacionan con el grado de disfunción cognitiva de los pacientes. Las alteraciones morfológicas en la ELT no autoinmune ocurre a edades tempranas, y esto podría permitir una reorganización funcional preservando mejor la funcionalidad que en la etiología por anticuerpos GAD65.
- 3) El uso de RMf mediante un paradigma de aprendizaje verbal basado en el AVLT, un test ampliamente usado en la evaluación neuropsicológica para valorar la función del hipocampo, permitiría lateralizar la memoria verbal y mostrar las diferencias funcionales de activación durante la tarea en el eje hipocámpico anteroposterior. Esto tendría una importante aplicación clínica en la evaluación prequirúrgica de epilepsia.

III. OBJETIVOS

OBJETIVOS:

- 1) Estudiar las variaciones morfológicas en estructuras temporales mesiales, específicamente del hipocampo, en pacientes con diagnóstico de ELT de etiología autoinmune comparada con pacientes de ELT de etiologías no inmune y controles sanos. En particular, evaluar el volumen normalizado y el índice de asimetría de los hipocampos.
- 2) Estudiar la disfunción cognitiva y su correlación con las alteraciones volumétricas y de forma.
- 3) Investigar la activación hipocámpica mediante RMf con tarea de memoria. En particular:
 - La eficiencia radiológica de un paradigma clínico como tarea en la RMf.
 - La lateralización de la activación en hipocampos para la predicción de déficits mnésicos postquirúrgicos en cirugía de ELT.

IV. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

V. PUBLICACIONES

ARTÍCULO 1:

Volumetric and shape analysis of the hippocampus in temporal lobe epilepsy with GAD65 antibodies compared with non-immune epilepsy



OPEN Volumetric and shape analysis of the hippocampus in temporal lobe epilepsy with GAD65 antibodies compared with non-immune epilepsy

Estefanía Conde-Blanco^{1,✉}, Saül Pascual-Díaz², Mar Carreño¹, Emma Muñoz-Moreno², José Carlos Pariente², Teresa Boget³, Isabel Manzanares¹, Antonio Donaire¹, María Centeno¹, Francesc Graus⁴ & Nuria Bargalló^{2,5}

Glutamic acid decarboxylase 65 antibodies (anti-GAD65) have been found in patients with late-onset chronic temporal lobe epilepsy (TLE). No prior neuroimaging studies have addressed how they affect hippocampal volume and shape and how they relate to cognitive abnormalities. We aimed to investigate both brain structure and function in patients with isolated TLE and high anti-GAD65 levels (RIA ≥ 2000 U/ml) compared to 8 non-immune mesial TLE (niTLE) and 8 healthy controls (HC). Hippocampal subfield volume properties were correlated with the duration of the disease and cognitive test scores. The affected hippocampus of GAD-TLE patients showed no volume changes to matched HC whereas niTLE volumes were significantly smaller. Epilepsy duration in GAD-TLE patients correlated negatively with volumes in the presubiculum, subiculum, CA1, CA2–3, CA4, molecular layer and granule cell-molecular layer of the dentate nucleus. We found differences by advanced vertex-wise shape analysis in the anterior hippocampus of the left GAD-TLE compared to HC whereas left niTLE showed bilateral posterior hippocampus deformation. Verbal deficits were similar in GAD-TLE and niTLE but did not correlate to volume changes. These data might suggest a distinct expression of hippocampal structural and functional abnormalities based on the immune response.

Epilepsies of unknown etiology comprise one-third of the adult epilepsies and represent a significant disease burden¹. Temporal lobe epilepsy (TLE) is the most common form of epilepsy in adults². Hippocampal sclerosis (HS) is the most common epileptogenic lesion³, and the most often treated surgically, with the best results and good seizure control in up to 70% of patients with unilateral HS⁴. In contrast, TLE associated with neuronal antibodies has a worse outcome after surgery as only 16% of patients improve⁵.

An autoimmune etiology should be considered in the diagnostic work-up of TLE as the prevalence of immune mediated TLE may be higher than previously expected. A correct diagnosis is important because immunotherapy will be required in some cases to achieve an optimal seizure control⁶.

Epilepsy associated with antibodies against glutamic acid decarboxylase 65 (anti-GAD65) is the most common cause of autoimmune chronic TLE (GAD-TLE)⁷. Glutamic acid decarboxylase (GAD) catalyzes the decarboxylation of glutamate into γ -aminobutyric acid (GABA) which is the major inhibitory neurotransmitter in the brain⁸. There are 2 major isoforms of GAD, 67kD (GAD-67) and 65kD (GAD-65). The GAD-65 isoform is transiently activated in response to demands for temporary boosts in GABAergic neurotransmission⁹. Low titers of anti-GAD65 may be present in 1–8% of the general population and in patients diagnosed with type 1 diabetes

¹Epilepsy Program, Neurology Department, Hospital Clínic de Barcelona, EpiCARE: European Reference Network for Epilepsy, Institut D'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Carrer de Villarroel, 170, 08036 Barcelona, Spain. ²Magnetic Resonance Imaging Core Facility, IDIBAPS, Barcelona, Spain. ³Epilepsy Program, Neuropsychology, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain. ⁴Clinical and Experimental Neuroimmunology Research Team of IDIBAPS, Barcelona, Spain. ⁵Epilepsy Program, Neuroradiology Section, Radiology Department, Center of Image Diagnosis (CDIC), Barcelona, Spain. [✉]email: econdeb@clinic.cat

mellitus (T1DM)^{8,9}. In contrast, high anti-GAD65 titers have been found in stiff-person syndrome (SPS) and patients with cerebellar ataxia or isolated TLE^{10–12}.

Anti-GAD65 were first associated with pharmacoresistant TLE 22 years ago and fewer than 200 cases have since been reported¹³. Series evaluating the hippocampal MRI features of GAD-TLE are scarce¹⁴ and some of them mix patients with diagnosis of limbic encephalitis and patients with isolated TLE complicating the interpretation of the results¹⁵. However, to identify specific changes in the MRI of GAD-TLE it would be important to raise the possibility of this diagnosis in the evaluation of TLE and to improve our knowledge on the pathophysiology of the disease.

The aim of the present study was to better characterize the hippocampal morphological changes observed in the MRI of patients with GAD-TLE compared to non-immune mesial TLE (niTLE) and healthy controls (HC) and its relationship to memory deficits.

Methods

Patients. We perform a retrospective study of patients with GAD-TLE referred to a tertiary hospital between 2003 and 2017. Eighteen patients were first identified from clinical registries. Eight out of 18 patients fulfilled the following criteria and were finally included: (1) presence of isolated or predominant TLE; (2) high serum levels of anti-GAD65 (≥ 2000 UI/mL) by radioimmunoassay; (3) adequate follow-up in our hospital; (4) MRI available for analysis; and (5) absence of other clinical or MRI findings that could contribute to the epilepsy. The remaining 10 were excluded due to inadequate follow-up, previous history of meningitis, or unavailable 3T MRI. GAD-TLE patients were compared with 8 patients with niTLE and 8 HC matched for age and sex. Inclusion criteria for patients with niTLE were (1) video-EEG diagnosis of mesial temporal lobe epilepsy; (2) febrile seizures; and (3) a latent period, epilepsy onset in mid-to-late childhood. The affected hippocampus was identified by the ictal EEG findings. The study was approved by the Ethics Committee of Hospital Clinic and complies with the ethical standards in accordance with the relevant guidelines and regulations and with the Helsinki Declaration. Informed consent was obtained from all participants in the study.

Image acquisition and analysis. Scans were performed on a 3T Siemens MAGNETOM TIM Trio scanner (Siemens Medical Systems, Germany), using a 32-channel head coil for radio frequency transmission. Participants had a dedicated epilepsy MR protocol including coronal T2 FLAIR (fluid-attenuated inversion-recovery) and 3D T1-MPRAGE sequences. This last was used for the volumetric and shape analysis described below. 3D T1-MPRAGE acquisitions parameters were TR: 2000 ms, TE: 3 ms, TI: 900 ms, flip angle 9°. Since this was a retrospective analysis, acquisitions with two different voxel sizes were found among the subjects that fulfilled the inclusion criteria: (a) $0.86 \times 0.9 \times 0.86$, and 192 coronal slices and (b) $0.9 \times 1.2 \times 0.9$ mm, and 240 coronal slices.

HS was evaluated by an expert neuroradiologist naked eye (NB) as follows: (1) visual atrophy, (2) signal change either in FLAIR or in a T2-weighted sequence, and (3) loss of digitation of the head of the hippocampus.

Volumetric analysis. T1-MPRAGE images were evaluated using Free Surfer image analysis suite v6.0 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) to estimate the intracranial volume (ICV), gray matter volume and to automatically segment right and left hippocampal subfields and quantify their volumes¹⁶. Automatic segmentations were manually checked before running the statistical analysis. Examined hippocampal subfields were the parasubiculum, presubiculum, subiculum, cornu ammonis areas (CA1, CA2-3, CA4), molecular layer of the hippocampus, granule cells and molecular layer of the dentate gyrus (GC-ML-DG), hippocampus-amygdala-transition-area (HATA), fimbria, hippocampal fissure and hippocampal tail¹⁵. Since contrast between CA2 and CA3 could not be distinguished on MRI they were combined. All volumes were normalized by the total ICV to adjust for differences in head size by using the following equation:

$$\text{normalized volume} = \text{raw volume} / \text{ICV} \quad (1)$$

For volume analysis, volumes were regrouped according to the lateralization of the ictal electroencephalogram (EEG), allowing analyses of the affected and contralateral side to study structural alterations. In GAD-TLE patients with bitemporal epilepsy structural changes both hippocampi were evaluated as affected.

We calculated for all volumes the Z-score using the following formula:

$$Z = (x - \mu) / \sigma \quad (2)$$

where x stands for individual normalized volume, μ and σ are the mean and standard deviation of respective normalized volumes in the HC group. Z-scores were used to evaluate the volumetric deviation in both GAD-TLE and niTLE from the HC.

We investigated structural changes in hippocampal subfields and compared the results within subjects and among the three groups. For this we calculated the asymmetry index and the percentage of volumetric differences.

- The asymmetry index (AI) was calculated for each hippocampal subfield using¹⁷:

$$V_s = \frac{V_{s,\text{left}} - V_{s,\text{right}}}{V_{s,\text{left}} + V_{s,\text{right}}} \quad (3)$$

where V_s , left/right refers to the volume of the structures in the left or right hemisphere respectively. Positive scores ≥ 0.2 indicate a leftward asymmetry lateralization (left volume > right volume) and negative scores ≤ -0.2 indicated rightward asymmetry, that is, the volume of the structure in the right hemisphere

was greater than its volume in the left hemisphere. We considered the absolute values to compare differences in asymmetry between groups, regardless of the direction of the difference, using the Kruskal–Wallis one-way analysis of variance.

- The percentage of volumetric difference (% V_{dif}) between the affected and the contralateral hippocampus in GAD-TLE and niTLE patients was estimated by the following equation:

$$\%V_{dif} = 100 \times \left(\frac{V_{affected}}{V_{contralateral}} \right), \quad (4)$$

where $V_{affected}$ and $V_{contralateral}$ are the volumes of the structure in the affected and contralateral hemispheres.

Shape analysis. We generated 3D-models from the automated segmentation of left and right hippocampus resulting from FSL FIRST¹⁸ smoothed with a 3 mm Gaussian kernel. Their shape was analyzed using Spherical Harmonics Point Distribution Models (SPHARM-PDM) implemented in the Slicer SALT software^{19,20}. Surfaces had 1002 vertices and were aligned to the 3D model generated from the corresponding hippocampus of the MNI reference template. Vertex-level group differences were analyzed using a Multivariate Functional Shape Data Analysis (MFSDA) to test if there were morphological differences between groups²¹.

Neuropsychological and clinical assessment. Patients with TLE underwent a comprehensive neuropsychological assessment. Verbal memory was assessed with Rey's Auditory Verbal learning test (AVLT) using total learning (AVLT total) and delayed recall (AVLT recall). Z-scores for each test and for each subject were calculated based on the normative control group means and standard deviations²². We defined severely impaired verbal learning if AVLT score was lower than 45, moderately impaired encoding between 45 and 53, and slightly impaired between 54 and 63. Subsets of Logical Memory I and II of the Wechsler Memory Scale-3rd Edition were used to study immediate and delayed recall of two short stories. Visual Reproduction I and II subsets of the Wechsler Memory Scale-Revised were used for the evaluation. Naming functions were evaluated through the Boston Naming Test. A variety of executive functions were measured by the Trail Making Test (TMT).

Statistical analysis. Demographic data and volumetric findings are reported as n (%) or median (Me) and interquartile range (IQR). To check the impact of TLE etiology in hippocampal volume and subfield volumes, we evaluated differences between GAD-TLE, niTLE and HC using Kruskal–Wallis one-way analysis of variance test [$\chi^2(2)$] followed by post hoc analysis with Bonferroni correction [t].

Spearman correlations were performed to establish the association between hippocampal subfield volumes with epilepsy duration and neuropsychological memory performance. Differences in age at MR scan, age at epilepsy onset, sex, hand dominance, autoimmune comorbidity, education, the laterality of TLE, presence of HS, seizure frequency, seizure type, and number of antiseizure medication were evaluated using chi-square test or Wilcoxon–Mann–Whitney test when appropriate. Calculations were done in Stata (v14; StataCorp LLC, Texas).

Statistically significant differences in shape analysis were assessed using a Multivariate Functional Shape Data Analysis (MFSDA), including false discovery rate (FDR) to control for multiple comparisons¹⁷. Null hypothesis was rejected for corrected p-values lower than 0.05.

Ethical publication statement. 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.

Results

Eight patients with GAD-TLE [median age (IQR)] 37 years (34–40); 6 females), 8 patients with niTLE (37 years (23–52); 7 females) and 8 HC (34 years (31–39 years) 5 females) were included for the analysis. Median epilepsy age of onset was significantly different between GAD-TLE: 29 years (26–31) vs niTLE: 9 years (3–14) ($p = 0.01$). Median duration of epilepsy was significantly different in GAD-TLE with respect to niTLE, 8 years (3–12) compared to niTLE 17 years (13–37) [$z = 2.52$; $p = 0.01$]. Status epilepticus at onset was present in two GAD-TLE patients and one niTLE patient. Half of the GAD-TLE patients had T1DM, one had hypothyroidism, one had alopecia areata and psoriasis, one had pernicious anemia and one celiac disease and vitiligo (Table 1).

Neuropsychological tests. Intelligence scores of GAD-TLE patients ranged from above average to low average: 5 patients average, 2 above average and 1 low average. All patients showed a tendency to bitemporal dysfunction ranging from mild to severe. Verbal learning encoding and delayed recall were similarly impaired in both GAD-TLE and niTLE despite the side of the epileptic focus. We found severely impaired encoding in 6 (75%) of GAD-TLE patients and 7 (87.5%) of niTLE patients. Executive function and attention were impaired in 1 out of 8 GAD-TLE patients. Visuoconstructive skills and language were mostly conserved in both groups (supplementary Table 2).

MRI visual analysis. By visual analysis, HS was present in three patients with GAD-TLE (37.5%), one had left HS and two had bilateral HS; three GAD-TLE patients had subtle left hippocampal volume loss on the visual exam and two GAD-TLE patients showed no signs of hippocampal atrophy. In the niTLE group, six patients had left HS and two patients showed right HS.

Characteristics	GAD-TLE (8)	niTLE (8)	HC (8)
Median age at MRI (IQR) (years)	37.3 (5.9)	37.1 (30)	34 (8.5)
Median age at onset (IQR) (years)	29 (5.5)	9 (11.5)	N/A
Duration of Epilepsy Me (IQR)	7.9 (8.6)	16.9 (24.7)	N/A
Sex (n; %)			
Female	6 (75)	7 (87.5)	5 (62.5)
Male	2 (25)	1 (12.5)	3 (37.5)
Autoimmune comorbidities n (%)	6 (54.5)	0	0
Education n (%)			
Primary education	1 (12.5)	4 (50%)	N/A
Secondary education	1 (12.5)	2 (25%)	
University education	6 (75)	2(25%)	
Handedness n (%)			
Right dominance	8 (100)	7 (87.5)	8 (100)
Hippocampal sclerosis n (%)			
Right	1	1	N/A
Left	0	7	
Bilateral	2	0	
Type of TLE n (%)			
Unilateral			
Right	2 (25)	2 (25)	
Left	4 (50)	6 (75)	N/A
Bilateral	2(25)	0 (0)	
Seizure frequency at onset n (%)			
Daily	3 (37.5)	0	N/A
Weekly	2 (25)	1 (12.5)	
Monthly	3 (37.5)	7 (87.5)	
Seizure type			
FAS and FIAS	7 (87.5)	8 (100)	N/A
FBTCS	1 (12.5)	0 (0)	
Present ASM median (IQR)	3 (1)	3 (2)	N/A
Prior ASM median (IQR)	4.5 (1.5)	2.5 (1)	N/A

Table 1. Demographic, clinical and MRI features of the three groups evaluated. *TLE* temporal lobe epilepsy, *FAS* focal aware seizures, *FIAS* focal impaired awareness, *FBTCS* focal to bilateral tonic-clonic seizure, *ASM* antiseizure medication, *Me* median, *IQR* interquartile range, *N/A* not applicable.

Volumetric analysis. All the volumetric data is showed in Table 2 and supplementary Table 1 and Fig 1. Z-scores of GAD-TLE and niTLE patients are shown in Fig 1.

Patients with niTLE showed smaller volume in the affected hippocampus compared to HC and GAD-TLE patients [$\chi^2(2) = 16.12, p = 0.0003$].

- Hippocampal subfield volume comparison between GAD-TLE and HC.
No statistical differences were found in the affected hippocampus volume of these two groups.
Z-score analysis GAD-TLE patients showed that affected hippocampus had z-scores volumes close to the mean of HC: presubiculum – 1.05 (IQR 3.0), parasubiculum – 1.16 (IQR 1.88), subiculum – 1.10 (IQR: 2.9); CA1 – 1.20 (IQR 3.9), CA3 0.3 (IQR 2.3); CA4 – 0.45 (IQR 3.7), GM-ML-DG – 0.67 (IQR 3.5), molecular layer – 1.51 (3.70), fimbria – 0.66 (IQR 2.55), HATA 0.84 (IQR 2.31), hippocampal tail – 0.09 (1.72), and hippocampal fissure – 0.47 (0.97).
No differences in the contralateral hippocampus were found between these two groups.
- Hippocampal subfield volume comparison between niTLE and HC.
We found significant differences in parasubiculum [$t = 3.00, p = 0.016$], presubiculum [$t = 4.13, p = 0.001$], subiculum [$t = 5.23, p < 0.0001$], CA1 [$t = 4.98, p < 0.0001$], CA2–3 [$t = 4.26, p = 0.001$], CA4 [$t = 5.33, p < 0.0001$], GC-ML-DG [$t = 5.33, p < 0.0001$], molecular layer ($t = 5.66, p < 0.0001$) and hippocampal tail [$t = 4.48, p < 0.0001$] of the affected hippocampus (Figure S1, supplementary).
Z-score analysis showed that patients with niTLE had a significant decline in parasubiculum – 1.64 (1.65), presubiculum – 2.05 (1.23), subiculum – 2.53 (IQR 0.80), CA1 – 3.4 (IQR 1.3), CA2–3 – 2.33 (IQR: 1.23), CA4 – 3.70 (IQR 1.27), GC-ML-DG: – 3.78 (IQR: 1.24), molecular layer – 4.22 (IQR 1.49) and hippocampal tail – 2.39 (IQR 0.51).
No differences in the contralateral hippocampus were found between these two groups.

Hippocampal Subfields	Proportion between (%)		Affected hippocampus (volume, mm ³)				Contralateral hippocampus						
	Affected/non affected hippocampus		GAD-TLE (n:10)† [Me, IQR]	niTLE (n:8)† [Me, IQR]	HC (n:16)† [Me, IQR]	Kruskal wallis test (p)	Bonferroni post hoc			GADTLE (n:6)† [Me, IQR]	niTLE (n:8)† [Me, IQR]	Bonferroni post hoc	
	GAD6Sab	niTLE					GAD6Sab vs niTLE	GAD6Sab vs HC	niTLE vs HC			GAD6S-niTLE	niTLE-HC
Presubiculum	-8.9	-25.2	174.4 (85.10)	146.0 (35.0)	198.8 (51.1)	0.003	NS	NS	<0.0001*	191.39 (78.89)	195.18 (38.5)	NS	NS
Parasubiculum	-7.3	-28.3	34.0 (12.12)	30.9 (10.6)	41.7 (10.2)	0.02	NS	NS	0.016*	36.79 (0.8)	43.13 (8.59)	NS	NS
Subiculum	-8.35	-30.6	251.1 (96.19)	202.1 (27.0)	274.3 (49.8)	0.0004	0.004*	NS	<0.0001*	273.95 (93.89)	291.09 (36.05)	NS	NS
CA1	-11.7	-36.9	372.9 (159.28)	284.0 (55.8)	429.8 (58.1)	0.0006	0.002*	NS	<0.0001*	422.27 (107.6)	450.11 (31.86)	NS	NS
CA3	5.2	-33.9	142.4 (41.07)	94.0 (28.7)	134.5 (28.7)	0.0013	0.001*	NS	0.001*	135.45 (44.46)	142.39 (27.50)	NS	NS
CA4	-10.4	-35.5	164.1 (53.47)	116.6 (18.6)	170.6 (20.9)	0.0003	0.001*	NS	0.001*	183.20 (48.35)	180.9 (12.71)	NS	NS
GC-ML-DG	-13.9	-35.3	186.6 (59.64)	134.4 (20.8)	198.4 (25.3)	0.0003	0.001*	NS	<0.0001*	216.73 (61.41)	207.75 (16.0)	NS	NS
HATA	-6.83	-15.5	42.1 (10.97)	34.7 (8.1)	38.8 (6.4)	NS	NS	NS	NS	45.22 (14.14)	41.05 (9.64)	NS	NS
Fimbria	-11.44	-17.6	49.3 (24.96)	50.4 (19.4)	53.7 (12.8)	NS	NS	NS	NS	55.67 (24.87)	61.14 (15.64)	NS	NS
Molecular layer	-13.88	-36.1	336.1 (113.34)	253.2 (45.7)	392.6 (47.5)	0.0002	0.001*	NS	<0.0001*	390.27 (101.29)	396.49 (40.85)	NS	NS
Hippocampal fissure	-3.32	-16.5	95.9 (26.7)	80.5 (16.3)	84.2 (24.1)	NS	NS	NS	NS	99.24 (37.28)	96.53 (18.70)	NS	NS
Hippocampal tail	-4.27	-30.7	375.5 (83.48)	264.2 (24.9)	372.5 (41.1)	0.0011	0.002*	NS	<0.0001*	392.23 (123.53)	381.56 (91.66)	NS	NS
Whole Hippocampus	-15.31	-35.7	2070.70 (682.0)	1574.1 (276.3)	2292.7 (206.1)	0.0003	0.001*	NS	<0.0001*	2445.12 (596.72)	2446.75 (230.72)	NS	NS

Table 2. Whole and subfield volumes of the affected and contralateral hippocampus of GAD-TLE patients compared with those of niTLE and HC. †n number of hippocampus included in the analysis, CA1-2-3-4 Cornu ammonis areas 1,2-3,4, GC-ML-DG granule cells in the molecular layer of the dentate gyrus, HATA hippocampus-amygdala-transition-area. NS non-significant, Me median, IQR interquartile range.

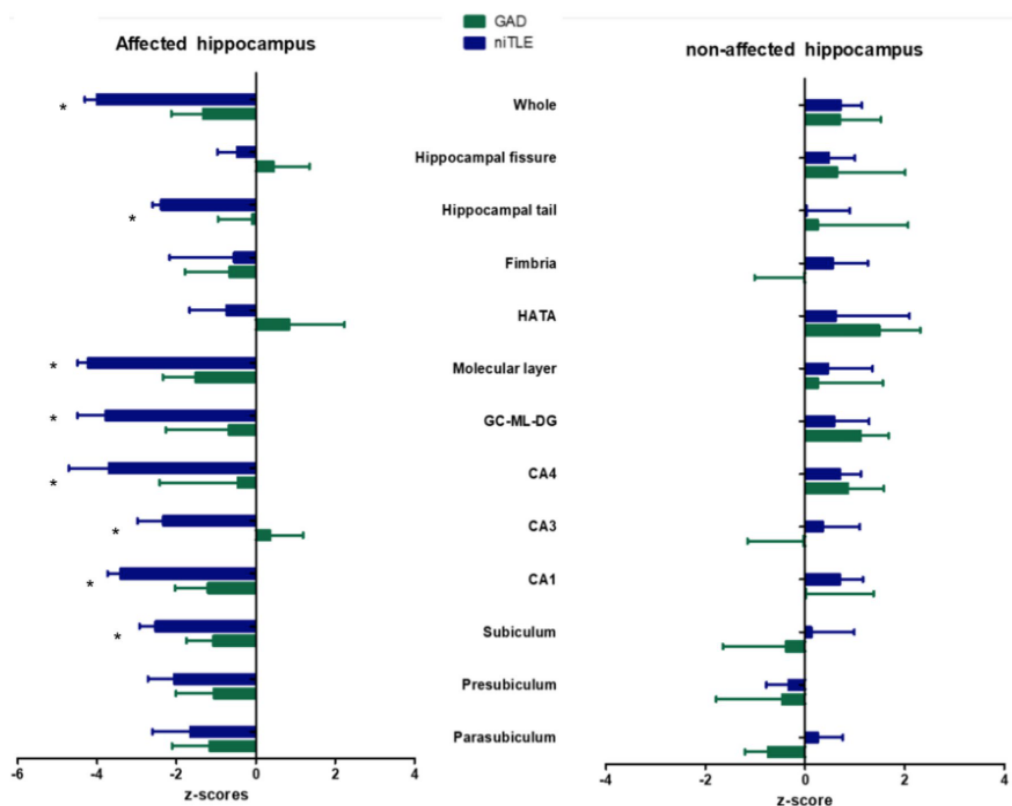


Figure 1. Z-scores of hippocampal subfields volume deviation from HC of each subfield in the affected and contralateral hippocampus of GAD-TLE and niTLE (Median; IQR).

- Hippocampal subfield volume comparison between GAD-TLE and niTLE. Patients with niTLE showed smaller volume in the affected hippocampus compared GAD-TLE patients [$\chi^2(2) = 16.12, p = 0.0003$]. The hippocampal regions that show significant differences between niTLE and GAD-TLE were subiculum ($t = 3.50, p = 0.004$), CA1 ($t = 3.82, p = 0.002$), CA3 ($t = 3.95, p = 0.001$), CA4 ($t = 4.18, p = 0.001$), GC-ML-DG ($t = 4.18, p = 0.001$), molecular layer ($t = 4.28, p = 0.001$) and hippocampal tail ($t = 3.83, p = 0.002$).

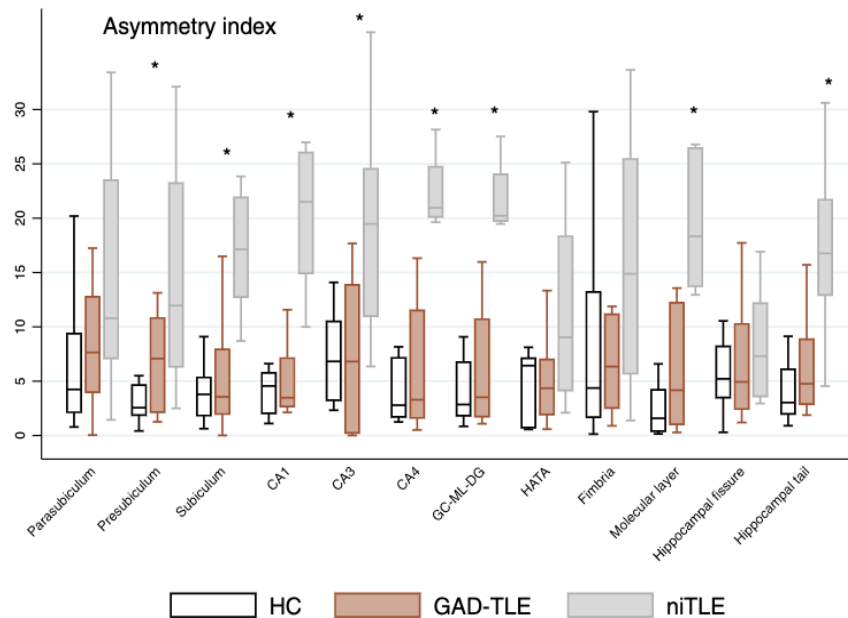


Figure 2. Asymmetry index: significant asymmetry towards the contralateral hippocampus in GAD-TLE compared to niTLE and HC. *Significant asymmetry in each subfield (Kruskal–Wallis test).

No differences in the contralateral hippocampus were found between these two groups.

Asymmetry index. The asymmetry index revealed differences in the AI of the whole hippocampus between the 3 groups [$\chi^2(2)=7.0$, $p=0.004$] and in the following hippocampal subfields values: presubiculum [$\chi^2(2)=8.23$, $p=0.016$], subiculum [$\chi^2(2)=10.58$, $p=0.005$], CA1 [$\chi^2(2)=14.9$, $p=0.006$], CA3 [$\chi^2(2)=7.60$, $p=0.022$], CA4 [$\chi^2(2)=14.50$, $p<0.001$], GC-ML-DG [$\chi^2(2)=14.54$, $p<0.001$], molecular layer [$\chi^2(2)=15.43$, $p<0.001$] and hippocampal tail [$\chi^2(2)=12.7$, $p=0.002$] (Fig. 2).

The AI of GAD-TLE patients compared to niTLE revealed a significantly asymmetry in subiculum 3.55 (IQR 5.95) versus 17.13 (IQR 9.16) [$t=4.34$, $p=0.001$], CA1 3.47 (IQR 4.45) versus 21.50 (IQR 11.10) [$t=5.29$, $p<0.0001$], CA3 6.81 (IQR 13.63) versus 19.50 (IQR 13.53) [$t=2.77$, $p=0.031$], CA4 3.29 (IQR 9.90) versus 20.96 (IQR 4.58) [$t=4.94$, $p<0.0001$], GM-ML-DG 3.52 (IQR 8.96) versus 20.22 (IQR 4.29) [$t=4.90$, $p<0.0001$], molecular layer 4.17 (IQR 11.18) versus 18.34 (IQR 12.71) [$t=4.95$, $p<0.0001$] and hippocampal tail 4.77 (IQR 5.96) versus 16.76 (IQR 8.77) [$t=3.54$, $p=0.006$].

GAD-TLE and HC showed no significant differences according to AI. niTLE showed significant asymmetry in the subfields that were significantly different compared to GAD-TLE in addition to the presubiculum (Supplementary text).

Correlation between hippocampal volume and duration of epilepsy and neuropsychological tests. Significant correlations between the duration of the disease and volume in some hippocampal subfields were found for the GAD-TLE patients but not for the niTLE. The presubiculum [Rho = -0.860, $p=0.001$], subiculum [Rho = -0.680, $p=0.032$], CA1 [Rho = -0.665, $p=0.036$], CA2–3 [Rho = -0.634, $p=0.049$], CA4 [Rho = -0.732, $p=0.016$], GC-M-DG [Rho = -0.701, $p=0.024$] and molecular layer [Rho = -0.756, $p=0.011$] were smaller in GAD-TLE patients with longer duration of the epilepsy (Fig. 3).

We found no correlation between adjusted hippocampal subfield volume and scores for immediate verbal learning, delayed recall, logical memory, and visual memory in GAD-TLE patients. In niTLE patients verbal retrieval score correlated to higher volumes in parasubiculum, subiculum and CA1 of the right hippocampus (supplementary table 3).

Shape analysis. Due to sample size limitations, patients were only included in the shape analysis if they had the left hemisphere affected (both unilateral and bilateral affection). This results in 6 GAD-TLE, 6 niTLE and 8 controls included in this analysis. Shape analysis showed a deformation circumscribed to the head of the affected hippocampus in GAD-TLE patients whereas a severe deformation, mainly in the posterior part, of the affected and contralateral hippocampi was observed in niTLE patients compared to HC (Fig. 3). Nevertheless, the differences in the affected hippocampus are observed in bigger areas than in the contralateral hemisphere. There were no significant differences in the shape of the contralateral hippocampus between GAD-TLE patients and those of the other two groups (Fig. 4).

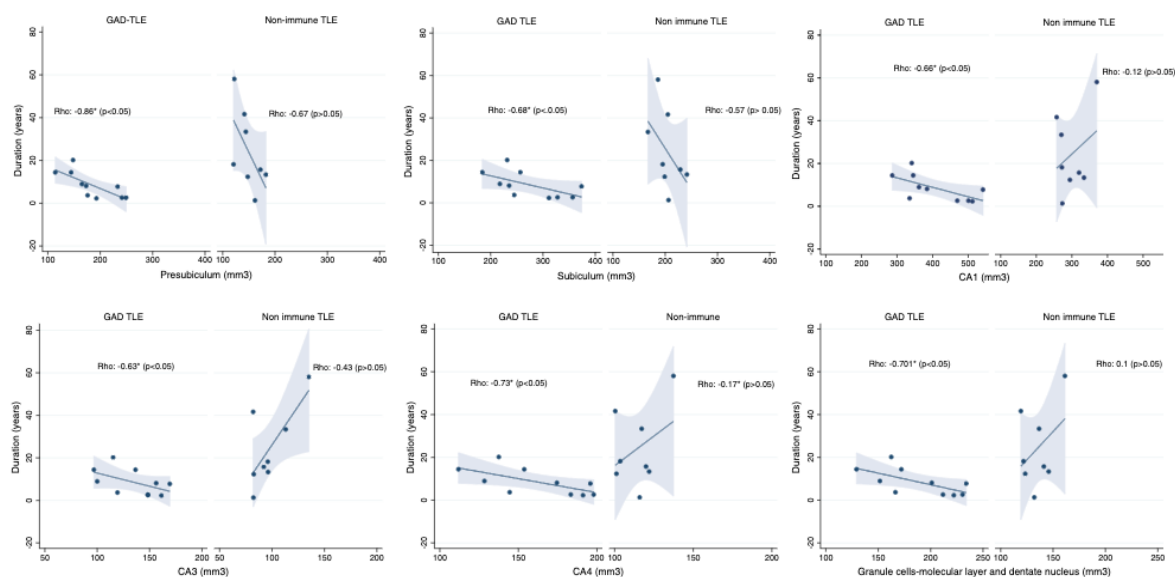


Figure 3. Hippocampal subfields and correlation with disease duration. In the plot the dots represent values for each hippocampal subfield and its correlation with epilepsy duration. On GAD-TLE patients we see a strong negative correlation in the represented subfields, while in niTLE volumes appear randomly scattered and therefore show a non-significantly weak or absent correlation. CA1–2–3–4 cornu ammonis areas 1,2–3,4, GC-ML-DG granule cells in the molecular layer of the dentate gyrus, HATA hippocampus-amygdala-transition-area.

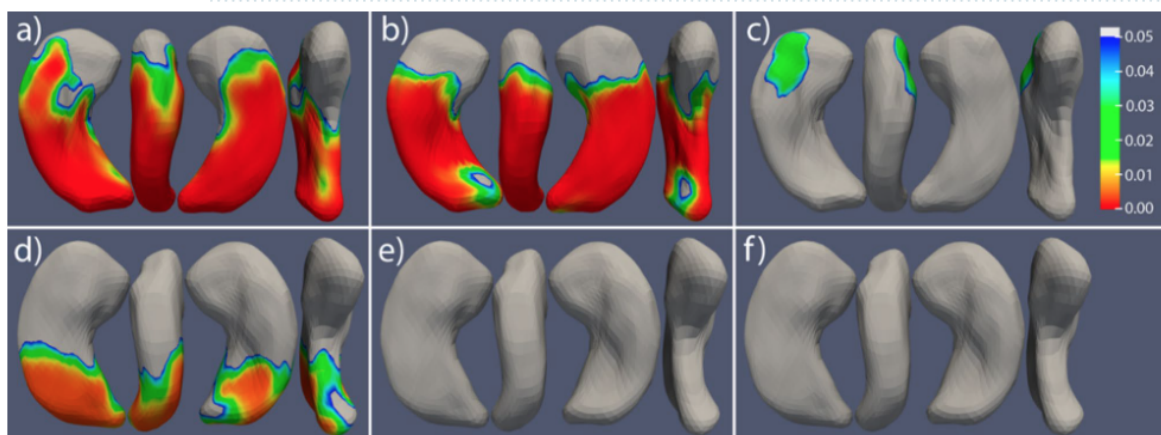


Figure 4. Shape comparison of the respective ipsilateral and contralateral hippocampus in patients with left GAD-TLE compared to left niTLE and HC. (a) Left hippocampus of niTLE versus HC; (b) left hippocampus of niTLE versus GAD-TLE; (c) left hippocampus of GAD-TLE versus HC; (d) right hippocampus of niTLE versus HC; (e) right hippocampus of niTLE versus GAD-TLE; (f) right hippocampus of GAD-TLE versus HC. Thresholded scale on the right indicates FDR corrected p values of significant shape change—cooler colors indicate lesser significance and warmer colors significant change.

Discussion

The main finding of our study is that, while cognitive impairment is similar in niTLE and GAD-TLE patients, changes in hippocampal morphology of GAD-TLE subjects are much more subtle than in niTLE. Hippocampal asymmetry indexes were different in GAD-TLE and niTLE with a higher magnitude of asymmetry in the latter. Despite no significant differences between GAD-TLE and HC were detected in hippocampal subfield volumes, vertex-wise comparison of hippocampal shape showed significant differences in the hippocampal shape of GAD-TLE patients in comparison to HC circumscribed to a small area in the head of the affected hippocampus. However, niTLE patients showed widespread deformation, mainly in the posterior part, of both affected and contralateral hippocampus. Our study highlights the fact that volumetric changes might not capture the functional damage observed in the neuropsychological evaluation. Detailed quantitative studies to evaluate the possible atrophic changes may be more accurate and robust than the visual qualitative measurements.

Hippocampal volume correlated with duration of epilepsy in GAD-TLE, mainly in presubiculum, CA4 and molecular layer. No significant correlation was found in niTLE patients which suggests a potential different pathophysiological mechanism that could involve a one-time event in niTLE captured by uniform volume loss in different hippocampal subfields. In GAD-TLE, the time course and type of pathologic changes might be slower, and with a distinctive regional vulnerability of the hippocampal subfields that could selectively damage certain hippocampal subnetworks and their performance²³. In order to characterize the presumed distinct vulnerability, we selected patients with niTLE who had a history of precipitating trigger before age of 5, early seizure onset, because they were associated with HS type 1 from the ILAE². Contrarily, pathology reports in GAD-TLE patients found predominant neuronal cell loss and gliosis in CA4 and the dentate gyrus²⁴, associated to HS type 3, and pointed to less favorable surgical outcome²⁵. So far HS ILAE type 2 and 3 have not been systematically studied and much is left to learn.

Hippocampal shape analysis is able to capture hippocampal morphology which is not represented by global or regional volume measurements. Our results show a significant difference between the average-shape of the anterior affected hippocampus in GAD-TLE patients compared to HC which may imply functional deterioration that is not captured by the volumetric analysis and differs from niTLE. niTLE shows alteration of the posterior hippocampus in both sides compared with HC. A recent study associated significant shape surface alterations in the left hippocampal head with a higher risk of poor verbal memory²⁶. Worsened verbal memory after left anterior temporal lobe removal was also predicted by atrophy of the left hippocampal tail²⁷. Mesial temporal lobe structures, particularly, the hippocampus is one element in the widespread networks of cortical and subcortical brain structures supporting declarative and episodic memory functions^{28,29}. We hypothesize that chronic niTLE patients who had a history of precipitating trigger before age of 5 and early seizure onset had a higher degree of brain plasticity and could have undergone a functional reorganization of the entire hippocampal circuitry preserving memory functions to some extent³⁰. We presume that changes in hippocampal tail shape may be associated with functional reorganization of the entire hippocampal circuitry in chronic niTLE. Differences in the tail shape were not observed in GAD-TLE patients because of a potentially different pathophysiology²⁵.

There are scarce studies on hippocampal morphological changes in GAD-TLE compared to other types of TLE and its association to neuropsychological deficits. In our study, GAD-TLE patients presented predominantly with verbal memory encoding and retrieval deficits but with a tendency to bitemporal dysfunction. Attention and flexibility were impaired in 1/8 patients. We only found one prior study by Falip et al., that reported memory impairment in 61% of GAD-TLE patients, defining memory impairment if 1 subtest z-score was 1 SD below the general level of intelligence³¹.

According to previous research²⁵, patients with HS ILAE type 2 demonstrate better preoperative verbal memory performance than those with more widespread cell loss in the CA1, CA3, and CA4 subfields. In our study, patients with GAD-TLE showed similar scores in verbal encoding and retrieval to niTLE even when median volumes of hippocampal subfields were similar to HC. Experimental data suggest that CA3 and dentate gyrus granule cells play a major role in memory acquisition, whereas hippocampal CA1 neurons are implicated in place memory and autobiographical memory retrieval. CA3 has been specifically associated to binding promotion during encoding and pattern completion during retrieval³². CA4 was involved in declarative memory acquisition. This could favor the model of how memory processing can be organized amongst hippocampal subfields^{28,33}.

The pathophysiology of GAD-TLE is unknown. Anti-GAD65 could disrupt the glutamate-GABA balance to one favoring an accumulation of glutamate and reduction in GABA, leading to increased neuronal excitation and seizures^{34,35}. Nevertheless, the intracellular location of GAD casts doubts that GAD antibodies are pathogenic. Alternatively, GAD antibodies could be a biological marker of a more complex immune response against GAD that could include T-cells or concurrent antibodies against neuronal surface antigens. So far, there is no standard treatment for immune epilepsy or autoimmune encephalitis^{6,36,37}. Duration of GAD-TLE was associated with volume reduction in certain hippocampal subfields. Rapid immunotherapy in addition to antiseizure medication may have a potential effect in slowing atrophy progression. New neurostimulation devices may be useful for seizure control in refractory epilepsy cases³⁸.

Our work has limitations, this is a retrospective study and confounders may be present. Sample size is low but considering the low prevalence of GAD-TLE this is a very homogeneous and well-studied group of patients. Another limitation is the unavailability of a proper control group, therefore patients with niTLE have double duration of the disease. Due to this relatively small sample size there could have been a reduced power to detect significant results. We lack histopathological confirmation since patients did not undergo surgical treatment because of poor outcome.

Conclusion

Our results show that patients with GAD-TLE, present alterations in hippocampal morphology in comparison with HC, only detected by advanced vertex-wise shape analysis methodology, while more extensive shape and volumetric changes were observed in niTLE patients. A correlation with duration of the disease and volume loss in GAD-TLE patients suggest that atrophy may occur progressively over the years and leave a window for therapies before the atrophy is established. GAD-TLE patients showed similar degrees of cognitive impairment and seizure burden as niTLE suggesting that these are more dysfunctional than structural, possibly mediated by some factor related to the inflammatory component. TLE has distinct etiologies and subregionally-specific morphologic and volumetric changes could be relevant as a marker of its specific pathological identity. Future studies including larger multicentric samples are necessary to consider establishing the use of MR imaging to have more detailed information of pathologic entities.

Data availability

The datasets analyzed during this study are available from the corresponding author upon reasonable request and after approval by institutional authorities.

Received: 19 December 2020; Accepted: 15 April 2021

Published online: 13 May 2021

References

- Dubey, D. *et al.* Neurological autoantibody prevalence in epilepsy of unknown etiology. *JAMA Neurol.* **74**, 397–402 (2017).
- Wieser, H. G. ILAE Commission report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* **45**, 695–714 (2004).
- Wiebe, S., Blume, W. T., Girvin, J. P. & Eliasziw, M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N. Engl. J. Med.* **345**, 311–318 (2001).
- Blümcke, I. *et al.* International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a task force report from the ILAE commission on diagnostic Methods. *Epilepsia* **54**, 1315–1329 (2013).
- Carreno, M. *et al.* Epilepsy surgery in drug resistant temporal lobe epilepsy associated with neuronal antibodies. *Epilepsy Res.* **129**, 101–105 (2017).
- Toledano, M. *et al.* Utility of an immunotherapy trial in evaluating patients with presumed autoimmune epilepsy. *Neurology* **82**, 1578–1586 (2014).
- Daif, A. *et al.* Antiglutamic acid decarboxylase 65 (GAD65) antibody-associated epilepsy. *Epilepsy Behav.* **80**, 331–336 (2018).
- McKeon, A. & Tracy, J. A. GAD65 neurological autoimmunity. *Muscle Nerve* **56**, 15–27 (2017).
- Pittock, S. J. *et al.* Glutamic acid decarboxylase autoimmunity with brainstem, extrapyramidal, and spinal cord dysfunction. *Mayo Clin. Proc.* **81**, 1207–1214 (2006).
- McKeon, A. *et al.* Stiff-man syndrome and variants: clinical course, treatments, and outcomes. *Arch. Neurol.* **69**, 230–238 (2012).
- Saiz, A. *et al.* Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain* **131**, 2553–2563 (2008).
- Graus, F., Saiz, A. & Dalmau, J. GAD antibodies in neurological disorders: insights and challenges. *Nat. Rev. Neurol.* **16**, 353–365 (2020).
- Fredriksen, J. R. *et al.* MRI findings in glutamic acid decarboxylase associated autoimmune epilepsy. *Neuroradiology* **60**, 239–245 (2018).
- Ernst, L. *et al.* Volumetry of mesiotemporal structures reflects serostatus in patients with limbic encephalitis. *Am. J. Neuroradiol.* **40**, 2081–2089 (2019).
- Schoene-Bake, J. C. *et al.* In vivo mapping of hippocampal subfields in mesial temporal lobe epilepsy: relation to histopathology. *Hum. Brain Mapp.* **35**, 4718–4728 (2014).
- Iglesias, J. E. *et al.* A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: application to adaptive segmentation of in vivo MRI. *Neuroimage* **115**, 117–137 (2015).
- Seghier, M. L. Laterality index in functional MRI: methodological issues. *Magn. Reson. Imaging* **26**, 594–601 (2008).
- Patenaude, B., Smith, S. M., Kennedy, D. N. & Jenkinson, M. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *Neuroimage* **56**, 907–922 (2011).
- Styner, M. *et al.* Framework for the statistical shape analysis of brain structures using SPHARM-PDM. *Insight J.* **1071**, 242–250 (2006).
- Duan, J. *et al.* Shape in medical. *Imaging* **11167**, 258–267 (2018).
- Li, Y. *et al.* Multiscale adaptive regression models for neuroimaging data. *J. R. Stat. Soc. Ser. B Stat. Methodol.* **73**, 559–578 (2011).
- Smith, I. *Rey Auditory Verbal Learning Test* (Western Psychological Services, 1996). <https://doi.org/10.1002/9780470479216.corps.y0796>.
- Small, S. A., Schobel, S. A., Buxton, R. B., Witter, M. P. & Barnes, C. A. A pathophysiological framework of hippocampal dysfunction in ageing and disease. *Nat. Rev. Neurosci.* **12**, 585–601 (2011).
- Glover, R. L. *et al.* ILAE type 3 hippocampal sclerosis in patients with anti-GAD: related epilepsy. *Neuro. Neuroimmunol. Neuro-Inflam.* **2**, e122 (2015).
- Saghafi, S. *et al.* Histopathologic subtype of hippocampal sclerosis and episodic memory performance before and after temporal lobectomy for epilepsy. *Epilepsia* **59**, 825–833 (2018).
- Postma, T. S. *et al.* Hippocampal shape is associated with memory deficits in temporal lobe epilepsy. *Ann. Neurol.* **88**, 170–182 (2020).
- Nadel, L. & Moscovitch, M. Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Curr. Opin. Neurobiol.* **7**, 217–227 (1997).
- Coras, R. *et al.* Differential influence of hippocampal subfields to memory formation: insights from patients with temporal lobe epilepsy. *Brain* **137**, 1945–1957 (2014).
- Hattiangady, B. & Shetty, A. K. Implications of decreased hippocampal neurogenesis in chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* **49**, 26–41 (2008).
- Alessio, A. *et al.* Brain plasticity for verbal and visual memories in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: an fMRI study. *Hum. Brain Mapp.* **34**, 186–199 (2013).
- Falip, M. *et al.* Hippocampus and insula are targets in epileptic patients with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Front. Neurol.* **10**, 1143 (2019).
- Deuker, L., Doeller, C. F., Fell, J. & Axmacher, N. Human neuroimaging studies on the hippocampal CA3 region: integrating evidence for pattern separation and completion. *Front. Cell. Neurosci.* **8**, 64 (2014).
- Hainmueller, T. & Bartos, M. Dentate gyrus circuits for encoding, retrieval and discrimination of episodic memories. *Nat. Rev. Neurosci.* **21**, 153–168 (2020).
- Stagg, C. J. *et al.* Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with epilepsy are associated with low cortical GABA levels. *Epilepsia* **51**, 1898–1901 (2010).
- Vianello, M. *et al.* Increased spontaneous activity of a network of hippocampal neurons in culture caused by suppression of inhibitory potentials mediated by anti-gad antibodies. *Autoimmunity* **41**, 66–73 (2008).
- Peltola, J. *et al.* Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapy-resistant epilepsy. *Neurology* **55**, 46–50 (2000).
- Mäkelä, K. M., Hietaharju, A., Brander, A. & Peltola, J. Clinical management of epilepsy with glutamic acid decarboxylase antibody positivity: the interplay between immunotherapy and anti-epileptic drugs. *Front. Neurol.* **9**, 579 (2018).
- Feyissa, A. M. *et al.* Brain-responsive neurostimulation treatment in patients with GAD65 antibody-associated autoimmune mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia Open* **5**, 307–313 (2020).

Acknowledgements

The authors thank the patients and their caregivers for their contribution. We are also thank the Magnetic Resonance Image Core Facility of the IDIBAPS for the technical support.

Author contributions

E.C.B., F.G., M.C., and N.B. conceived the idea and designed the analysis. E.C.B., F.G. and M.C. collected the data. E.C.B., S.P.D., J.C.P., E.M. performed the analysis. E.C.B., S.P.D. prepared figures. E.C.B., F.G., M.C., N.B., M.Ce., A.D., T.B. and I.M. interpreted the data. E.C.B. wrote the original draft. E.C.B., F.G., M.C., N.B., E.M., M.Ce., A.D. edited the draft. All authors reviewed the manuscript.

Funding

This work was sponsored by the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) through the Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 2013 2016, project reference number FIS PI17/01211. ECB was supported by fellowship grant RH041910.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89010-z>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to E.C.-B.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2021

Supplementary Material

Title: Volumetric and shape analysis of the hippocampus in temporal lobe epilepsy with GAD65 antibodies compared with non-immune epilepsy

Authors: Estefanía Conde-Blanco¹; Saül Pascual-Díaz²; Mar Carreño¹; Emma Muñoz-Moreno²; José Carlos Pariente²; Teresa Boget³; Isabel Manzanares¹; Antonio Donaire¹ María Centeno¹; Francesc Graus⁴; Nuria Bargalló^{2,5}

1 Neurology, epilepsy program. Hospital Clínic de Barcelona. EpiCARE: european Reference Network for Epilepsy. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)

2 Magnetic Resonance Imaging Core Facility. IDIBAPS

3. Neuropsychology, epilepsy program. Hospital Clínic de Barcelona.

4. Clinical and Experimental Neuroimmunology research team of IDIBAPS.

5. Neuroradiology section, Radiology department, Center of Image Diagnosis (CDIC) epilepsy program.

Corresponding author: Estefanía Conde-Blanco

Epilepsy program. Department of Neurology. Hospital Clínic de Barcelona, Carrer de Villarroel, 170, 08036 Barcelona. Email: econdeb@clinic.cat

Methods

Imaging analysis

a) Volumetric analysis

Whole hippocampal volumes and subfield volumes were compared between the GAD-TLE epilepsy, niTLE and HC. Hippocampal subfields were analyzed as independent variables.

We investigated the following effects:

1. Differences between the volumes of the affected and the contralateral hippocampus to identify volumetric differences from the grounds of the seizure focus. For this we established the affected hippocampus by ictal seizure onset lateralization through vEEG study. Comparisons were performed according to the type of epilepsy (GAD-TLE and niTLE) and compared with HC using Mann Whitney test or Kruskal–Wallis test.
2. Hippocampal asymmetry subfields to explore the hypothesis of potential bilateral involvement that could be present in immune epilepsy compared to more circumscribed lesions in other etiology types of epilepsy.
3. Cognition: hippocampal subfields volumes were correlated to duration of epilepsy and to neuropsychological memory performance variance. These were performed using the Spearman coefficient. No covariable was used in volumetric analysis for sample size restrictions.

Results:

Volumetry

In table 1 we resumed a three-way Kruskal-Wallis test comparing each subfield volume on each group of subjects by side.

Table 1: Hippocampal subfields volumes in cm³ by side (left or right) and group of patients.

	HC (8)			GAD65TLE (8)			niTLE (8)			P bonferroni		
	Me	IQR	CV	Me	IQR	CV	Me	IQR	CV	HC vs GAD65	HC vs niTLE	GAD65 vs niTLE
Left												
Parasubiculum	0.04	0.01	0.19	0.04	0.01	0.24	0.036	0.015	0.22	0.452	0.657	0.985
Presubiculum	0.198	0.04	0.12	0.188	0.05	0.16	0.183	0.04	0.17	0.825	0.344	0.825
Subiculum	0.27	0.07	0.13	0.27	0.08	0.18	0.22	0.08	0.25	0.643	0.120	0.643
CA1	0.42	0.08	0.12	0.40	0.11	0.16	0.33	0.13	0.23	0.808	0.142	0.526
CA2-3	0.12	0.02	0.10	0.13	0.03	0.15	0.09	0.05	0.23	0.991	0.216	0.132
CA4	0.16	0.016	0.08	0.17	0.03	0.14	0.12	0.05	0.24	0.969	0.149	0.306
GC-ML-DG	0.19	0.02	0.08	0.19	0.04	0.14	0.14	0.06	0.23	0.982	0.161	0.289
Molecular layer	0.38	0.07	0.10	0.36	0.09	0.16	0.29	0.11	0.24	0.861	0.108	0.378
HATA	0.04	0.006	0.11	0.04	0.01	0.09	0.039	0.008	0.249	0.409	0.828	0.881
Fimbria	0.06	0.01	0.18	0.05	0.02	0.25	0.05	0.014	0.25	0.653	0.384	0.965
Hippocampal tail	0.372	0.065	0.198	0.372	0.050	0.109	0.280	0.109	0.228	0.988	0.189	0.313
Hippocampal fissure	0.08	0.03	0.21	0.09	0.02	0.13	0.08	0.026	0.21	0.961	0.999	0.920
Whole Hippocampus	2.24	0.31	0.09	2.2	0.5	0.15	1.8	0.64	0.22	0.861	0.108	0.378
Right												
Parasubiculum	0.036	0.01	0.15	0.037	0.008	0.12	0.041	0.02	0.25	0.638	0.546	0.999
Presubiculum	0.19	0.05	0.16	0.20	0.04	0.12	0.18	0.04	0.17	0.863	0.365	0.807
Subiculum	0.28	0.05	0.23	0.28	0.025	0.1	0.28	0.07	0.21	0.996	0.943	0.987
CA1	0.42	0.07	0.10	0.43	0.44	0.07	0.43	0.12	0.22	0.996	0.943	0.987
CA2-3	0.147	0.02	0.121	0.155	0.034	0.176	0.140	0.04	0.20	0.993	0.981	0.823

CA4	0.18	0.02	0.08	0.176	0.017	0.08	0.173	0.05	0.21	0.517	0.109	0.736
GC-ML-DG	0.21	0.02	0.09	0.20	0.02	0.08	0.20	0.05	0.21	0.990	0.817	0.647
Molecular layer	0.393	0.06	0.09	0.395	0.04	0.06	0.381	0.11	0.21	0.999	0.739	0.800
HATA	0.04	0.003	0.13	0.04	0.009	0.12	0.04	0.014	0.27	0.929	0.960	0.696
Fimbria	0.05	0.01	0.23	0.05	0.009	0.14	0.06	0.02	0.36	0.919	0.891	1.000
Hippocampal tail	0.372	0.065	0.198	0.373	0.049	0.109	0.280	0.109	0.228	0.954	0.547	0.280
Hippocampal fissure	0.09	0.03	0.19	0.08	0.02	0.18	0.09	0.01	0.13	0.783	0.990	0.918
Whole Hippocampus	2.38	0.30	0.09	2.38	0.33	0.07	2.29	0.068	0.205	0.999	0.857	0.803

Me: median; IQR: interquartile range; CV: coefficient of variation.

In Figure 1S the representation of volume z-score deviations from mean hippocampal volumes of HC is found. There is a non-significant tendency to lower volumes in some subfields of the contralateral hippocampus in GAD-TLE compared to nTLE which shows predominantly positive z-scores in the contralateral hippocampus.

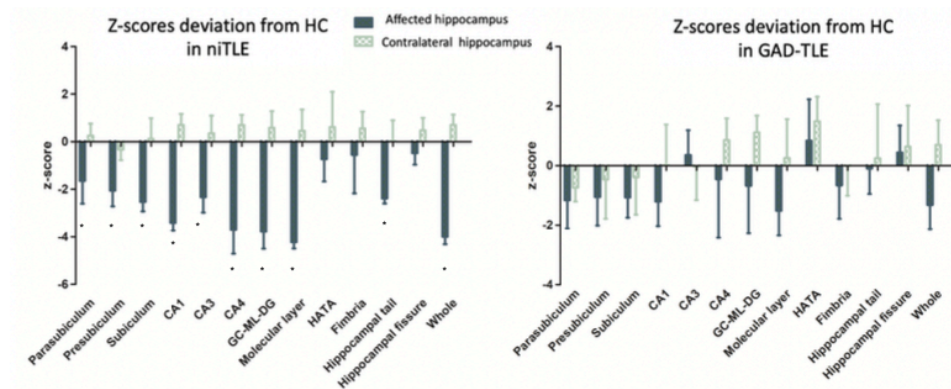


Figure 1. Volume deviation from mean values of HC in both affected and contralateral hippocampus of each TLE group.

Asymmetry index:

GAD-TLE and HC showed no significant differences according to AI:

parasubiculum 7.64 (IQR 8.79) vs 4.24 (IQR 7.24) [t=0.73, p=0.856], presubiculum 7.08 (IQR 8.66) vs 2.56 (IQR 2.76) [t=1.52, p=0.373], subiculum 3.56 (IQR 5.95) vs 3.79 (IQR 3.50) [t=0.46, p<0.0001], CA1 3.47 (IQR 4.45) vs 4.55 (IQR 3.71) [t=0.17, p=0.998], CA3 6.81 (IQR 13.67) vs 6.82 (IQR 7.24) [t=0.04, p=1.000], CA4 3.29 (IQR 9.90) vs 2.79 (IQR 5.43) [t=0.44, p=0.961], GM-ML-DG 3.52 (IQR 8.96) vs 2.85 (IQR 4.92) [t=0.56, p=0.928], HATA 4.35 (IQR 5.04) vs 6.43 (IQR 6.39) [t=0.15, p=0.998], fimbria 6.34 (IQR 8.62) vs 4.37 (IQR 11.51) [t=0.07, p=1.000], molecular layer 4.17 (IQR 11.18) vs 1.59 (IQR 3.80) [t=1.55, p=0.360], hippocampal fissure 4.93 (IQR:7.83) vs 5.21 (IQR 4.70) [t=0.24, p=0.993] and hippocampal tail 4.77 (IQR 5.96) vs 3.04 (IQR 4.13) [t=1.42, p=0.431].

niTLE showed significant asymmetry compared to HC in the following subfields:

Presubiculum 11.96 (IQR 16.9) vs 2.56 (IQR 2.76) [t=3.42, p=0.008], subiculum 17.13 (IQR 9.16) vs 3.79 (IQR 3.5) [t=4.80, p<0.0001], CA1 21.50 (IQR 11.10) vs 4.55 (IQR 3.71) [t=5.46, p<0.0001], CA3 19.47 (IQR 13.53) vs 6.82 (IQR 7.24) [t=2.81, p= 0.031], CA4 20.96 (IQR 4.58) vs 2.79 (IQR 5.43) [t=5.39, p<0.0001], GM-ML-DG 20.22 (IQR 4.29) vs 2.85 (IQR 4.92) [t=5.46, p<0.0001], molecular layer 18.34 (IQR 12.71) vs 1.58 (IQR 3.80) [t=6.10, p< 0.0001] and hippocampal tail 16.76 (IQR 8.77) vs 3.04 (IQR 4.13) [t= 4.96, p<0.0001].

Neuropsychology

Verbal learning encoding as well as delayed recall was similarly impaired in both GAD-TLE and in niTLE despite the side of the epileptic focus. The lateralization of epilepsy followed the general tendency for lower logical memory (ML) scores in left TLE and lower visual memory scores in right TLE. Bilateral GAD-TLE showed the lowest scores. Median z-score for verbal encoding in left GAD-TLE was -1.58 vs -1.85 in niTLE patients. Delayed recall z-score was similarly affected in GAD-TLE and niTLE: -1.37 vs -1.62 but showing slightly higher scores in niTLE. Logical memory evaluation of episodic memory showed minimally lower scores in left niTLE compared with GAD-TLE (41.5 vs 45) and the lowest scores in

bilateral GAD-TLE. ML II to assess long-term narrative memory showed the same tendency. Delayed visual evaluation (MVII) was more impaired in right niTLE and showed lower scores in niTLE except for bilateral GAD-TLE (Table 2).

Based on AVLT scores we classified the degree of impairment following these categories: severe impairment if score is less than 45, moderate impairment between 46 and 53, and mild impairment between 54 and 63. We found severe retrieval impairment in 2 GAD-TLE patients and 2 niTLE; moderate retrieval impairment in 5 GAD-TLE patients and 4 niTLE and mild retrieval impairment in 1 GAD-TLE and 2 niTLE patients.

Spearman's correlation analyses (see table 3) found no relationship between adjusted average hippocampal subfield volume and scores for immediate verbal learning, delayed recall, logical memory and visual memory in all patients.

Table 2: Median scores performance in different neuropsychological evaluations.

Neuropsychological test median score (p25-p75)	GAD		niTLE		p
	Left TLE	Right TLE	Left TLE	Right TLE	
Intelligence ¹	50(45.5-55)		45 (41.5-50)		NS
Logical memory ¹	45 (36.5-48.5)	40 (27-53)	41.5 (37-45)	40 (0)	NS
Visual memory	40 (27-53)	40 (30-50)	40 (37-43)	37.5 (20-55)	NS
Logical memory II	45 (35-50)	43.5 (37-50)	40 (37-43)	46 (45-47)	NS
Visual memory II	43 (40-51.5)	40 (37-43)	41.5 (40-47)	37.5 (20-55)	NS
Verbal encoding	41 (45-35)		34.5(30-39.5)		NS
Verbal retrieval	7 (3.5-7.5)		5.5 (4.5-7.5)		NS
Executive function	50 (38-51.5)		40 (35-53.5)		NS
Language	48 (27.5-57)		48.5 (44-50)		NS
Attention	53 (40-53)		40 (33-43)		NS

Table 3. Correlation between subfields and verbal learning, verbal and visual memory.

Cognition evaluation: correlation analysis: hippocampal subfields volumes were

correlated to neuropsychological memory performance. In GAD-TLE patients we found no significant correlation between any hippocampal subfield volume and logical memory, verbal encoding or retrieval scores.

	Verbal Encoding		Verbal retrieval		ML I		MLII	
	L-GAD65TLE	L-NI TLE	L-GAD65TLE	L-niTLE	L-GAD65TLE	niTLE	L-GAD65TLE	niTLE
	Rho (p)							
Parasubiculum	0.35(0.40)	0.26(0.53)	0.09 (0.82)	-0.10(0.82)	0.24 (0.57)	0.27 (0.52)	0.14(0.74)	0.81 (0.02*)
Presubiculum	-0.26 (0.53)	-0.05 (0.91)	-0.43(0.28)	-0.11(0.80)	-0.24 (0.57)	0.02 (0.95)	-0.24 (0.57)	0.65 (0.08)
Subiculum	-0.16 (0.71)	0.02 (0.95)	-0.26(0.52)	-0.03(0.93)	-0.31 (0.46)	-0.12 (0.77)	-0.05(0.91)	0.57 (0.14)
CA1	0.02 (0.95)	-0.05 (0.91)	-0.08(0.84)	-0.14(0.73)	0 (1)	-0.05 (0.91)	0.12(0.78)	0.43 (0.28)
CA2-3	-0.46 (0.25)	-0.1 (0-82)	-0.36(0.38)	-0.02(0.95)	-0.07 (0.87)	-0.05 (0.91)	-0.07(0.87)	0.26 (0.52)
CA4	-0.24 (0.56)	0.09 (0.82)	-0.35(0.40)	-0.04(0.93)	-0.29 (0.49)	-0.07 (0.86)	-0.12(0.78)	0.43 (0.28)
GC-ML-DG	-0.13 (0.75)	0.09 (0.82)	-0.19(0.65)	-0.04(0.93)	-0.21 (0.61)	-0.07 (0.86)	0.05 (0.91)	0.43 (0.28)
Mol. layer	-0.24 (0.56)	-0.19 (0.65)	-0.35(0.40)	-0.13(0.76)	-0.29 (0.49)	-0.10 (0.82)	-0.12 (0.78)	0.46 (0.25)
HATA	0.06 (0.89)	-0.17 (0.69)	-0.19(0.65)	0.11(0.80)	-0.33 (0.42)	-0.37 (0.37)	-0.14(0.73)	0.01 (0.97)
Fimbria	0.63 (0.09)	-0.1(0.82)	0.36(0.38)	-0.02(0.95)	0.19 (0.65)	-0.46 (0.25)	0.33 (0.42)	-0.44 (0.28)
Hippocampal. tail	-0.25 (0.54)	-0.19 (0.65)	-0.32(0.43)	-0.13(0.76)	-0.24 (0.57)	-0.10 (0.81)	-0.09 (0.82)	0.46 (0.25)
Hippocampal fissure	-0.14 (0.73)	0.09 (0.82)	-0.34(0.41)	-0.13(0.76)	-0.26 (0.53)	-0.07 (0.86)	-0.21 (0.61)	0.53 (0.18)
Whole hippocampus	-0.24 (0.56)	-0.19(0.65)	-0.35(0.39)	-0.13(0.76)	-0.29 (0.49)	-0.10 (0.82)	-0.12 (0.78)	0.46 (0.25)

	Verbal Encoding		Verbal retrieval		MVI		MVII	
	R GAD65TLE	R niTLE	R GAD65TLE	R niTLE	R GAD65TLE	R niTLE	R GAD65TLE	R niTLE
	Rho (p)							
Parasubiculum	0.41 (0.31)	0.50 (0.21)	0.16 (0.71)	0.77(0.03*)	0.25(0.55)	-0.06(0.90)	-0.025(0.95)	0.06(0.90)
Presubiculum	0.10 (0.82)	0.14 (0.74)	-0.16 (0.71)	0.66 (0.08)	0 (1)	0.14(0.73)	-0.11 (0.79)	-0.16 (0.71)
Subiculum	0.06 (0.89)	0.38 (0.35)	-0.19(0.65)	0.80 (0.02*)	-0.20 (0.63)	0.26 (0.53)	-0.25 (0.56)	0.23 (0.59)
CA1	0.24 (0.56)	0.23 (0.57)	0.08(0.84)	0.80(0.02*)	0.04 (0.93)	0.37(0.36)	0.07 (0.86)	0.12(0.77)
CA2-3	-0.12 (0.78)	0.12 (0.79)	0.01(0.98)	0.63(0.09)	0.09 (0.82)	0.49 (0.22)	0.38 (0.35)	0.21 (0.62)
CA4	-0.30 (0.45)	0.12 (0.79)	-0.29(0.5)	0.63(0.09)	0.18 (0.67)	0.49 (0.22)	0.07 (0.86)	0.25 (0.63)
GC-ML-DG	-0.26 (0.52)	0.12 (0.78)	-0.29(0.49)	0.63(0.09)	-0.08 (0.84)	0.49 (0.22)	0.02(0.95)	0.21(0.63)
Mol. layer	0.06 (0.88)	0.02 (0.95)	-0.19(0.65)	0.65(0.08)	-0.20 (0.63)	0.47(0.24)	-0.24 (0.56)	0.06 (0.89)
HATA	0.26 (0.52)	0.29 (0.49)	0.35(0.40)	0.50(0.20)	0.49 (0.22)	0.53 (0.18)	0.43 (0.29)	0.34 (0.41)
Fimbria	0.46 (0.25)	0.33 (0.42)	0.26(0.52)	0.62(0.10)	0.31(0.45)	0.28(0.51)	0.09 (0.84)	0.12(0.78)
Hippocampal tail	-0.22 (0.61)	0.14(0.74)	-0.16(0.71)	0.62(0.09)	0.08 (0.84)	0.59 (0.13)	0.18 (0.66)	0.41 (0.31)
Hippocampal fissure	-0.19 (0.65)	0.79 (0.02*)	-0.08(0.84)	0.55 (0.16)	0.18 (0.67)	-0.01(0.98)	0.18(0.66)	0.41(0.31)
Whole hippocampus	-0.05 (0.91)	0.09 (0.82)	-0.23(0.59)	0.71(0.05)	-0.09(0.82)	0.47(0.24)	-0.20(0.64)	0.17(0.69)

ARTÍCULO 2:

Testing an adapted AVLT paradigm for fMRI to lateralize verbal memory in patients with epilepsy

Testing an Adapted Auditory Verbal Learning Test Paradigm for fMRI to Lateralize Verbal Memory in Patients with Epilepsy

E. Conde-Blanco, J.C. Pariente, M. Carreño, T. Boget, S. Pascual-Díaz, M. Centeno, I. Manzanares, A. Donaire, L. Pintor, J. Rumià, P. Roldán, X. Setoain, and N. Bargalló



ABSTRACT

BACKGROUND AND PURPOSE: fMRI is a noninvasive tool for predicting postsurgical deficits in candidates with pharmacoresistant temporal lobe epilepsy. We aimed to test an adapted paradigm of the Rey Auditory Verbal Learning Test to evaluate differences in memory laterality indexes between patients and healthy controls and its association with neuropsychological scores.

MATERIALS AND METHODS: We performed a prospective study of 50 patients with temporal lobe epilepsy and 22 healthy controls. Participants underwent a block design language and memory fMRI. Laterality indexes and the hippocampal anterior-posterior index were calculated. Language and memory lateralization was organized into typical and atypical on the basis of laterality indexes. A neuropsychological assessment was performed with a median time from fMRI of 8 months and was compared with fMRI performance.

RESULTS: We studied 40 patients with left temporal lobe epilepsy and 10 with right temporal lobe epilepsy. Typical language occurred in 65.3% of patients and 90.9% of healthy controls ($P = .04$). The memory fMRI laterality index was obtained in all healthy controls and 92% of patients. The verbal memory laterality index was bilateral (24.3%) more frequently than the language laterality index (7.69%) in patients with left temporal lobe epilepsy. Atypical verbal memory was greater in patients with left temporal lobe epilepsy (56.8%) than in healthy controls (36.4%), and the proportion of bilateral laterality indexes (53.3%) was larger than right laterality indexes (46.7%). Atypical verbal memory might be associated with higher cognitive scores in patients. No relevant differences were seen in the hippocampal anterior-posterior index according to memory impairment.

CONCLUSIONS: The adapted Rey Auditory Verbal Learning Test paradigm fMRI might support verbal memory lateralization. Temporal lobe epilepsy laterality influences hippocampal memory laterality indexes. Left temporal lobe epilepsy has shown a higher proportion of atypical verbal memory compared with language, potentially to memory functional reorganization.

ABBREVIATIONS: AVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test; Api = hippocampal anterior-posterior index; ATR = anterior temporal lobe resection; HC = healthy controls; IQR = interquartile range; LI = laterality index; LMI = immediate Logical Memory; LMII = delayed Logical Memory; SISCOM = subtraction of ictal and interictal SPECT coregistered to MR Imaging; VMI = immediate Visual Reproduction; VMII = delayed Visual Reproduction; TLE = temporal lobe epilepsy

Refractory mesial temporal lobe epilepsy (TLE) usually concurs with progressive cognitive impairment.¹⁻³ Material-specific memory dysfunction has been associated with left and right

temporal lobe lesions. Verbal memory processes were hindered by left-sided lesions, whereas visuospatial memory deficits were related to right TLE.⁴ Focal epilepsies arising in eloquent areas or in the vicinity of the dominant hemisphere have been associated with cerebral plasticity, such as reorganization of adjacent or even distant and contralateral cortical areas to maintain function.⁵ Factors such as the age of seizure onset, seizure frequency, the presence of hippocampal sclerosis, the duration of the disease, and antiseizure medication may play a relevant role in cognitive function.^{6,7} Lack of

Received March 6, 2022; accepted after revision July 1.

From the Departments of Neurology (E.C.-B., M. Carreño, M. Centeno, I.M., A.D.), Radiology (N.B.), Neuropsychology (T.B.), Psychiatry (L.P.), Neurosurgery (J.R., P.R.), and Nuclear Medicine (X.S.), Epilepsy Program, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain; Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (E.C.-B., M. Carreño, M. Centeno, A.D., T.B., L.P., J.R., P.R., X.S., N.B.), Barcelona, Spain; Magnetic Resonance Imaging Core Facility (J.C.P., S.P.-D.), Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, Spain; Biomedical Research Networking Center in Bioengineering, Biomaterials and Nanomedicine (A.D., X.S.), Barcelona, Spain; and EpiCARE: European Reference Network for Epilepsy (E.C.-B., M. Carreño, M. Centeno, A.D.), Dublin, Ireland.

This study was supported by project PI19/00348, financed by the Instituto de Salud Carlos III and the European Regional Development Fund. This research did not receive any specific grant from commercial or not-for-profit sectors. E.C.-B. was supported by the fellowship grant RH041910.

Please address correspondence to Nuria Bargalló, Carrer de Villarroel 170, Barcelona 08029, Spain; e-mail: bargalló@clinic.cat; @ECondeBlanco

Indicates open access to non-subscribers at www.ajnr.org

Indicates article with online supplemental data.

<http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A7622>

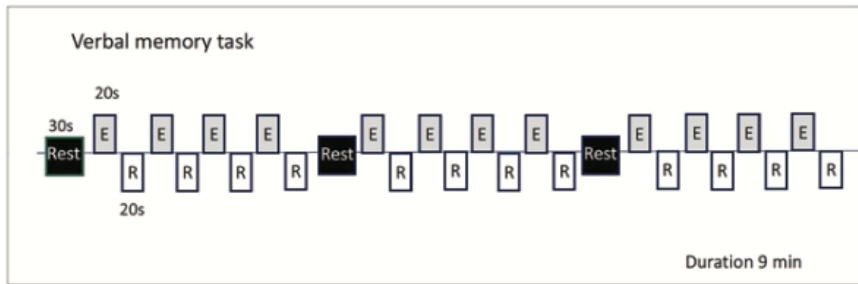


FIG 1. Verbal memory paradigm. E indicates encoding; R, retrieval; Min, minutes.

cognitive dysfunction in TLE may also occur, even when patients had similar clinical features to those who do have cognitive deficits.

The left hippocampus has often been associated with verbal memory encoding.⁸ Its relationship to the seizure-onset zone has been regarded as a determinant factor in changes in verbal memory function.⁹ From a network perspective, hippocampal sclerosis has been associated with a dysfunction of long-range network connections.¹⁰ Neuropsychological testing has been the main diagnostic tool to evaluate memory function before anterior temporal lobe resection (ATLR); however, it is operator-dependent and does not provide information about the underlying functional anatomy.¹¹ fMRI has become a helpful tool to investigate cognitive processes and to predict memory deficits before ATLR.¹²

To date, memory fMRI studies have methodologic differences, particularly regarding the memory task itself, with complex paradigms difficult to apply on an everyday clinical basis for patients with epilepsy.¹³ Cognition evaluation in patients with epilepsy is increasingly a multidisciplinary team effort.¹⁴ However, neuropsychological tests cannot lateralize memory function before surgical intervention and do not provide information on functional anatomy. fMRI could be a useful noninvasive tool to identify the lateralization and localization of memory functions before surgical intervention in individual patients with TLE.¹⁵⁻¹⁹ Prior studies have found that preoperative posterior fMRI activation in the ipsilateral hippocampus during memory encoding was associated with better memory outcome after ATLR.²⁰

In this study, we examined the use of a simple and robust paradigm based on a well-established neuropsychological test on fMRI for verbal memory laterality outcome. We hypothesize that by using this list-learning paradigm we could obtain results in lateralization similar to those in the neuropsychological assessment, incorporating the functional anterior-posterior distribution of the hippocampal formation activity. Our main aim was to test this adapted paradigm for evaluating differences in memory hippocampal anterior-posterior indexes (APis) and laterality indexes (LIs) between healthy controls (HC) and patients with right and left TLE and to search for associations and comparisons in performance with neuropsychological test scores.

MATERIALS AND METHODS

Design and Patients

This was a prospective study of consecutive patients with TLE who were evaluated for presurgical assessment at our multidisciplinary

Patient Management Conference. Patients underwent language and memory fMRI based on clinical needs, particularly when there was reasonable doubt about language distribution. Participants were scanned between December 2018 and March 2020.

We included 50 patients with an age range between 18 and 65 years who underwent a presurgical evaluation for potential epilepsy surgery with a neuropsychological assessment. Participants were excluded from the study if diagnosed with neuropsychiatric disorders,

were unable to tolerate the fMRI, or when artifacts invalidated the analysis. We also studied 23 HC with no history of neurologic or psychiatric disease using the same paradigm. One subject was excluded because of MR imaging artifacts.

The study was approved by the Ethics Committee of the Hospital Clinic of Barcelona. Informed consent was obtained from all participants in the study. Patients underwent a video-electroencephalography, structural MR imaging, and, additionally in some cases, FDG-PET scan and SISCOM, which established seizure onset location and lateralization. Neuropsychological assessment was obtained for all patients but only for 13 of the 22 HC due to the test being canceled during the pandemic restrictions.

MR Imaging

All scans were performed on a 3T Magnetom Tim Trio (Siemens) scanner or Prisma Fit scanner (Siemens), at the Magnetic Resonance Image Core Facility at August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute located in the Diagnostic Imaging Center at Hospital Clinic of Barcelona using a 32- or 64-channel head coil. Each subject underwent a 3D structural high-resolution T1-weighted MPRAGE sequence with a 7.48-minute acquisition, which consisted of a set of 240 adjacent sagittal images with an isometric voxel size of $1 \times 1 \times 1$ mm. A spoiled gradient-echo sequence (TR, 2.30 s; TE, 2.98 s; number of excitations, 1; flip angle, 9° ; FOV, 256×256) was used to coregister with the fMRI activation maps.

fMRI images were acquired in the axial plane with an echoplanar sequence. For language lateralization, we used 3 different paradigms; and for verbal memory lateralization, a single paradigm: 1) language tasks: TR, 3.00 s; TE, 0.03 s; flip angle, 90° ; pixel matrix, 3×3 mm; section thickness, 3 mm; 2) memory tasks: TR, 2.00 s; TE, 0.21 s; flip angle, 90° ; pixel matrix, 3.8×3.8 mm; section thickness, 3 mm.

Paradigms. Before a scanning session, an explanation of the memory and language tasks was given to patients. Outside the scanner, for quality assurance, participants were asked about how well they comprehended and performed the commands of the undergone tasks. Paradigms were all block design and are displayed in Fig 1 and the Online Supplemental Data.

Verbal Memory Paradigm. We used an adapted version of the Rey Auditory Verbal Learning Test (AVLT)²¹ that evaluates both

encoding and retrieval verbal memory with the aim of achieving a sensitive LI of hippocampal involvement. The control task consisted of the patient hearing a list of incomprehensible words (passive listening), followed by an understandable list of 15 words that the patient must memorize, and silent periods in which the patient must recall as many words from the list as possible. Stimuli were presented in 3 blocks, alternating 30 seconds of the control task (incomprehensible words), followed by 4 cycles consisting of 20 seconds of the encoding task (memorizing the list of words) and 20 seconds of retrieval (recalling the list of words) (Fig 1).

We used 3 different block design paradigms to lateralize language activation: a phonemic verbal fluency task, a semantic verbal fluency task, and an auditory comprehension task (Online Supplemental Data).

All images were processed and analyzed using Statistical Parametric Mapping (SPM12; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12>) and the MAGIC fMRI toolbox,²³ an in-house application developed with MATLAB 2017b (MathWorks) (Online Supplemental Data).

LI for Language and Verbal Memory

Language or verbal memory lateralization was considered typical when the LI was left-lateralized and atypical when it was bilateral or right-lateralized. To determine language lateralization in the case of different results among the 3 language paradigms, we took lateralization from the 2 concordant paradigms.

Activation was classified as “left-sided” if the LI was >0.2 , “right-sided” if it was <0.2 , and bilateral when the LI ranged between 0.2 and -0.2 (Online Supplemental Data).

Anterior-Posterior Index of the Hippocampus

The APi frames the difference between voxel count in the anterior and posterior parts of the hippocampus. The anterior and posterior segmentation was defined by identifying the section on the Montreal Neurological Institute space where the last part of the uncus apex is appreciated.²¹ Anterior activation was classified if the APi was >0.2 ; and posterior activation, if the APi was <0.2 . Whole-hippocampal activation was established when the APi fell between 0.2 and -0.2 .

Neuropsychological Assessment

Participants underwent a comprehensive neuropsychological assessment with a median time lapse from MR imaging of 8 months. Verbal memory was assessed with the AVLT using total learning and delayed recall to evaluate the patient’s ability to encode, consolidate, and retrieve verbal information.²¹ *T* scores for each test and for each subject were calculated on the basis of the normative control group’s means and SDs. Participants with scores of ≤ 1.5 SD were classified as neurologically impaired.

Wechsler Adult Intelligence Scale-3rd Edition²² and subsets from the Wechsler Memory Scale III such as the immediate Logical Memory (LMI), delayed Logical Memory (LMII), immediate (VMI) and delayed (VMII) Visual Reproduction, and executive functions²² were used for the evaluation (Online Supplemental Data). Naming functions by the Boston Naming Test (BNT)²³ were also carried out.

Statistics

The statistical analysis was performed using STATA/IC 14.2 (StataCorp).

A descriptive analysis of the variables collected was performed. Qualitative variables were expressed as a percentage, and the quantitative variables, using standard deviation (SD) or median (interquartile range [IQR]) if they had a normal distribution.

Demographic data and volumetric findings are reported as number (percentage) or median and IQR. To check the impact of the TLE side in the LI, we evaluated it using the Kruskal-Wallis 1-way ANOVA test (χ^2 [2]) followed by post hoc analysis with Bonferroni correction (*t*), and we also used a multivariate ANOVA for influential variables. An analysis of the neuropsychological test scores and the verbal memory LI was performed using the χ^2 test or Fisher exact test. Quantitative variables were compared using the Student *t* test, the Mann Whitney *U* test, or the Kruskal-Wallis 1-way ANOVA test (χ^2 [2]) when appropriate.

A first-level analysis was performed by fitting a general linear model on a voxelwise basis to model the brain activation of each condition. Condition-specific effects were modeled by creating a boxcar function convolved with a canonical hemodynamic response function. Additionally, motion parameters were entered as regressors of no interest. A criterion for statistically significant activation was set at a threshold of $P < .001$, and a family-wise error cluster threshold of $P < .05$ was applied to correct for multiple comparisons (Online Supplemental Data).

RESULTS

Clinical and Neuropsychological Profiles

The Table shows clinical variables and the characteristics of the sample. Twenty-three patients had unilateral hippocampal sclerosis, of which 18 (78.3%) were on the left.

Intelligence quotients of patients ranged from above average to below average, with no significant differences between groups ($P = .92$). Of 50 patients, 19 (38%) showed low-average intelligence quotient; 18 (36%), an average intelligence quotient; 12 (24%), above-average intelligence quotient; and 1 (2%), below-average intelligence quotient. HC showed predominantly average scores in 6 (46.1%) participants with 5 (38.5%) having above-average and 2 (15.4%) low-average scores.

Logical memory, visual reproduction, verbal memory learning and recall, attention, and mental flexibility were significantly lower in patients with TLE compared with HC ($P < .05$) (Online Supplemental Data). Severely impaired verbal learning was more frequent in patients compared with HC (Pearson χ^2 [2] = 10.7; Fisher exact test, $P = .003$). Verbal memory encoding ($t = 3.58$, $P = .002$) and retrieval ($t = 2.73$, $P = .025$) were significantly worse in left TLE compared with HC but not significantly different from right TLE.

In verbal learning encoding, 29 (58%) patients scored -1 SD or below, and 21 (42%) patients between -1 SD and $+1$ SD. HC showed significantly higher verbal learning scores (median, 47; IQR 6.1) than patients with left TLE (median, 36.2; IQR, 17.3) ($t = 3.58$, $P = .002$), while patients with right TLE (median, 39.9; IQR, 12.0) showed no significant differences compared with HC ($t = 1.79$; $P = .218$). Delayed recall was also significantly lower in left TLE (median, 40.47; IQR, 17.32) than in HC (median, 52.86;

Participant characteristics

	All Patients (n = 50)	LTLE (n = 40)	RTLE (n = 10)	HC (n = 22)	P Value
Sex					
Female	32 (64%)	25 (62.5%)	7 (70%)	14 (63.6%)	>.05
Male	18 (36%)	15 (37.5%)	3 (30%)	8 (36.4%)	
Seizures					
FAS	7 (14%)	6 (15%)	1 (10%)	NA	
FIAS	45 (90%)	36 (90%)	9 (90%)	NA	
FBTCS	7 (14%)	5 (12.5%)	2 (20%)	NA	
FIAS frequency per mo (mean)	5.5 (SD, 6.1)	6 (SD, 6.5)	4 (SD, 3.4)	NA	
FBTCS frequency per mo (mean)	0.8 (SD, 2.0)	0.35 (SD, 0.95)	0.3 (SD, 1.0)	NA	
Age and duration (mean) (yr)					
Age at scan	37 (SD, 13)	37 (SD, 13)	35 (SD, 13)	34 (SD, 11)	>.05
Age at seizure onset	14 (SD, 10)	14 (SD, 10)	15 (SD, 6)	NA	
Epilepsy duration at scan	23 (SD, 15)	23 (SD, 16)	20 (SD, 12)	NA	
Pathology ^a					
HS	23 (46%)	18 (45%)	5 (50%)	NA	
Cavernoma	3 (6%)	2 (5%)	1 (10%)	NA	
DNT	1 (2%)	0 (0%)	1 (10%)	NA	
Focal cortical dysplasia	7 (14%)	7 (17.5%)	0 (0%)	NA	
Gliosis	2 (4%)	1 (2.5%)	1 (10%)	NA	
Other	6 (12%)	6 (15%)	0 (0%)	NA	
No abnormality	11 (22%)	8 (20%)	3 (30%)	NA	

Note:—FAS indicates focal aware seizures; FIAS, focal with impaired awareness seizures; FBTCS, focal to bilateral tonic-clonic seizures; DNT, dysembryoplastic neuroepithelial tumor; HS, hippocampal sclerosis; LTLE, left TLE; NA, not applicable; RTLE, right TLE. Significant ($P < .05$) difference compared with controls.

^a Location of the lesions are detailed in supplementary material table S.

IQR, 14.64) ($t = 2.73$, $P = .025$), while no significant differences were found between HC and patients with right TLE ($t = 1.75$, $P = .235$).

fMRI Language Lateralization Profiles

Forty-nine patients showed activation during the language fMRI tasks. One patient did not show activation in any of the 3 paradigms.

The LI was achieved in >94% of patients and HC for the 3 verbal tasks (phonemic verbal fluency, 98% HC/95% patients). Atypical language occurred more frequently in patients (32 of 49 [65.3%]) than in HC (2/22 [9.1%]) ($P = .04$) (Fig 2A).

In both phonemic verbal fluency and semantic verbal fluency tasks, the LI was significantly different depending on handedness only for left TLE. Patients with left TLE who were left-handed had a significantly higher proportion of atypical language ($\chi^2 = 6.62$; Fisher exact test, $P = .002$), but no differences were seen in right TLE or HC regardless of handedness. For the auditory comprehension task this effect was not seen.

Compared with atypical activation, patients with left TLE with typical language showed significantly lower scores in LMI, LMII, VMI, VMII, verbal learning, and Boston Naming Test subtests of the neuropsychological assessment (Online Supplemental Data).

fMRI Verbal Memory Lateralization Profiles

For the verbal memory task, LI was seen in all (100%) HC and 46 of 50 (92.0%) patients. Three patients with left TLE and 1 patient with right TLE did not show hippocampal activation. Of the 4 patients who did not show activation, 3 were left-handed. According to language distribution, we found no hippocampal activation in 2 patients with typical and 2 patients with atypical language. The proportion of patients with each hippocampal activation distribution and handedness is described in the Online Supplemental Data.

Typical verbal memory was seen in a higher proportion of HC (14/22, 63.6%), compared with patients (21/46, 45.6%). Atypical verbal memory in left TLE (16/37, 56.8%) was greater compared with right TLE (4/9, 44.4%). In patients with atypical verbal memory, the right LI was more frequent than bilateral LI. However, the proportion of bilateral LI was twice as high in patients with left TLE than in those with right TLE (Fig 2B and Fig 3A).

fMRI Verbal Memory Lateralization Profile in Typical and Atypical Language. Of 21 HC with typical language, 13/20 (65.0%) demonstrated typical memory lateralization. The verbal memory LI was obtained in 30/32 (93.7%) patients with typical language. Typical verbal memory was seen in 12/30 (40%) of them (Fig 3B). In patients with left TLE, atypical memory was more frequent (15/25; 60.0%). In patients with left TLE with atypical memory, the proportion of bilateral LIs (8/15, 53.3%) was higher than right LIs (7/15, 46.7%).

Only 2 HC showed atypical language. One of them had typical verbal memory, and the other showed atypical verbal memory (right LI). The verbal memory LI was obtained in 15/17 (88.2%) patients with atypical language. Typical verbal memory was seen in 8/15 (53.3%) of them. In patients with left TLE, 11/15 (73.3%), atypical memory was more frequent (6/11, 54.5%). In left TLE with atypical memory, the proportion of right LI (5/11, 45.5%) was higher than bilateral LI (1/11, 9%).

API Distribution. The API was obtained in 19/22 (86.0%) HC and in 46/50 (92.0%) patients. Accounting for both hippocampi, the API was seen in 20/22 (90.9%) HC and 43/46 (93.5%) patients. Both hippocampi showed activation in 35/40 (87.5%) patients with left TLE and in 8/10 (80%) with right TLE.

The distribution of the API in both hippocampi according to HC or patients with left TLE and right TLE is shown in Fig 2B.

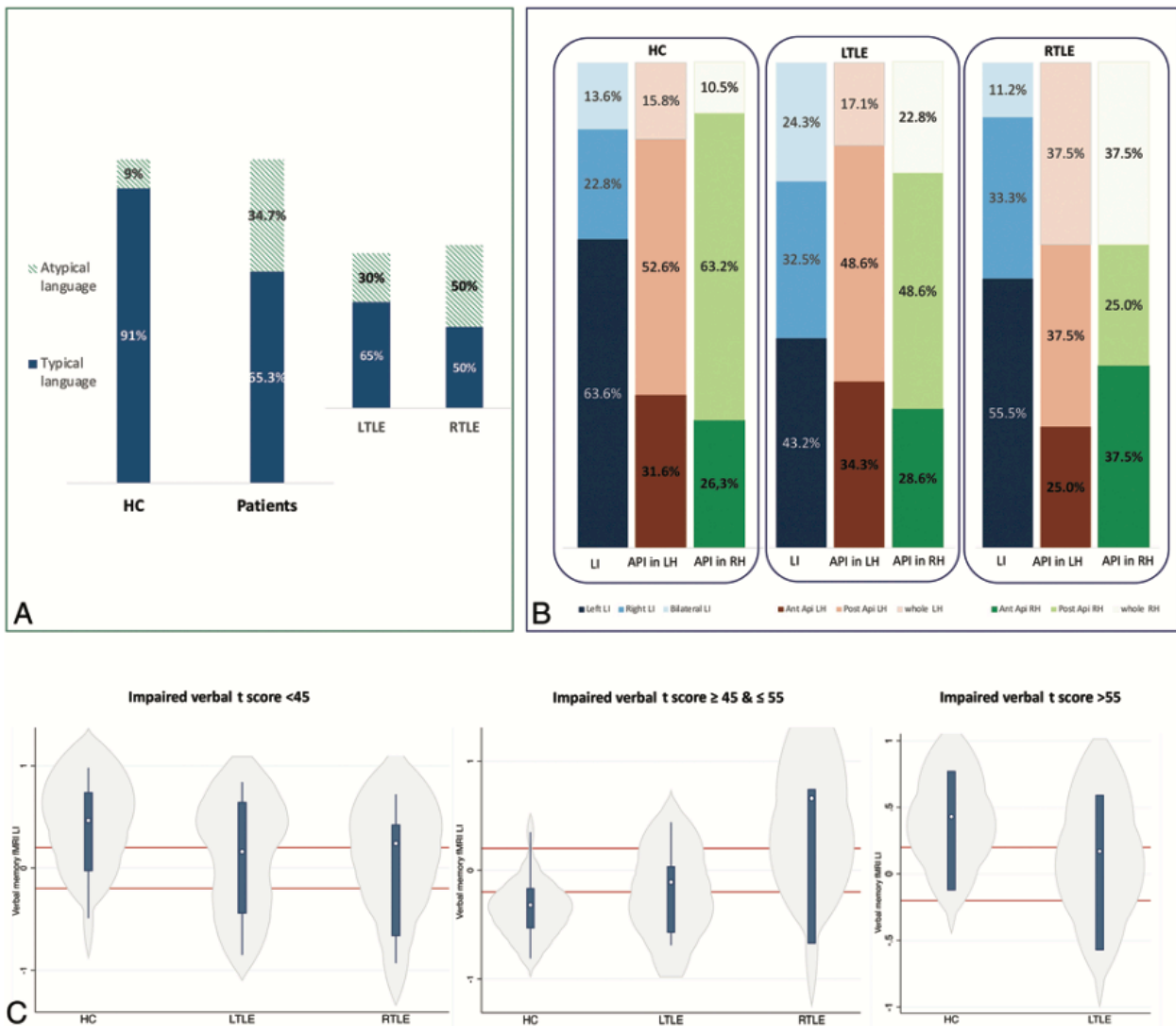


FIG 2. A, LI. B, APi. C, Verbal memory LI according to verbal learning impairment of patients and HC.

In the left hippocampus, the posterior APi was the most frequent pattern both in HC and those with left TLE, while posterior and whole activation was most frequently seen in those with right TLE with an equal proportion. In the right hippocampus, anterior activation was most frequently observed in those with right TLE compared with HC and those with left TLE (Fig 2B).

We evaluated potential associations of the anterior-posterior distribution and handedness, age at seizure onset, duration of epilepsy, and learning or delayed verbal recall, but no significant association was found ($P > .05$). We found a significant association between age and the APi, the older the patient the more anterior activation ($\beta = 0.014$, $P = .03$). The APi was significantly different in the left and right hippocampi of patients with severely impaired verbal learning, but not different in patients with moderate and slight impairment.

Association of Language and Verbal Memory fMRI with Neuropsychological Performance

Patients with atypical language scored -0.5 SD or below their age-matched peers in 12 (70.6%) cases, between -0.5 and $+0.5$ SDs in 4 (23.5%) cases, and $+0.5$ SD or above in 1 (5.9%) case.

The Online Supplemental Data show neuropsychological tests scores related to typical and atypical verbal memory according to HC and patients with left and right TLE. Immediate and delayed logical memory, visual reproduction, and naming scores (BNT) were significantly lower in patients with left TLE with typical verbal memory compared with HC. LMII and VMI were also significantly lower in patients with right TLE with typical verbal memory compared with HC. Patients with left TLE with atypical verbal memory showed a tendency toward higher scores in every subtest of the Wechsler Memory Scale, but significance was not achieved.

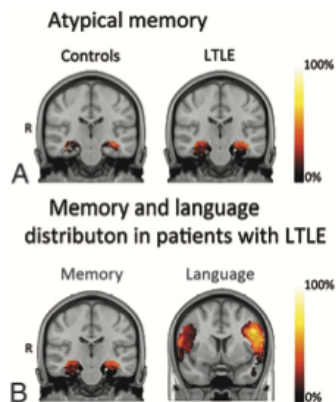


FIG 3. A, Atypical verbal memory was greater in patients with left TLE (56.8%) than in HC (36.4%). B, The verbal memory LI was bilateral (24.3%) more frequently than the language LI (7.7%) in patients with left TLE. The scale on the right indicates the percentage of the overlapping activation of the group (first-level analysis, $P = .01$), in which 100% represents a zone activated in the whole group. For visual purposes, the zones with activation in $<5\%$ of the group were considered noise and excluded. Warmer colors indicate higher overlapping, and darker colors, lesser overlapping. R indicates right.

HC and patients with left TLE with a bilateral verbal memory LI showed a nonsignificant tendency toward higher scores in verbal memory encoding and retrieval compared with those participants who had more unilateral lateralization.

Patients with left TLE showed a nonsignificant tendency toward bilateral memory independent of verbal memory impairment (Fig 2C). No significant differences were seen in APis in memory impairment (Online Supplemental Data).

The proportion of patients with right-handedness was significantly lower in those with atypical language ($\chi = 11.40$; Fisher exact test, $P = .001$), but it was not significantly different in patients with atypical memory ($\chi = 0.61$; Fisher exact test, $P = .568$).

DISCUSSION

ATLR is the most established treatment for drug-refractory TLE.²⁴ A surgical approach in refractory TLE has been associated with a 5-year increase in life expectancy.²⁵ Prediction of cognitive decline after ATLR is essential to counsel patients regarding potential memory loss. To our knowledge, there is not a highly sensitive verbal learning paradigm standardized to use during memory fMRI. This prospective study focused on testing a verbal memory paradigm based on an established memory test to evaluate differences in memory LI and its association with neuropsychological impairment and language. The AVLT-adapted paradigm was able to elicit hippocampal activation in 100% of HC and 92% of patients. Our results suggest a distinctive redistribution of verbal memory and language systems in left TLE.

Verbal Memory Paradigm in Epilepsy

American and European task forces from the American College of Radiology and European Society of Neuroradiology have worked diligently to standardize the use of language fMRI in clinical practice.²⁶ However, the nature of memory is complex, and activation depends on the task, paradigm design, data acquisition, and

analysis. Tasks have varied across memory fMRI studies, leading to unsuccessful result replication. Thus, a prominent center such as UCL-Queen Square has used a task that involves making a judgment on whether each presented stimuli is pleasant, with an event-related analysis. We found that an AVLT-adapted paradigm based on word encoding or a recall task and analyzed with a blocked analysis elicited hippocampal activation. Event-related analysis was associated with a more reliable activation of anterior hippocampal activity.²⁷ However, this approach is less powerful at detecting activation, more vulnerable to hemodynamic response function, time-consuming, and more demanding for patients and staff in a clinical setting.

Language and Verbal Memory Lateralization and Clinical Repercussions

Dominant TLE has been associated with extensive effects on the language systems. Patients have been associated with higher atypical language representation.^{28,29} In our study, atypical language occurred significantly more often in patients than in HC, similar to results in previous work (34.7% versus 9%).⁵ In left TLE, language was more lateralized than verbal memory, which was more bilateral. Patients with atypical language and slight verbal memory impairment showed a more frequent right verbal memory LI compared with a more bilateral LI in moderately and severely impaired patients. Memory and language systems seem to differ in their functional redistribution when affected by the epileptogenic network in TLE.³⁰ Our findings agreed with the hypothesis that temporal pathology might first affect close areas, leading to more dysfunction during tasks specifically relying on them.³¹ Also, patients with TLE were associated with reduced flexibility and increased intra- and interregional communication involved in the cognitive task.³² These findings might suggest functional regulation to other regions capable of better meeting the current cognitive goal. Prior reports described a tendency of a left-to-right shift of language activation in left-hemisphere pathology.^{33,34} Atypical dominance in adults with left-hemispheric lesions was associated with both poorer³⁵ and better cognitive abilities.^{29,36} We found that patients with left TLE and better memory scores showed a more atypical activation in comparison with those with right TLE and HC. Also, verbal learning and delayed recall were significantly lower in left TLE compared with right TLE and HC. Hand dominance did not significantly influence the memory LI compared to the language LI with the semantic and phonemic fluency tasks.

APi

A posterior hippocampal remnant might support postoperative memory in patients with TLE.³⁷ We found that half of the patients with left TLE showed predominant posterior hippocampal activation in both the left and right hippocampi. Prior work described distinct connections of hippocampal functionally. The anterior hippocampus is connected to the entorhinal cortex, temporal pole, and orbitofrontal cortex and is associated with verbal memory. The posterior hippocampus is linked to memory retrieval and polysynaptic-pathway propagation.³⁸⁻⁴¹ The posterior remnant of the ipsilateral hippocampus, rather than the functional reserve of the contralateral hippocampus, was designated as the relevant structure

for maintaining verbal memory function after ATR. ^{23,35,41} In addition, it was postulated that patients with left TLE with retained verbal memory function had an adaptive functional reorganization mediated by the right temporal lobe to keep higher memory scores. ^{6,27,37,41} In our sample, patients with left TLE showed a higher proportion of whole activation in the right hippocampus compared with HC, which could be related to complex functional network plasticity with increased intrahemispheric connectivity that extends to the contralateral hippocampus. Additionally, patients with right TLE also showed a high proportion of whole activation and a higher proportion of posterior activation in the left compared with the right hippocampus. We found a tendency toward higher verbal learning scores in patients with a more posterior activation, which favors this hypothesis.

Neurophysiologic connectivity studies during a cognitive task found significant reductions of high-frequency oscillations rates in epileptic hippocampi. ⁴² We hypothesize that a complete verbal memory transfer to the contralateral hippocampus might be associated with less severe memory impairment. This hypothesis could explain why some patients with TLE have memory impairment, while others do not. Complete transfer might increase the chance of preserving memory function after epilepsy surgery.

Limitations

Memory fMRI in the temporal lobe is prone to geometric distortions and blood oxygen level-dependent signal drop-out related to susceptibility of the echo-planar imaging sequence and to the field strength of the magnet, fMRI pulse sequence, and the level of cooperation and education of the participants. ⁴³ We used a block design approach to maximize signal changes. One limitation is the small number of patients with right TLE and that half of them were left-handed because scanning was based on clinical uncertainty of language distribution, which might bias results. Also, the acquisition time is relatively long for patients with cognitive decline and might cause fatigue that could influence performance. Additionally, all neuropsychological test scores were collected for patients but were available for a proportion of healthy controls. Other factors such as the amount of interictal activity on the day of testing or antiepileptic medication might also have had an impact. This is a single-center study, moderate in size, and it only addresses patients with TLE. Larger databases of patients with epilepsy with temporal and extratemporal epilepsy with various pathologies would provide with a deeper knowledge.

CONCLUSIONS

The AVLT-adapted paradigm was able to elicit hippocampal activation. The laterality of a dysfunctional hippocampus in TLE induces specific processes of functional reorganization that affect verbal memory and language systems differently. Left TLE shows a higher proportion of bilateral LI in verbal memory compared with language, potentially secondary to reorganization in memory function, which happens more frequently than language function. That may lead to a discrepancy between language and memory laterality, which could potentially be relevant for predicting memory function after surgery. Right and especially bilateral memory activation patterns are much more frequent in patients with left

TLE compared with HC and are generally associated with better memory function. Future studies will clarify whether this paradigm could be used to predict memory function after surgery.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would also like to thank the patients and their caregivers for their contribution.

Disclosure forms provided by the authors are available with the full text and PDF of this article at www.ajnr.org.

REFERENCES

1. Golby AJ, Poldrack RA, Brewer JB, et al. **Material-specific lateralization in the medial temporal lobe and prefrontal cortex during memory encoding.** *Brain* 2001;124:1841–54 CrossRef Medline
2. Helmstaedter C. **Neuropsychological aspects of epilepsy surgery.** *Epilepsy Behav* 2004;5:(Suppl 1):45–55 CrossRef Medline
3. Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M. **Chronic epilepsy and cognition.** *Lancet Neurol* 2004;3:663–72 CrossRef Medline
4. Milner B. **Disorders of learning and memory after temporal lobe lesions in man.** *Clin Neurosurg* 1972;19:421–46 CrossRef Medline
5. Janszky J, Jokeit H, Heinemann D, et al. **Epileptic activity influences the speech organization in medial temporal lobe epilepsy.** *Brain* 2003;126:2043–51 CrossRef Medline
6. Richardson MP, Strange BA, Duncan JS, et al. **Preserved verbal memory function in left medial temporal pathology involves reorganisation of function to right medial temporal lobe.** *Neuroimage* 2003;20(Suppl 1):S112–19 CrossRef Medline
7. Saling MM. **Verbal memory in mesial temporal lobe epilepsy: beyond material specificity.** *Brain* 2009;132:570–82 CrossRef Medline
8. Baxendale S, Thompson PJ, Sander JW. **Neuropsychological outcomes in epilepsy surgery patients with unilateral hippocampal sclerosis and good preoperative memory function.** *Epilepsia* 2013;54:e131–34 CrossRef Medline
9. Chelune GJ. **Hippocampal adequacy versus functional reserve: Predicting memory functions following temporal lobectomy.** *Arch Clin Neuropsychol* 1995;10:413–32 CrossRef Medline
10. Vaughan DN, Rayner G, Tailby C, et al. **MRI-negative temporal lobe epilepsy.** *Neurology* 2016;87:1934–42 CrossRef Medline
11. Vogt VL, Äikiä M, del Barrio A, et al; E-PILEPSY consortium. **Current standards of neuropsychological assessment in epilepsy surgery centers across Europe.** *Epilepsia* 2017;58:343–55 CrossRef Medline
12. Helmstaedter C, Elger CE. **Cognitive consequences of two-thirds anterior temporal lobectomy on verbal memory in 144 patients: a three-month follow-up study.** *Epilepsia* 1996;37:171–80 CrossRef Medline
13. Buck S, Sidhu MK. **A guide to designing a memory fMRI paradigm for pre-surgical evaluation in temporal lobe epilepsy.** *Front Neurol* 2019;10:1354 CrossRef Medline
14. Wilson SJ, Baxendale S, Barr W, et al. **Indications and expectations for neuropsychological assessment in routine epilepsy care: report of the ILAE Neuropsychology Task Force, Diagnostic Methods Commission, 2013–2017.** *Epilepsia* 2015;56:674–81 CrossRef Medline
15. Thornton R, Powell R, Lemieux L. **fMRI in epilepsy.** In: Filippi M, ed. *fMRI Techniques and Protocols.* *Neuroinformatics*, Humana Press; 2009:41:681–745 CrossRef
16. Limotai C, Mirsattari SM. **Role of functional MRI in presurgical evaluation of memory function in temporal lobe epilepsy.** *Epilepsy Res Treat* 2012;2012:687219 CrossRef Medline
17. Rabin ML, Narayan VM, Kimberg DY, et al. **Functional MRI predicts post-surgical memory following temporal lobectomy.** *Brain* 2004;127:2286–98 CrossRef Medline
18. Jokeit H, Okujava M, Woermann FG. **Memory fMRI lateralizes temporal lobe epilepsy.** *Neurology* 2001;57:1786–93 CrossRef Medline

19. Sidhu MK, Stretton J, Winston GP, et al. **Memory fMRI predicts verbal memory decline after anterior temporal lobe resection.** *Neurology* 2015;84:1512–19 CrossRef Medline
20. Bonelli SB, Powell RH, Yogarajah M, et al. **Imaging memory in temporal lobe epilepsy: predicting the effects of temporal lobe resection.** *Brain* 2010;133:1186–99 CrossRef Medline
21. Rey A. *L'examen clinique en psychologie.* Paris: Presses universitaires de France; 1964
22. David ST, Nancy DC, Barton W, et al. **The Wechsler Memory Scale, Third Edition.** In: David S, ed. *Clinical Interpretation of the WAIS-III and WMS-III.* Academic Press, San Diego 2003;93–139
23. LaBarge E, Edwards D, Knesevich JW. **Performance of normal elderly Boston Naming Test.** *Brain Lang* 1986;27:380–84 CrossRef Medline
24. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al. **A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy.** *N Engl J Med* 2001;345:311–18 CrossRef Medline
25. Choi H, Sell RL, Lenert L, et al. **Epilepsy surgery for pharmacoresistant temporal lobe epilepsy: a decision analysis.** *JAMA* 2008;300:2497–2505 CrossRef Medline
26. Bargalló N, Cano-López I, Rosazza C, et al. **Clinical practice of language fMRI in epilepsy centers: a European survey and conclusions by the ESNR Epilepsy Working Group.** *Neuroradiology* 2020;62:549–62 CrossRef Medline
27. Powell HW, Richardson MP, Symms MR, et al. **Reorganization of verbal and nonverbal memory in temporal lobe epilepsy due to unilateral hippocampal sclerosis.** *Epilepsia* 2007;48:1512–25 CrossRef Medline
28. Janszky J, Mertens M, Janszky I, et al. **Left-sided interictal epileptic activity induces shift of language lateralization in temporal lobe epilepsy: an fMRI study.** *Epilepsia* 2006;47:921–27 CrossRef Medline
29. Berl MM, Balsamo LM, Xu B, et al. **Seizure focus affects regional language networks assessed by fMRI.** *Neurology* 2005;65:1604–11 CrossRef Medline
30. Roger E, Pichat C, Torlay L, et al. **Hubs disruption in mesial temporal lobe epilepsy: a resting-state fMRI study on a language-and-memory network.** *Hum Brain Mapp* 2020;41:779–96 CrossRef Medline
31. He X, Bassett DS, Chaitanya G, et al. **Disrupted dynamic network reconfiguration of the language system in temporal lobe epilepsy.** *Brain* 2018;141:1375–89 CrossRef Medline
32. Caciagli L, Paquola C, He X, et al. **Disorganization of language and working memory systems in frontal versus temporal lobe epilepsy.** *Brain* 2022;awac150 CrossRef Medline
33. Helmstaedter C, Fritz NE, González Pérez PA, et al. **Shift-back of right into left hemisphere language dominance after control of epileptic seizures: evidence for epilepsy driven functional cerebral organization.** *Epilepsy Res* 2006;70:257–62 CrossRef Medline
34. Helmstaedter C, Kurthen M, Gleissner U, et al. **Natural atypical language dominance and language shifts from the right to the left hemisphere in right hemisphere pathology.** *Naturwissenschaften* 1997;84:250–52 CrossRef Medline
35. Sone D, Ahmad M, Thompson PJ, et al. **Optimal surgical extent for memory and seizure outcome in temporal lobe epilepsy.** *Ann Neurol* 2022;91:131–44 CrossRef Medline
36. Cano-López I, Calvo A, Boget T, et al. **Typical asymmetry in the hemispheric activation during an fMRI verbal comprehension paradigm is related to better performance in verbal and non-verbal tasks in patients with epilepsy.** *Neuroimage Clin* 2018;20:742–52 CrossRef Medline
37. Bonelli SB, Thompson PJ, Yogarajah M, et al. **Memory reorganization following anterior temporal lobe resection: a longitudinal functional MRI study.** *Brain* 2013;136:1889–1900 CrossRef Medline
38. Li H, Ji C, Zhu L, et al. **Reorganization of anterior and posterior hippocampal networks associated with memory performance in mesial temporal lobe epilepsy.** *Clin Neurophysiol* 2017;128:830–38 CrossRef Medline
39. Faselow MS, Dong HW. **Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures?** *Neuron* 2010;65:7–19 CrossRef Medline
40. Langnes E, Sneve MH, Sederevicius D, et al. **Anterior and posterior hippocampus macro- and microstructure across the lifespan in relation to memory: a longitudinal study.** *Hippocampus* 2020;30:678–92 CrossRef Medline
41. Postma TS, Cury C, Baxendale S, et al. **Hippocampal shape is associated with memory deficits in temporal lobe epilepsy.** *Ann Neurol* 2020;88:170–82 CrossRef Medline
42. Pail M, Cimbálník J, Roman R, et al. **High frequency oscillations in epileptic and non-epileptic human hippocampus during a cognitive task.** *Sci Rep* 2020;10:1–12 CrossRef Medline
43. Lipschutz B, Friston KJ, Ashburner J, et al. **Assessing study-specific regional variations in fMRI signal.** *NeuroImage* 2001;13:392–38 CrossRef Medline

Online Table: Neuropsychological tests scores related to typical and atypical memory according to HC and patients with left and right TLE

	LTLTLE (40) Median (IQR)	RTLTLTLE (10) Median (IQR)	HC (13) Median (IQR)	X (2); P Value	LTLTLE vs HC (t; P value)	RTLTLTLE vs HC (t; P value)	LTLTLE vs RTLTLTLE (t; P value)
LM							
Typical memory	40 (14)	47 (4)	55 (10)	11.48; P = .003	t = 4.36; P = .001	t = 2.08; P = .139	t = 1.62; P = .314
Atypical memory	47 (13)	47 (7)	50 (10)	3.34; P = .189	t = 1.85; P = .209	t = 0.71; P = .861	t = 0.66; P = .886
LM II							
Typical memory	37 (18)	47 (7)	57 (7)	14.11; P < .001	t = 5.40; P < .001	t = 3.93; P = .017	t = 1.46; P = .400
Atypical memory	43 (17)	0 (10)	60 (17)	5.21; P = .07	t = 2.14; P = .118	t = 0.10; P = .999	t = 1.59; P = .323
VM							
Typical memory	47 (16)	47 (0)	67 (0)	10.96; P < .004	t = 4.00; P = .002	t = 3.51; P = .005	t = 0.42; P = .967
Atypical memory	53 (14)	51 (21)	67 (0)	4.04; P < .133	t = 2.02; P = .149	t = 1.51; P = .367	t = 0.12; P = .999
VM II							
Typical memory	45 (12)	40 (3)	68.5 (14)	9.93; P < .007	t = 3.44; P = .006	t = 3.50; P = .002	t = 0.92; P = .746
Atypical memory	47 (20)	48 (29)	67 (17)	7.08; P < .029	t = 2.93; P = .019	t = 1.75; P = .250	t = 0.34; P = .982
Verbal learning							
Typical memory	37 (16)	42 (9)	45 (19)	4.73; P = .09	t = 2.20; P = .108	t = 0.70; P = .870	t = 1.23; P = .542
Atypical memory	37 (19)	38 (16)	49 (4)	4.13; P = .13	t = 2.08; P = .132	t = 1.37; P = .453	t = 0.10; P = 1.000
Verbal recall							
Typical memory	40 (12)	40.7 (6)	53.0 (15)	4.56; P = .102	t = 2.26; P = .09	t = 1.33; P = .483	t = 0.54; P = .932
Atypical memory	42 (20)	37 (10)	53 (18)	1.82; P = .403	t = 1.24; P = .533	t = 1.09; P = .637	t = 0.25; P = .992
BNT							
Typical memory	46 (12)	50 (5)	56.5 (5)	7.41; P = .024	t = 3.13; P = .014	t = 1.87; P = .205	t = 0.73; P = .855
Atypical memory	50 (13)	49 (10)	55 (5)	7.41; P = .025	t = 3.03; P = .016	t = 1.85; P = .211	t = 0.17; P = .998
Trail Making Test A							
Typical memory	53 (18.5)	53 (7)	58.5 (17)	2.11; P = .349	t = 1.43; P = .417	t = 0.62; P = .904	t = 0.61; P = .908
Atypical memory	50 (20)	50 (8)	50 (0)	2.96; P = .228	t = 1.53; P = .356	t = 1.54; P = .352	t = 0.52; P = .938
Trail Making Test B							
Typical memory	53 (17)	63 (13)	58.5 (6)	2.19; P = .334	t = 1.42; P = .424	t = 0.46; P = .957	t = 0.79; P = .821
Atypical memory	50 (20)	48 (11)	63 (10)	2.19; P = .334	t = 3.03; P = .016	t = 3.03; P = .016	t = 3.03; P = .016

Note:—LM indicates logical memory; VM, visual reproduction.

VI. DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

La ELT es el tipo de epilepsia focal más frecuente¹²⁴. La cirugía de epilepsia es la opción de tratamiento más eficaz y ampliamente aceptada para los pacientes con epilepsia focal resistente a los fármacos y conduce a libertad de crisis en el 60%-80% de los pacientes quirúrgicos con ELT fármacorresistente⁷⁷ y en el 50%-60% en casos extratemporales¹²⁷. La principal complicación de la cirugía es la disfunción de memoria, que conlleva un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes¹²⁴. En general, los pacientes con ELT farmacorresistente tienen un mayor riesgo de padecer un deterioro cognitivo. Estudios previos estimaban que la RTAM podía controlar las crisis hasta en un 80% de los pacientes con TLE. Sin embargo, estudios recientes han mostrado que la etiología tiene relevancia en el resultado. Incluso en presencia de EH unilateral, la ELT de etiología autoinmune parece tener un peor resultado tras la cirugía, con un control de crisis en alrededor del 16% de los pacientes¹²⁵. La selección de los candidatos a cirugía hoy en día se basa en la evaluación neuropsicológica y test invasivos como TAI o estimulación cortical directa para ayudar a localizar las estructuras cerebrales responsables de la disfunción de memoria. A pesar de ello, un subgrupo de pacientes muestra resultados imprecisos incluso tras la realización de estas pruebas. Así surgió la línea de trabajo de esta tesis que explora nuevas técnicas avanzadas de imagen con el objetivo de alcanzar una mejor aproximación etiológica y de función de memoria en los pacientes con ELT fármacorresistente candidatos a cirugía.

Los trabajos presentados en esta tesis doctoral han pretendido profundizar y aportar nuevas herramientas de neuroimagen avanzada para la mejor caracterización de los cambios morfológicos del hipocampo y lateralización de la memoria para predecir caída de memoria previo a la cirugía de epilepsia para su correlación con la función cognitiva.

En el primer trabajo se evaluaron los cambios volumétricos y de forma del hipocampo y su correlación con la disfunción cognitiva presente en pacientes con ELT por anticuerpos GAD65 en comparación con los pacientes diagnosticados de ELT de etiología no inmune y controles sanos.

El principal hallazgo de este estudio fue que, si bien el deterioro cognitivo era similar en los pacientes con ELT no inmune y ELT por anticuerpos GAD65, los cambios en la morfología del hipocampo de los sujetos con ELT por anticuerpos GAD65 fueron más sutiles que en los pacientes con ELT no inmune. Los índices de asimetría del hipocampo fueron diferentes en la ELT por anticuerpos GAD65 y en la ELT no inmune, con una mayor asimetría en el último grupo. A pesar de

la ausencia de diferencias significativas en los volúmenes de los subcampos hipocámpicos entre la ELT por anticuerpos GAD65 y los controles sanos, el análisis de forma mostró diferencias significativas. En los pacientes con ELT por anticuerpos GAD65 comparados con controles sanos se vio una alteración circunscrita a una pequeña área en la cabeza del hipocampo afecto. Los pacientes con ELT no inmune mostraron una deformación generalizada, principalmente en la parte posterior, tanto del hipocampo afecto como del contralateral. Destacó el hecho de que el estudio volumétrico no parece haber capturado el daño funcional observado en la evaluación neuropsicológica, a pesar de que los estudios cuantitativos detallados para evaluar los posibles cambios atróficos son más precisos y sólidos que la inspección visual cualitativa.

Otro de los resultados relevantes consistió en que el volumen del hipocampo se correlacionó con la duración de la epilepsia en la ELT por anticuerpos GAD65, principalmente en el presubiculum, CA4 y la capa molecular. Sin embargo, no se encontró una correlación significativa en los pacientes con ELT no inmune, lo que sugiere un posible mecanismo fisiopatológico diferente que podría implicar un evento único en los pacientes con ELT no inmune, que se relacionaría con una pérdida de volumen uniforme en los diferentes subcampos del hipocampo. En la ELT por anticuerpos GAD65, el curso temporal y el tipo de cambios patológicos podrían ser más lentos y con una vulnerabilidad regional diferente en los subcampos hipocámpicos que podría dañar selectivamente ciertas subredes de la formación y su rendimiento¹²⁸. Para caracterizar las diferentes vulnerabilidades, seleccionamos pacientes con ELT no inmune con una historia de inicio temprano de crisis y algún precipitante antes de los 5 años, ya que estos casos se asocian a EH tipo 1 de la ILAE¹²⁹. Por el contrario, los pacientes con ELT por anticuerpos GAD65 mostraron una pérdida de células neuronales y gliosis predominante en CA4 y el núcleo dentado¹³⁰, asociados a una EH tipo 3, y mostraron un resultado quirúrgico menos favorable¹³¹. El análisis de la forma del hipocampo ha podido capturar la morfología del hipocampo que no estaba representada por las mediciones de volumen global o regional. Nuestros resultados mostraron una diferencia significativa entre la forma media del hipocampo anterior afecto de los pacientes con ELT por anticuerpos GAD65 en comparación con controles sanos, lo que podría implicar un deterioro funcional que no fue detectado por el análisis volumétrico y que difiere con los pacientes con ELT no inmune. Estos últimos mostraron una alteración de la forma del hipocampo posterior en ambos lados en comparación a los controles sanos. Un estudio reciente asoció las alteraciones significativas de la superficie de la forma en la cabeza del hipocampo izquierdo con un mayor riesgo de peor memoria verbal¹³². El empeoramiento de la memoria verbal tras la extirpación del lóbulo temporal anterior

izquierdo también se predijo por la atrofia a nivel de la cola del hipocampo izquierdo¹³³. Las estructuras del lóbulo temporal mesial, en particular el hipocampo, son un nodo dentro de las amplias redes de estructuras cerebrales corticales y subcorticales que permiten las funciones de la memoria declarativa y episódica^{134,135}. Nuestra hipótesis es que los pacientes crónicos con ELT no inmune y una historia de factor precipitante antes de los 5 años, así como un inicio temprano de las crisis tienen un mayor grado de plasticidad cerebral y pueden haber sufrido una reorganización funcional de todo el circuito del hipocampo preservando las funciones de la memoria en cierta medida¹³⁶. Esto nos hace pensar que los cambios en la forma de la cola del hipocampo pueden estar asociados a la reorganización funcional de todo el circuito del hipocampo en la ELT no inmune crónica. Las diferencias en la forma de la cola no se observaron en los pacientes con ELT por anticuerpos GAD65, probablemente debido a una fisiopatología potencialmente diferente¹³¹. Hay pocos estudios sobre los cambios morfológicos del hipocampo en la ELT por anticuerpos GAD65 en comparación con otros tipos de ELT y su asociación con los déficits neuropsicológicos. En nuestro estudio, los pacientes con ELT por anticuerpos GAD65 presentaron predominantemente déficits de codificación y evocación de la memoria verbal, pero con tendencia a una disfunción bitemporal. La atención y la flexibilidad estaban deterioradas en 1 de cada 8 pacientes. Sólo encontramos un estudio anterior, realizado por Falip et al., que informó de un deterioro de la memoria en el 61% de los pacientes con ELT por anticuerpos GAD65, definiendo el deterioro de la memoria si la puntuación z de una subprueba estaba 1 desviación estándar por debajo del nivel general de inteligencia¹³⁷. Según investigaciones anteriores¹³¹, los pacientes con EH ILAE tipo 2 han mostrado un mejor rendimiento preoperatorio de la memoria verbal que aquellos con una pérdida celular más extensa a nivel de los subcampos CA1, CA3 y CA4. En nuestro estudio, los pacientes con ELT por anticuerpos GAD65 mostraron puntuaciones similares en codificación y recuperación verbal a aquellos con ELT no inmune incluso cuando los volúmenes medios de los subcampos del hipocampo eran similares a los de los controles sanos. Los datos experimentales sugieren que las células granulares de CA3 y del núcleo dentado juegan un papel importante en la adquisición de la memoria, mientras que las neuronas de CA1 del hipocampo están implicadas en la memoria espacial y en la recuperación de la memoria autobiográfica. La CA3 se ha asociado específicamente a la promoción de la unión durante la codificación y a la finalización del patrón durante la recuperación¹³⁸. La CA4 está implicada en la adquisición de la memoria declarativa. Esto podría favorecer el modelo de cómo se puede organizar el procesamiento de la memoria entre los subcampos del hipocampo^{137,139}.

La fisiopatología de la ELT por anticuerpos GAD65 es desconocida. Los anticuerpos contra el GAD65 podrían alterar el equilibrio glutamato-GABA y favorecer la acumulación de glutamato y la reducción del GABA, lo que llevaría a un aumento de la excitación neuronal y a crisis epilépticas^{140,141}. Sin embargo, la localización intracelular del GAD pone en duda que los anticuerpos contra el GAD sean patógenos. Los anticuerpos GAD65 podrían ser un marcador biológico de una respuesta inmune más compleja contra el GAD que podría incluir células T o anticuerpos contra antígenos de superficie neuronales. Hasta ahora, no existe un tratamiento estándar para la epilepsia inmune o la encefalitis autoinmune¹⁴²⁻¹⁴⁴. La duración de la ELT por GAD65 se asoció con la reducción del volumen en ciertos subcampos del hipocampo. El uso precoz de la inmunoterapia, además de la medicación anticrisis, puede tener un efecto potencial en la ralentización de la progresión de la atrofia. Los nuevos dispositivos de neuroestimulación pueden ser útiles para el control de las crisis en los casos de epilepsia refractaria^{145,146}.

Nuestro trabajo tuvo algunas imitaciones, se trata de un estudio retrospectivo y pueden existir confusores. El tamaño de la muestra fue bajo, pero teniendo en cuenta la baja prevalencia de la ELT por anticuerpos GAD65 se trata de un grupo relativamente grande de pacientes, muy homogéneo y bien caracterizado. Otra limitación fue la no disponibilidad de un grupo control adecuado, ya que los pacientes con ELT no inmune tenían el doble de duración de la enfermedad. Debido a este tamaño de muestra relativamente pequeño la potencia para la detección de resultados significativos pudo verse reducida. Además, careció de confirmación histopatológica, ya que los pacientes no se sometieron a tratamiento quirúrgico debido a los malos resultados de control de crisis en estudios previos.

En el segundo artículo se evalúa el uso de RMf con tarea mediante un paradigma adaptado desde una prueba neuropsicológica robusta como es el AVLT, para evaluar la lateralidad de la memoria verbal y su activación hipocámpica entre controles sanos y pacientes con ELT farmacorresistente candidatos a tratamiento quirúrgico. Se trata de un estudio prospectivo centrado en evaluar la eficiencia del paradigma, las diferencias de lateralización de memoria y su asociación con los déficits cognitivos observados en el estudio neuropsicológico. En este trabajo observamos una redistribución diferente de los sistemas de memoria verbal y lenguaje en la ELT izquierda tras usar una adaptación del AVLT basado en la tarea de codificación y evocación de palabras. Se analizó mediante un diseño de bloques y se obtuvo una activación del hipocampo en el 100% de los controles sanos y en el 92% de los pacientes.

La RTAM es el tratamiento más establecido para la ELT refractaria a los fármacos¹⁴⁷. El abordaje quirúrgico en la ELT refractaria se ha asociado con un aumento de 5 años en la esperanza de vida¹⁴⁸. La predicción del deterioro cognitivo después de la RTAM es esencial para aconsejar a los pacientes sobre la potencial pérdida de memoria, pero actualmente no existe un paradigma de aprendizaje verbal de alta sensibilidad estandarizado para utilizar durante la RMf de la memoria.

Los grupos de trabajo americanos y europeos de la ACR y la ESNR han priorizado una línea de trabajo dirigida a estandarizar el uso de la RMf del lenguaje en la práctica clínica¹⁴⁹. Sin embargo, la naturaleza de la memoria es compleja y la activación en RMf depende de la tarea, el diseño del paradigma, la adquisición de datos y el análisis. Las tareas han variado en los estudios de RMf de memoria y esto ha contribuido a una replicación poco satisfactoria de los resultados. Así, un centro destacado como la UCL-Queen Square, ha utilizado una tarea que implica juzgar si cada estímulo presentado es agradable, con un diseño relacionado con eventos. Nuestro estudio demostró que la RMf con un paradigma adaptado de AVLT basado en la tarea de codificación o evocación de palabras y analizado con un diseño de bloques es eficiente para activar el hipocampo. El diseño por eventos relacionados se asoció con una activación más fiable a nivel de hipocampo anterior¹⁵⁰, pero ha mostrado una menor sensibilidad para la detección de la activación en general, mayor vulnerabilidad a la función de respuesta hemodinámica, una duración prolongada y un alto nivel de exigencia para los pacientes y el personal técnico en la práctica clínica.

Los pacientes con ELT en hemisferio dominante para el lenguaje presentan con más frecuencia una representación atípica del mismo^{151,152}. En nuestro estudio el lenguaje atípico se presentó con una frecuencia significativamente mayor en los pacientes que en controles sanos, de forma similar a trabajos anteriores [35% frente al 9%]¹⁵³. En la ELT izquierda el lenguaje estaba más lateralizado que la memoria verbal, que era más bilateral. Los pacientes con lenguaje atípico y leve disfunción de memoria verbal mostraron un LI de la memoria verbal derecha más frecuente en comparación con un LI más bilateral en los pacientes con disfunción moderada y grave. Los sistemas de memoria y lenguaje parecen diferir en su redistribución funcional cuando son afectados por la red epileptógena en la TLE¹⁵⁴. Nuestros hallazgos fueron concordantes con la hipótesis de que la patología temporal podría afectar en primer lugar a las áreas cercanas, lo que llevaría a una mayor disfunción durante las tareas que dependen específicamente de ellas¹⁵⁵. Además, los pacientes con ELT se asociaron con una menor flexibilidad y un aumento de la comunicación intra e interregional implicada en la tarea cognitiva¹⁵⁶. Esto podría sugerir una regulación funcional hacia otras regiones capaces de cumplir

mejor el objetivo cognitivo. Estudios previos describieron una tendencia a la readaptación de la activación del lenguaje de izquierda a derecha en la patología del hemisferio izquierdo^{157,158}. La dominancia atípica en adultos con lesiones del hemisferio izquierdo se asoció tanto a malas¹⁵⁹ como buenos resultados en la evaluación cognitiva^{152,160}. En nuestro estudio observamos que los pacientes con ELT izquierda y mejores puntuaciones de memoria mostraban una mayor activación atípica en comparación con el ELT derecha y los controles sanos. Además, el aprendizaje verbal y el recuerdo diferido fueron significativamente menores en la ELT izquierda en comparación con la ELT derecha y los controles sanos. La dominancia manual no influyó significativamente en el LI de memoria en comparación con el LI de lenguaje en las tareas de fluidez semántica y fonémica.

El remanente posterior del hipocampo podría ser relevante para preservar la memoria postoperatoria en pacientes con TLE¹⁶¹. Observamos que la mitad de los pacientes con ELT izquierda mostraron una activación a nivel de hipocampo posterior predominante tanto en el hipocampo izquierdo como en el derecho. Trabajos previos describieron conexiones hipocampales funcionalmente distintas. El hipocampo anterior está conectado a la corteza entorrinal, al polo temporal y a la corteza orbitofrontal y está asociado a la memoria verbal. El hipocampo posterior está relacionado con la recuperación de la memoria y la propagación de la vía polisináptica¹⁶²⁻¹⁶⁵. El remanente posterior del hipocampo ipsilateral fue designado como la estructura relevante para mantener la función de la memoria verbal tras la RTAM, por encima de la reserva funcional del hipocampo contralateral^{166,159,165}. Además, se postuló que los pacientes con ELT izquierda con función de memoria verbal preservada tenían una reorganización funcional adaptativa mediada por el lóbulo temporal derecho para mantener puntuaciones de memoria más altas^{167,150,161,165}. En nuestra muestra, los pacientes con ELT izquierda mostraron una mayor proporción de activación total en el hipocampo derecho en comparación con los controles sanos, lo que podría estar relacionado con una compleja plasticidad de la red funcional con un aumento de la conectividad intrahemisférica que se extiende al hipocampo contralateral. Además, los pacientes con ELT derecha también mostraron una alta proporción de activación completa y una mayor proporción de activación posterior en el hipocampo izquierdo comparado con el derecho. Los pacientes con una activación más posterior presentaron una tendencia a mejores puntuaciones de aprendizaje verbal, lo que favorece esta hipótesis.

Los estudios de conectividad neurofisiológica durante una tarea cognitiva encontraron reducciones significativas de las tasas de oscilaciones de alta frecuencia (HFOs) en los hipocampos

epilépticos¹⁶⁸. Nuestra hipótesis es que una transferencia completa de la memoria verbal al hipocampo contralateral podría estar asociada a un menor deterioro de la memoria. Esto podría explicar por qué algunos pacientes con ELT tienen deterioro de la memoria mientras que otros no. La transferencia completa podría aumentar la posibilidad de preservar la función de la memoria después de la cirugía de la epilepsia.

Este trabajo tuvo algunas imitaciones. La RMf de la memoria en el lóbulo temporal es propensa a las distorsiones geométricas y a la caída de la señal BOLD relacionadas con la susceptibilidad de la secuencia de imágenes ecoplanares y con el campo de fuerza del imán, la secuencia de pulsos de la RMf y el nivel de colaboración y educación de los participantes¹⁶⁹. Se utilizó un diseño de bloques para maximizar la detección de señal. Otra limitación fue que se trató de un estudio unicéntrico con un número no elevado de pacientes con ELT. Además, se incluyó un bajo número de pacientes con ELT derecha y la mitad de ellos eran zurdos, ya que los participantes seleccionados eran pacientes que requerían la evaluación por duda diagnóstica en la práctica clínica sobre la distribución del lenguaje, lo que podría sesgar los resultados. El tiempo de adquisición fue relativamente largo para los pacientes con deterioro cognitivo y podría causar fatiga e influir en el rendimiento. Por otro lado, se obtuvieron todas las evaluaciones neuropsicológicas de los pacientes, pero solo se pudieron recoger en una parte de los controles sanos. Otros factores como la cantidad de actividad interictal en el día del estudio o la medicación anticrisis podrían haber tenido influencia en la RMf. Son necesarios estudios con volumen de datos más amplios de pacientes con ELT y extratemporal.

VII. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Los pacientes con ELT autoinmune por GAD65 mostraron una fuerte correlación entre la duración de la enfermedad y el análisis volumétrico que sugiere que la atrofia pudo ocurrir progresivamente en el tiempo. Esto abre una posible ventana para iniciar el tratamiento de forma precoz y previamente al establecimiento de la atrofia. Además, a nivel hipocámpico los pacientes con ELT por anticuerpos GAD65 mostraron alteraciones de forma en comparación a los controles sanos, pero mucho menos extensos que los cambios de forma y volumen presentes en los hipocampos de los pacientes con ELT no autoinmune. Los cambios volumétricos específicos de cada subregión hipocámpica podrían ser relevantes como marcador de su identidad patológica específica, pero se requieren estudios con mayor número de pacientes.

2. La frecuencia de crisis y la disfunción cognitiva fue similar en ambos grupos de pacientes lo que sugiere que se deba a que la ELT por anticuerpos GAD65 puede provocar más alteración de función que de estructura posiblemente en relación con el componente inflamatorio.

3. El uso de un paradigma adaptado al AVLTL fue capaz de provocar la activación del hipocampo en pacientes y controles. Los pacientes con ELT izquierda mostraron una mayor proporción de LI bilateral en la memoria verbal comparado con el lenguaje, potencialmente secundario a la reorganización en la función de la memoria, que parece ocurrir más frecuentemente que la función del lenguaje.

4. La lateralidad de un hipocampo disfuncional en la ELT podría inducir procesos específicos de reorganización funcional que afectan de forma diferente a los sistemas de memoria verbal y lenguaje.

5. Los patrones de activación de la memoria derecha, y especialmente bilateral, fueron más frecuentes en los pacientes con ELT en comparación con los controles sanos y se asociaron generalmente a una mejor función de la memoria.

VIII. REFERENCIAS

REFERENCIAS

1. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. abril de 2010;51(4):676-85. PMID: 20196795
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 1 de abril de 2014;55(4):475-82.
3. World Health Organization. WHO | Epilepsy: a public health imperative. Geneva, Switz WHO; 2019;171. https://www.who.int/mental_health/neurology/epilepsy/report_2019/en/
4. Allen Hauser W, Annegers JF. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 1996;71(6):576-86. PMID: 8642887
5. Sander JWAS, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61(5):433-43. Disponible en: PMID: 8965090
6. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology* 17 de enero de 2017;88(3):296-303. PMID: 27986877
7. Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 6 de septiembre de 2011;77(10):1005-12. PMID: 21893672
8. Serrano-Castro PJ, Mauri-Llerda JA, Hernández-Ramos FJ, Sánchez-Alvarez JC, Parejo-Carbonell B, Quiroga-Subirana P, et al. Adult Prevalence of Epilepsy in Spain: EPIBERIA, a Population-Based Study. *ScientificWorldJournal*. 2015. PMID: 26783554
9. Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR. Remission of Seizures and Relapse in Patients with Epilepsy. *Epilepsia*. 1979;20(6):729-37.
10. Annegers JF, Shirts SB, Hauser WA, Kurland LT. Risk of Recurrence After an Initial Unprovoked Seizure. *Epilepsia*. 1 de febrero de 1986;27(1):43-50.
11. Sillanpää M, Schmidt D. Is incident drug-resistance of childhood-onset epilepsy reversible? A long-term follow-up study. *Brain*. 1 de julio de 2012;135(7):2256-62.
12. Cockerell OC, Johnson AL, Josemir WA, Sander S, Shorvon SD. Prognosis of epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population-based study. *Epilepsia*. 1997 ;38(1):31-46. PMID: 9024182
13. MacDonald BK, Johnson AL, Goodridge DM, Cockerell OC, Sander JWAS, Shorvon SD. Factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures. *Ann Neurol* 2000;48(6):833-41. PMID: 11117539

14. Sillanp M, Schmidt D. Early seizure frequency and aetiology predict long-term medical outcome in childhood-onset epilepsy. *Brain*. 1 de abril de 2009;132(4):989-98.
15. Gaitatzis A, Carroll K, Majeed A, Sander JW. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia*. diciembre de 2004; 45(12):1613-22. PMID: 15571520
16. Taylor RS, Sander JW, Taylor RJ, Baker GA. Predictors of health-related quality of life and costs in adults with epilepsy: a systematic review. *Epilepsia*. diciembre de 2011; 52(12):2168-80. PMID: 21883177
17. Kanner AM. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 1 de febrero de 2016; 12(2):106-16. PMID: 26782334
18. Steriade C, Titulaer MJ, Vezzani A, Sander JW, Thijs RD. The association between systemic autoimmune disorders and epilepsy and its clinical implications. *Brain*. 1 de febrero de 2021;144(2):372-90. PMID: 33221878
19. Yuen AWC, Keezer MR, Sander JW. Epilepsy is a neurological and a systemic disorder. *Epilepsy Behav*. 1 de enero de 2018;78:57-61.
20. Holst AG, Winkel BG, Risgaard B, Nielsen JB, Rasmussen PV, Haunsø S, et al. Epilepsy and risk of death and sudden unexpected death in the young: a nationwide study. *Epilepsia*. septiembre de 2013;54(9):1613-20. PMID: 23895621
21. Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E, Hauser WA, Hesdorffer DC, Newton CR, et al. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1 de enero de 2017;58(1):17-26. PMID: 27888514
22. Devinsky O, Spruill T, Thurman D, Friedman D. Recognizing and preventing epilepsy-related mortality: A call for action. *Neurology*. 2016;86(8):779-86. PMID: 26674330
23. Levira F, Thurman DJ, Sander JW, Hauser WA, Hesdorffer DC, Masanja H, et al. Premature mortality of epilepsy in low- and middle-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1 de enero de 2017;58(1):6-16. PMID: 27988968
24. Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology*. 1998;51(5):1256-62. PMID: 9818842
25. Nevalainen O, Ansakorpi H, Simola M, Raitanen J, Isojärvi J, Artama M, et al. Epilepsy-related clinical characteristics and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 1 de noviembre de 2014;83(21):1968-77. PMID: 25339211
26. Tomson T, Nashef L, Ryvlin P. Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. *Lancet Neurol*. noviembre de 2008;7(11):1021-31. PMID: 18805738
27. Sveinsson O, Andersson T, Mattsson P, Carlsson S, Tomson T. Clinical risk factors in SUDEP. *Neurology*. 28 de enero de 2020;94(4):e419-29.

28. Arends J, Thijs RD, Gutter T, Ungureanu C, Cluitmans P, Van Dijk J, et al. Multimodal nocturnal seizure detection in a residential care setting. *Neurology*. 20 de noviembre de 2018;91(21):e2010-9.
29. Maguire MJ, Jackson CF, Marson AG, Nolan SJ. Treatments for the prevention of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP). *Cochrane Database Syst Rev*. 19 de julio de 2016;2016(7).
30. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. abril de 2017;58(4):512-21.
31. Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1970;11(1):102-12. PMID: 5268244
32. Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures: From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1981;22(4):489-501. PMID: 6790275
33. Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes: Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989;30(4):389-99.
34. Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia*. junio de 2011;52(6):1058-62. PMID: 21635233
35. Jones C, Reilly C. Parental anxiety in childhood epilepsy: A systematic review. *Epilepsia*. 1 de abril de 2016;57(4):529-37. PMID: 26864870
36. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE Classification of the Epilepsies Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 1 de abril de 2017;58(4):512.
37. Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. abril de 2005;46(4):470-2.
38. Choi JY, Kim SJ, Hong SB, Seo DW, Hong SC, Kim BT, et al. Extratemporal hypometabolism on FDG PET in temporal lobe epilepsy as a predictor of seizure outcome after temporal lobectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1 de abril de 2003;30(4):581-7.
39. Margerison JH, Corsellis JAN. Epilepsy and the temporal lobes. A clinical, electroencephalographic and neuropathological study of the brain in epilepsy, with particular reference to the temporal lobes. *Brain*. septiembre de 1966;89(3):499-530. PMID: 5922048/
40. Maillard L, Vignal JP, Gavaret M, Guye M, Biraben A, McGonigal A, et al. Semiologic and electrophysiologic correlations in temporal lobe seizure subtypes. *Epilepsia*. diciembre de 2004;45(12):1590-9. PMID: 15571517

41. Foldvary-Schaefer N, Unnwongse K. Localizing and lateralizing features of auras and seizures. *Epilepsy Behav.* febrero de 2011;20(2):160-6. PMID: 20926350
42. Felix Rosenow, Philippe Ryvlin HOL. *The Mesial Temporal Lobe Epilepsies.* 2011
43. Sindou M, Guenot M. Surgical anatomy of the temporal lobe for epilepsy surgery. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2003;28:315-43. PMID: 12627813
44. Scharfman HE, Goodman JH, Sollas AL. Granule-like neurons at the hilar/CA3 border after status epilepticus and their synchrony with area CA3 pyramidal cells: functional implications of seizure-induced neurogenesis. *J Neurosci.* 15 de agosto de 2000;20(16):6144-58. PMID: 10934264
45. Bonin PB and G von. *The isocortex of man.* Vol. 96, Illinois Monographs in the Medical Sciences, vol. 6, Nos. 1 and 2. John Wiley & Sons, Ltd; 1952. 561-566 p.
46. Destrieux C, Bourry D, Velut S. Surgical anatomy of the hippocampus. *Neurochirurgie.* 1 de agosto de 2013;59(4-5):149-58.
47. Ho SS, Kuzniecky RI, Gilliam F, Faught E, Morawetz R. Temporal lobe developmental malformations and epilepsy. *Neurology.* 1 de marzo de 1998;50(3):748-54.
48. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1957;20(1):11-21. PMID: 13406589
49. Squire LR. The neuropsychology of human memory. *Annu Rev Neurosci.* 1982;5:241-73. PMID: 7073209
50. Papez JW. A proposed mechanism of emotion. *Arch Neurol Psychiatry.* 1 de octubre de 1937;38(4):725-43.
51. Eichenbaum H. How does the brain organize memories? *Science.* 18 de julio de 1997;277(5324):330-2. PMID: 9518364
52. Amaral DG, Insausti R. Hippocampal Formation. En: *The Human Nervous System.* Academic Press; 1990. p. 711-55.
53. Small SA, Schobel SA, Buxton RB, Witter MP, Barnes CA. A pathophysiological framework of hippocampal dysfunction in ageing and disease. *Nat Rev Neurosci.* octubre de 2011;12(10):585-601.
54. Markowitsch HJ. Which brain regions are critically involved in the retrieval of old episodic memory? *Brain Res Rev.* 1995;21(2):117-27. PMID: 8866670
55. Trillet M. Neurobiologie de la memoire. *Encephale;* 1992. p. 295-303. PMID: 1363947
56. Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998 411. noviembre de 1998;4(11):1313-7.

57. Squire LR. Mechanisms of memory. *Science*. 1986;232(4758):1612-9. PMID: 3086978
58. Chevaleyre V, Siegelbaum SA. Strong CA2 pyramidal neuron synapses define a powerful disinaptic cortico-hippocampal loop. *Neuron*. mayo de 2010;66(4):560-72. PMID: 20510860
59. Lein ES, Callaway EM, Albright TD, Gage FH. Redefining the boundaries of the hippocampal CA2 subfield in the mouse using gene expression and 3-dimensional reconstruction. *J Comp Neurol*. 25 de abril de 2005;485(1):1-10. PMID: 15776443
60. Piskorowski RA, Chevaleyre V. Synaptic integration by different dendritic compartments of hippocampal CA1 and CA2 pyramidal neurons. *Cell Mol Life Sci*. enero de 2012;69(1):75-88. PMID: 21796451
61. Goyal A, Miller J, Qasim SE, Watrous AJ, Zhang H, Stein JM, et al. Functionally distinct high and low theta oscillations in the human hippocampus. *Nat Commun* 2020 111. 18 de mayo de 2020;11(1):1-10.
62. Vivekananda U, Bush D, Bisby JA, Baxendale S, Rodionov R, Diehl B, et al. Theta power and theta-gamma coupling support long-term spatial memory retrieval. *Hippocampus*. 1 de febrero de 2021;31(2):213-20. PMID: 33263940
63. Aery Jones EA, Rao A, Zilberter M, Djukic B, Bant JS, Gillespie AK, et al. Dentate gyrus and CA3 GABAergic interneurons bidirectionally modulate signatures of internal and external drive to CA1. *Cell Rep*. 28 de diciembre de 2021;37(13). PMID: 34965435
64. Mishkin M, Appenzeller T. The anatomy of memory. *Sci Am*. 1987;256(6):80-9. PMID: 3589645
65. Clark RE, Broadbent NJ, Squire LR. Impaired Remote Spatial Memory After Hippocampal Lesions Despite Extensive Training Beginning Early in Life. *Hippocampus*. 2005;15(3):340.
66. Catani M, Dell'Acqua F, Thiebaut de Schotten M. A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. *Neurosci Biobehav Rev*. septiembre de 2013;37(8):1724-37. PMID: 23850593
67. Mesulam M. *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology (Second Edition)*. Oxford University Press. 2000. 97 p.
68. Chelune GJ. Hippocampal adequacy versus functional reserve: Predicting memory functions following temporal lobectomy. *Arch Clin Neuropsychol*. 1995;10(5):413-32. PMID: 14588901
69. Limotai C, McLachlan RS, Hayman-Abello S, Hayman-Abello B, Brown S, Bihari F, et al. Memory loss and memory reorganization patterns in temporal lobe epilepsy patients undergoing anterior temporal lobe resection, as demonstrated by pre-versus post-operative functional MRI. *J Clin Neurosci*. 1 de septiembre de 2018;55:38-44. PMID: 29934057
70. Gloor P. Mesial temporal sclerosis: historical background and overview from a modern perspective. *Epilepsy Surgery*. 1991. p. 689-703.

71. Janszky J, Janszky I, Schulz R, Hoppe M, Behne F, Pannek HW, et al. Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: predictors for long-term surgical outcome. *Brain*. 2005;128(Pt 2):395-404. PMID: 15634733
72. Bulacio JC, Jehi L, Wong C, Gonzalez-Martinez J, Kotagal P, Nair D, et al. Long-term seizure outcome after resective surgery in patients evaluated with intracranial electrodes. *Epilepsia*. octubre de 2012;53(10):1722-30. PMID: 22905787
73. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med*. 26 de febrero de 1987;316(9):493-8. PMID: 3807992
74. Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Bartolomei F, Bernasconi A, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia*. julio de 2013;54(7):1315-29. PMID: 23692496
75. Thom M. Review: Hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1 de agosto de 2014;40(5):520-43.
76. Cascino GD. When drugs and surgery don't work. *Epilepsia*. diciembre de 2008;49(suppl. 9):79-84.
77. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2 de agosto de 2001;345(5):311-8. PMID: 11484687
78. Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 15 de mayo de 2012;78(20):1548-54. PMID: 22573629
79. Engel J. J. Etiology as a risk factor for medically refractory epilepsy: a case for early surgical intervention. *Neurology*. 1998;51(5):1243-4. PMID: 9818838
80. Jobst BC, Cascino GD. Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: a review. *JAMA*. 20 de enero de 2015;313(3):285-93. PMID: 25602999
81. Ryvlin P, Cross JH, Rheims S. Epilepsy surgery in children and adults. *Lancet Neurol*. 1 de noviembre de 2014;13(11):1114-26. PMID: 25316018
82. Baumgartner C, Pirker S. Presurgical evaluation in adults: noninvasive. *Handb Clin Neurol*. 2012;108:841-66. PMID: 22939070
83. Baumgartner C, Czech T, Feucht M, Schindler E, Podreka I. Presurgical diagnosis of epilepsy and surgical epilepsy treatment. *Wien Klin Wochenschr*. 1997;109(6):180-91. PMID: 9173667
84. Barba C, Barbati G, Minotti L, Hoffmann D, Kahane P. Ictal clinical and scalp-EEG findings differentiating temporal lobe epilepsies from temporal «plus» epilepsies. *Brain*. julio de 2007;130(Pt 7):1957-67. PMID: 17535836
85. Foldvary N, Lee N, Thwaites G, Mascha E, Hammel J, Kim H, et al. Clinical and electrographic

- manifestations of lesional neocortical temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 1 de septiembre de 1997;49(3):757-63.
86. Tatum WO. Mesial temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. octubre de 2012;29(5):356-65. PMID: 23027091
 87. Bartolomei F, Chauvel P, Wendling F. Epileptogenicity of brain structures in human temporal lobe epilepsy: a quantified study from intracerebral EEG. *Brain*. 2008;131(Pt 7):1818-30. PMID: 18556663
 88. Wennberg R, Arruda F, Quesney LF, Olivier A. Preeminence of extrahippocampal structures in the generation of mesial temporal seizures: evidence from human depth electrode recordings. *Epilepsia*. 2002;43(7):716-26. PMID: 12102674
 89. Spencer SS, Spencer DD. Entorhinal-hippocampal interactions in medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 1994;35(4):721-7. PMID: 8082614
 90. Job-Chapron A-S, Minotti L, Hoffmann D, Kahane P. SEEG in Temporal Lobe Epilepsy. En: *Invasive Studies of the Human Epileptic Brain*. Oxford University Press; 2018. p. 277-88.
 91. Kahane P, Bartolomei F. Temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: Lessons from depth EEG recordings. *Epilepsia*. febrero de 2010;51(suppl. 1):59-62.
 92. Bernasconi A, Bernasconi N. Unveiling epileptogenic lesions: The contribution of image processing. *Epilepsia*. julio de 2011;52(suppl. 4):20-4.
 93. Wagstyl K, Whitaker K, Raznahan A, Seidlitz J, Vértes PE, Foldes S, et al. Atlas of lesion locations and postsurgical seizure freedom in focal cortical dysplasia: A MELD study. *Epilepsia*. 1 de enero de 2022;63(1):61.
 94. Hong SJ, Kim H, Schrader D, Bernasconi N, Bernhardt BC, Bernasconi A. Automated detection of cortical dysplasia type II in MRI-negative epilepsy. *Neurology*. 7 de julio de 2014;83(1):48.
 95. Bernasconi A, Cendes F, Theodore WH, Gill RS, Koepp MJ, Hogan RE, et al. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. *Epilepsia*. 1 de junio de 2019;60(6):1054-68.
 96. Wellmer J, Quesada CM, Rothe L, Elger CE, Bien CG, Urbach H. Proposal for a magnetic resonance imaging protocol for the detection of epileptogenic lesions at early outpatient stages. *Epilepsia*. noviembre de 2013;54(11):1977-87. PMID: 24117218
 97. Feldman RE, Delman BN, Pawha PS, Dyvorne H, Rutland JW, Yoo J, et al. 7T MRI in epilepsy patients with previously normal clinical MRI exams compared against healthy controls. *PLoS One*. 1 de marzo de 2019;14(3).
 98. Opheim G, Kolk A van der, Bloch KM, Colon AJ, Davis KA, Henry TR, et al. 7T Epilepsy Task Force Consensus Recommendations on the Use of 7T MRI in Clinical Practice. *Neurology*. 16 de febrero de 2021;96(7):327-41.

99. Baxendale S, Wilson SJ, Baker GA, Barr W, Helmstaedter C, Hermann BP, et al. Indications and expectations for neuropsychological assessment in epilepsy surgery in children and adults. *Epileptic Disord.* 1 de junio de 2019;21(3):221-34. PMID: 31262718
100. Baxendale S, Thompson P, Harkness W, Duncan J. Predicting Memory Decline Following Epilepsy Surgery: A Multivariate Approach. *Epilepsia.* 1 de noviembre de 2006;47(11):1887-94.
101. Cleary RA, Thompson PJ, Thom M, Foong J. Postictal psychosis in temporal lobe epilepsy: risk factors and postsurgical outcome? *Epilepsy Res.* septiembre de 2013;106(1-2):264-72. PMID: 23642574
102. Wilson SJ, Baxendale S, Barr W, Hamed S, Langfitt J, Samson S, et al. Indications and expectations for neuropsychological assessment in routine epilepsy care: Report of the ILAE Neuropsychology Task Force, Diagnostic Methods Commission, 2013-2017. *Epilepsia.* 1 de mayo de 2015;56(5):674-81. PMID: 25779625
103. Baxendale S, Thompson P, Harkness W, Duncan J. The role of the intracarotid amobarbital procedure in predicting verbal memory decline after temporal lobe resection. *Epilepsia.* marzo de 2007;48(3):546-52. PMID: 17346250
104. Massot-Tarrús A, White K, Mirsattari SM. Comparing the Wada Test and Functional MRI for the Presurgical Evaluation of Memory in Temporal Lobe Epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 1 de junio de 2019;19(6). PMID: 31044310
105. Drane DL, Pedersen NP, Sabsevitz DS, Block C, Dickey AS, Alwaki A, et al. Cognitive and Emotional Mapping With SEEG. *Front Neurol.* 12 de abril de 2021;12:407.
106. Giorgio A, De Stefano N. Clinical use of brain volumetry. *J Magn Reson Imaging.* 1 de enero de 2013;37(1):1-14.
107. Coan AC, Kubota B, Bergo FPG, Campos BM, Cendes F. 3T MRI quantification of hippocampal volume and signal in mesial temporal lobe epilepsy improves detection of hippocampal sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* enero de 2014;35(1):77-83. PMID: 23868151
108. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage.* 2000;11(6 Pt 1):805-21. PMID: 10860804
109. Wagner J, Weber B, Urbach H, Elger CE, Huppertz HJ. Morphometric MRI analysis improves detection of focal cortical dysplasia type II. *Brain.* 2011;134(Pt 10):2844-54. PMID: 21893591
110. Farid N, Girard HM, Kemmotsu N, Smith ME, Magda SW, Lim WY, et al. Temporal lobe epilepsy: Quantitative MR volumetry in detection of hippocampal atrophy. *Radiology.* agosto de 2012;264(2):542-50.
111. Sporns O, Tononi G, Kötter R. The Human Connectome: A Structural Description of the Human Brain. *PLOS Comput Biol.* 2005;1(4):e42.

112. Fornito A, Zalesky A, Breakspear M. The connectomics of brain disorders. *Nat Rev Neurosci* 2015 163. 20 de febrero de 2015;16(3):159-72.
113. Russ JC. *The image processing handbook*. 2002;732.
114. Reuter M, Wachinger C. Abstract: Shape Analysis in Human Brain MRI. 2017;358-358.
115. Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, Tikofsky RS, Hyde JS. Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn Reson Med*. 1992;25(2):390-7. PMID: 614324
116. Ogawa S, Lee T -M. Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation. *Magn Reson Med*. 1990;16(1):9-18. PMID: 2255240
117. Hu X, Yacoub E. The Story of the Initial dip in fMRI. *Neuroimage*. 8 de agosto de 2012;62(2):1103.
118. Bargalló N, Cano-López I, Rosazza C, Vernooij MW, Smits M, Vitali P, et al. Clinical practice of language fMRI in epilepsy centers: a European survey and conclusions by the ESNR Epilepsy Working Group. *Neuroradiology*. 1 de mayo de 2020;62(5):549-62. PMID: 32170372
119. Golby AJ, Poldrack RA, Brewer JB, Spencer D, Desmond JE, Aron AP, et al. Material-specific lateralization in the medial temporal lobe and prefrontal cortex during memory encoding. *Brain*. 2001;124(Pt 9):1841-54. PMID: 11522586
120. Buck S, Sidhu MK. A Guide to Designing a Memory fMRI Paradigm for Pre-surgical Evaluation in Temporal Lobe Epilepsy. *Front Neurol*. 9 de enero de 2020;10:1354.
121. Chee MWL, Venkatraman V, Westphal C, Siong SC. Comparison of block and event-related fMRI designs in evaluating the word-frequency effect. *Hum Brain Mapp*. marzo de 2003;18(3):186.
122. Bandettini PA, Cox RW. Event-related fMRI contrast when using constant interstimulus interval: Theory and experiment. *Magn Reson Med*. 2000;43(4):540-8. PMID: 10748429
123. Friedman D, and RJJ-M research, 2000 undefined. Event-related potential (ERP) studies of memory encoding and retrieval: A selective review. *Wiley Online Libr*.
124. Helmstaedter C. Neuropsychological aspects of epilepsy surgery. *Epilepsy Behav*. 2004;5(suppl. 1):45-55. PMID: 14725846
125. Dalmau J, Boget T, Donaire A, Aparicio J, Graus F. Epilepsy surgery in drug resistant temporal lobe epilepsy associated with neuronal antibodies. *Epilepsy Res*. 1 de enero de 2017;129:101-5.
126. Szaflarski JP, Gloss D, Binder JR, Gaillard WD, Golby AJ, Holland SK, et al. Practice guideline summary: Use of fMRI in the presurgical evaluation of patients with epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1 de enero de 2017;88(4):395.

127. Engel J, McDermott MP, Wiebe S, Langfitt JT, Stern JM, Dewar S, et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA*. 29 de febrero de 2012;307(9):922-30. PMID: 22396514
128. Fredriksen JR, Carr CM, Koeller KK, Verdoorn JT, Gadoth A, Pittock SJ, et al. MRI findings in glutamic acid decarboxylase associated autoimmune epilepsy. *Neuroradiology*. 2018;60(3):239-45.
129. Wieser HG. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*. 2004;45(6):695-714.
130. Glover RL, De Niro L V., Lasala PA, Weidenheim KM, Graber JJ, Boro A. ILAE type 3 hippocampal sclerosis in patients with anti-GAD - Related epilepsy. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation*. 2015;2(4).
131. Saghafi S, Ferguson L, Hogue O, Gales JM, Prayson R, Busch RM. Histopathologic subtype of hippocampal sclerosis and episodic memory performance before and after temporal lobectomy for epilepsy. *Epilepsia*. 2018;59(4):825-33. PMID: 29537075
132. Postma TS, Cury C, Baxendale S, Thompson PJ, Cano-López I, de Tisi J, et al. Hippocampal Shape Is Associated with Memory Deficits in Temporal Lobe Epilepsy. *Ann Neurol*. 7 de mayo de 2020;88(1):170-82.
133. Nadel L, Moscovitch M. Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol*. 1997;7(2):217-27. PMID: 9142752
134. Coras R, Pauli E, Li J, Schwarz M, Rössler K, Buchfelder M, et al. Differential influence of hippocampal subfields to memory formation: insights from patients with temporal lobe epilepsy. *Brain*. 1 de julio de 2014;137(7):1945-57.
135. Hainmueller T, Bartos M. Dentate gyrus circuits for encoding, retrieval and discrimination of episodic memories. Vol. 21, *Nature Reviews Neuroscience*. Nature Research; 2020. p. 153-68.
136. Alessio A, Pereira FRS, Sercheli MS, Rondina JM, Ozelo HB, Bilevicius E, et al. Brain plasticity for verbal and visual memories in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: An fMRI study. *Hum Brain Mapp*. 1 de enero de 2013;34(1):186-99.
137. Falip M, Rodriguez-Bel L, Castañer S, Sala-Padró J, Miro J, Jaraba S, et al. Hippocampus and insula are targets in epileptic patients with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Front Neurol*. 2019;10(JAN):1143.
138. Deuker L, Doeller CF, Fell J, Axmacher N. Human neuroimaging studies on the hippocampal CA3 region - Integrating evidence for pattern separation and completion. Vol. 8, *Frontiers in Cellular Neuroscience*. Frontiers Research Foundation; 2014.
139. Coras R, Pauli E, Li J, Schwarz M, Rössler K, Buchfelder M, et al. Differential influence of hippocampal subfields to memory formation: Insights from patients with temporal lobe epilepsy. *Brain*. 2014;137(7):1945-57. PMID: 24817139

140. Stagg CJ, Lang B, Best JG, McKnight K, Cavey A, Johansen-Berg H, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with epilepsy are associated with low cortical GABA levels. *Epilepsia*. septiembre de 2010;51(9):1898-901. PMID: 20550553
141. Vianello M, Bisson G, Dal Maschio M, Vassanelli S, Girardi S, Mucignat C, et al. Increased spontaneous activity of a network of hippocampal neurons in culture caused by suppression of inhibitory potentials mediated by anti-gad antibodies. *Autoimmunity*. 7 de febrero de 2008;41(1):66-73.
142. Toledano M, Britton JW, McKeon A, Shin C, Lennon VA, Quek AML, et al. Utility of an immunotherapy trial in evaluating patients with presumed autoimmune epilepsy. Vol. 82, *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 1578-86.
143. Peltola J, Kulmala P, Isojärvi J, Saiz A, Latvala K, Palmio J, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapy-resistant epilepsy. *Neurology*. 12 de julio de 2000;55(1):46-50. PMID: 10891904
144. Mäkelä KM, Hietaharju A, Brander A, Peltola J. Clinical management of epilepsy with glutamic acid decarboxylase antibody positivity: The interplay between immunotherapy and anti-epileptic drugs. *Front Neurol*. 13 de julio de 2018;9(jul).
145. Patenaude B, Smith SM, Kennedy DN, Jenkinson M. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *Neuroimage*. 1 de junio de 2011;56(3):907-22. PMID: 21352927
146. Feyissa AM, Mirro EA, Wabulya A, Tatum WO, Wilmer-Fierro KE, Won Shin H. Brain-responsive neurostimulation treatment in patients with GAD65 antibody-associated autoimmune mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia Open*. 14 de junio de 2020;5(2):307-13.
147. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A Randomized, Controlled Trial of Surgery for Temporal-Lobe Epilepsy. *N Engl J Med*. 2 de agosto de 2001;345(5):311-8. PMID: 11484687
148. Choi H, Sell RL, Lenert L, Muennig P, Goodman RR, Gilliam FG, et al. Epilepsy surgery for pharmacoresistant temporal lobe epilepsy: A decision analysis. *JAMA - J Am Med Assoc*. 3 de diciembre de 2008;300(21):2497-505. PMID: 19050193
149. Bargalló N, Cano-López I, Rosazza C, Vernooij MW, Smits M, Vitali P, et al. Clinical practice of language fMRI in epilepsy centers: a European survey and conclusions by the ESNR Epilepsy Working Group. *Neuroradiology*. 13 de marzo de 2020;62(5):549-62.
150. Powell HWR, Richardson MP, Symms MR, Boulby PA, Thompson PJ, Duncan JS, et al. Reorganization of verbal and nonverbal memory in temporal lobe epilepsy due to unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsia*. agosto de 2007;48(8):1512-25. PMID: 17430404
151. Janszky J, Mertens M, Janszky I, Ebner A, Woermann FG. Left-sided interictal epileptic activity induces shift of language lateralization in temporal lobe epilepsy: an fMRI study. *Epilepsia*. mayo de 2006;47(5):921-7. PMID: 16686658
152. Berl MM, Balsamo LM, Xu B, Moore EN, Weinstein SL, Conry JA, et al. Seizure focus affects

- regional language networks assessed by fMRI. *Neurology*. 22 de noviembre de 2005;65(10):1604-11.
153. Janszky J, Jokeit H, Heinemann D, Schulz R, Woermann FG, Ebner A. Epileptic activity influences the speech organization in medial temporal lobe epilepsy. *Brain*. 1 de septiembre de 2003;126(Pt 9):2043-51. PMID: 12821521
 154. Roger E, Pichat C, Torlay L, David O, Renard F, Banjac S, et al. Hubs disruption in mesial temporal lobe epilepsy. A resting-state fMRI study on a language-and-memory network. *Hum Brain Mapp*. 15 de febrero de 2020;41(3):779-96. PMID: 31721361
 155. He X, Bassett DS, Chaitanya G, Sperling MR, Kozlowski L, Tracy JI. Disrupted dynamic network reconfiguration of the language system in temporal lobe epilepsy. *Brain*. 1 de mayo de 2018;141(5):1375-89. PMID: 29554279
 156. Caciagli L, Paquola C, He X, Vollmar C, Centeno M, Wandschneider B, et al. Disorganization of language and working memory systems in frontal versus temporal lobe epilepsy. *Brain*. 2022;139(4):16-7. PMID: 35511160
 157. Helmstaedter C, Fritz NE, González Pérez PA, Elger CE, Weber B. Shift-back of right into left hemisphere language dominance after control of epileptic seizures: evidence for epilepsy driven functional cerebral organization. *Epilepsy Res*. agosto de 2006;70(2-3):257-62. PMID: 16624525
 158. Helmstaedter C, Kurthen M, Gleissner U, Linke DB, Elger CE. Natural atypical language dominance and language shifts from the right to the left hemisphere in right hemisphere pathology. *Naturwissenschaften [Internet]*. 1997;84(6):250-2. PMID: 9241641
 159. Sone D, Ahmad M, Thompson PJ, Baxendale S, Vos SB, Xiao F, et al. Optimal Surgical Extent for Memory and Seizure Outcome in Temporal Lobe Epilepsy. *Ann Neurol*. 1 de enero de 2022;91(1):131-44. PMID: 34741484
 160. Cano-López I, Calvo A, Boget T, Carreño M, Donaire A, Setoain X, et al. Typical asymmetry in the hemispheric activation during an fMRI verbal comprehension paradigm is related to better performance in verbal and non-verbal tasks in patients with epilepsy. *NeuroImage Clin*. 1 de enero de 2018;20:742-52. PMID: 30238918
 161. Bonelli SB, Thompson PJ, Yogarajah M, Powell RHW, Samson RS, McEvoy AW, et al. Memory reorganization following anterior temporal lobe resection: A longitudinal functional MRI study. *Brain*. 2013;136(6):1889-900.
 162. Li H, Ji C, Zhu L, Huang P, Jiang B, Xu X, et al. Reorganization of anterior and posterior hippocampal networks associated with memory performance in mesial temporal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol*. 1 de mayo de 2017;128(5):830-8.
 163. Fanselow MS, Dong HW. Are The Dorsal and Ventral Hippocampus functionally distinct structures? *Neuron*. 14 de enero de 2010;65(1):7.
 164. Langnes E, Sneve MH, Sederevicius D, Amlien IK, Walhovd KB, Fjell AM. Anterior and posterior hippocampus macro- and microstructure across the lifespan in relation to

- memory-A longitudinal study. *Hippocampus*. 1 de julio de 2020;30(7):678-92. PMID: 31961464
165. Postma TS, Cury C, Baxendale S, Thompson PJ, Cano-López I, de Tisi J, et al. Hippocampal Shape Is Associated with Memory Deficits in Temporal Lobe Epilepsy. *Ann Neurol*. 1 de julio de 2020;88(1):170-82.
 166. LaBarge E, Edwards D, Knesevich JW. Performance of normal elderly on the Boston Naming Test. *Brain Lang*. 1986;27(2):380-4. PMID: 3955345
 167. Richardson MP, Strange BA, Duncan JS, Dolan RJ. Preserved verbal memory function in left medial temporal pathology involves reorganisation of function to right medial temporal lobe. *Neuroimage*. 2003;20 Suppl 1(suppl. 1). PMID: 14597304
 168. Pail M, Cimbálník J, Roman R, Daniel P, Shaw DJ, Chrastina J, et al. High frequency oscillations in epileptic and non-epileptic human hippocampus during a cognitive task. *Sci Reports* 2020 101. 23 de octubre de 2020;10(1):1-12.
 169. Lipschutz B, Friston KJ, Ashburner J, Turner R, Price CJ. Assessing study-specific regional variations in fMRI signal. *Neuroimage*. 2001;13(2):392-8. PMID: 11162279

IX. ANEXOS



ACTUALIZACIÓN

Crisis epiléptica: ¿cómo interpretar la imagen? Correlación clínica-funcional



N. Bargalló^{a,*} y E. Conde Blanco^b

^a Centre de Diagnòstic per la Imatge (CDIC), Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España. Plataforma d'Imatge per Resonància Magnètica, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

^b Unidad de Epilepsia, Servei de Neurologia, Institut de Neurociències, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 27 de enero de 2018; aceptado el 23 de septiembre de 2019

Disponible en Internet el 28 de noviembre de 2019

PALABRAS CLAVE

Neuroimagen;
Epilepsia

Resumen Los estudios de neuroimagen son esenciales en los pacientes epilépticos, tanto para su diagnóstico como para el manejo quirúrgico. Este artículo se centra en el paciente epiléptico adulto y repasa los criterios clínicos actualizados según la ILAE (International League Against Epilepsy) para las definiciones de crisis comicial, epilepsia y estatus epiléptico. Además, se describen los distintos tipos de epilepsia, las diferentes presentaciones, la semiología, el enfoque radiológico para el manejo de las crisis epilépticas y las distinciones entre epilepsia generalizada y focal. Finalmente, se describen las relaciones de los posibles déficits funcionales cerebrales secundarios a las lesiones potencialmente epileptógenas y a la cirugía de la epilepsia, remarcando la relevancia de los estudios de resonancia magnética funcional.

© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de SERAM.

KEYWORDS

Neuroimaging;
Epilepsy

How to interpret images in epileptic seizures: correlation between clinical and functional MRI findings

Abstract Neuroimaging studies are essential in patients with epilepsy, both for diagnosis and surgical management. This article focuses on adult epileptic patients, reviewing the updated clinical criteria published by the International League Against Epilepsy for the definitions of seizures, epilepsy, and status epilepticus. It also describes the different types of epilepsy, the different presentations, the signs, the radiologic approach to managing seizures, and the differences between generalized and focal seizures. Finally, it discusses the relations between possible functional cerebral deficits secondary to potentially epileptogenic lesions and epilepsy surgery, underlining the importance of functional magnetic resonance imaging studies.

© 2019 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of SERAM.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Bargallo@clinic.ub.es (N. Bargalló).

Introducción

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos crónicos más frecuentes, que afecta a alrededor del 1% de la población mundial, con mayor incidencia en países en vías de desarrollo, y tiene un alto impacto en la vida de los que la padecen¹⁻³. Se ha observado que los pacientes con una única crisis en 5 años presentaban peor nivel educativo y laboral, así como mayor estigmatización social que aquellos libres de crisis durante el mismo periodo⁴.

La tasa de mortalidad estandarizada global descrita en pacientes con epilepsia es de 2 a 7 veces superior respecto a la población general⁵. Este aumento en el riesgo de mortalidad está relacionado con la etiología de la epilepsia, el grado de control de las crisis y el grado de discapacidad neurológica. Las causas más frecuentes de mortalidad son la muerte súbita inexplicada y los accidentes secundarios⁶.

El manejo de los pacientes con epilepsia generalmente se consigue a través de fármacos antiepilépticos; sin embargo, es importante conocer si existe una causa subyacente de epilepsia que pueda poner en riesgo la vida del paciente, como, por ejemplo, la aparición de tumores cerebrales que se manifiestan con crisis comiciales. La neuroimagen tiene desde hace tiempo un peso importante en la demostración de patología subyacente causante de crisis comiciales, tal como malformaciones vasculares, tumores y lesiones cicatriciales cerebrales, entre otras. Los avances en resonancia magnética (RM) en las últimas décadas han permitido visualizar pequeñas malformaciones del desarrollo cortical, esclerosis a nivel hipocámpico u otras lesiones cerebrales que puedan candidatas a cirugía resectiva.

Es importante destacar que durante la aparición de crisis se produce una disrupción de las redes neuronales y esto se traduce en déficits neurológicos que suelen ser debidos a la disfunción transitoria de los circuitos neuronales. Esta disfunción puede provocar daño neuronal y convertirse en permanente si las crisis no se controlan.

La semiología clínica y el patrón eléctrico son esenciales en la clasificación del tipo de epilepsia, y en muchas ocasiones proporcionan información sobre el posible origen de las crisis basándose en los signos clínicos lateralizadores. Los estudios de neuroimagen en muchas ocasiones ayudan a confirmar la sospecha clínica, bien mostrando una lesión estructural, mediante RM o tomografía computarizada (TC), o mediante la presentación de cambios funcionales de perfusión o metabolismo con la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía por emisión de fotón único (SPECT).

El objetivo de este artículo es hacer una actualización de semiología clínica, etiología y clasificación de los pacientes epilépticos, su correlato radiológico, y revisar las indicaciones, el protocolo y los hallazgos de imagen.

Valoración clínica del paciente epiléptico

Definición clínica de crisis comicial y epilepsia

En 2005, la International League Against Epilepsy (ILAE) formuló de forma conceptual la definición de crisis epiléptica como la aparición transitoria de signos y síntomas debidos a una descarga anormalmente excesiva del cerebro o a una

actividad cerebral sincrónica, y definió la epilepsia como una enfermedad crónica, caracterizada por una predisposición duradera a generar crisis recurrentes, con consecuencias a nivel cognitivo, neurobiológico, psicológico y social⁷.

En 2014, la ILAE adoptó las recomendaciones del grupo de trabajo y modificó la definición de epilepsia⁸. Actualmente, se realiza un diagnóstico de epilepsia tras la aparición de al menos dos crisis no provocadas, o también llamadas reflejas, separadas al menos 24 horas en el tiempo; o tras una única crisis no provocada si el paciente presenta un riesgo de padecer más crisis durante los 10 años siguientes, similar al riesgo de recurrencia general después de dos crisis no provocadas, que es de al menos un 60%. Esto último puede identificarse precozmente mediante la detección de anomalías epileptiformes en el electroencefalograma (EEG) o de lesiones potencialmente epileptógenas en neuroimagen, particularmente en la RM⁸. Por último, entra dentro de la definición de epilepsia el diagnóstico de un síndrome epiléptico, que hace referencia a una conjunción de particularidades clínicas o del tipo de crisis, características electroencefalográficas y/o de imagen que suelen agruparse; algunos ejemplos son el síndrome de West o la epilepsia de ausencia infantil. Por lo general, asocian implicaciones etiológicas, pronósticas y terapéuticas.

Desde el punto de vista etiológico, la epilepsia puede clasificarse como genética, estructural, metabólica, inmunitaria, infecciosa o desconocida. Una misma entidad puede pertenecer a dos categorías diferentes, como es el caso de la esclerosis tuberosa, que presenta una etiología estructural y genética⁹.

En ocasiones, los pacientes epilépticos pueden presentar estatus epilépticos (SE), cuando las crisis persisten en el tiempo sin autodelimitarse y como consecuencia desencadenan un daño neurológico secundario a edema citotóxico o vasogénico que provoca muerte o lesión neuronal, así como disfunción de redes neuronales según el tipo y duración de las crisis. El SE se produce tanto por fallo de los mecanismos responsables de delimitar o finalizar las crisis como por la puesta en marcha de mecanismos que derivan en crisis anormalmente prolongadas. Los SE pueden clasificarse según su semiología en dos categorías:

- Con síntomas motores prominentes: SE convulsivo, SE mioclónico, SE motor focal, SE hipercinético y estatus tónico.
- Sin síntomas motores prominentes: estatus no convulsivo (NCSE, *nonconvulsive status epilepticus*) con coma y NCSE sin coma (generalizado o focal)¹⁰.

Clásicamente se diagnosticaba de SE a un paciente con dos o más crisis repetidas sin llegar a recuperar el conocimiento o crisis persistentes durante 30 minutos o más¹¹. Sin embargo, recientemente se han modificado los criterios y en la actualidad se considera SE convulsivo tónico-clónico tras un tiempo de persistencia de crisis mayor de 5 minutos y que no se resuelve con tratamiento hasta los 30 minutos, o una duración superior a 10 minutos sin resolución hasta completar los 60 minutos en el SE focal con alteración del nivel de conciencia¹⁰. Además, se han introducido novedades en el abordaje del NCSE mediante el uso combinado de los estudios neurofisiológicos¹².

Patrón semiológico-eléctrico de la epilepsia

Según su patrón semiológico, la epilepsia se clasifica por el tipo de crisis como focal, generalizada, combinada focal y generalizada o de origen incierto. Las crisis focales se originan en redes limitadas a un hemisferio, aunque su localización puede ser amplia. El inicio puede producirse en estructuras corticales y subcorticales, pero para cada tipo de crisis el comienzo ictal debe ser consistente entre crisis, con patrones preferenciales de propagación que pueden llegar a afectar al hemisferio contralateral. Por otra parte, se habla de crisis generalizada cuando se origina en las redes de descarga rápida bilateral, que pueden incluir estructuras corticales y subcorticales, pero no necesariamente la totalidad del córtex⁹.

Es importante definir el tipo de epilepsia de cara a su manejo terapéutico y pronóstico. El análisis detallado de la semiología de las crisis es esencial para la aproximación diagnóstica. En el caso de que las crisis sean focales o se dude de si las crisis no son generalizadas o paroxísticas, el primer paso para poder clasificar el tipo de crisis es la realización de una monitorización vídeo-electroencefalográfica, que permite una evaluación rigurosa de la semiología de las crisis y su correlación eléctrica con los cambios en el EEG. Esto favorece la identificación de signos localizadores, es decir, información sobre el lóbulo de inicio o propagación de las crisis (frontal, temporal, parietal u occipital), y signos lateralizadores, que hace referencia al hemisferio de inicio o propagación (derecha o izquierda), que son de gran ayuda en la determinación del tipo de epilepsia que presenta el paciente¹³.

La información eléctrico-clínica ayuda a clasificar la epilepsia focal, de forma "simplificada", en epilepsia de origen temporal, que se puede clasificar en epilepsia temporal mesial o epilepsia temporal lateral, también llamada neocortical, y epilepsia de origen extratemporal, que puede ser frontal, parietal, occipital o insular¹⁴.

Evaluación radiológica del paciente epiléptico

El estudio neurorradiológico tiene un rol imprescindible en el manejo de los pacientes con crisis comiciales. En este sentido, puede confirmar el diagnóstico de crisis o epilepsia, añadir información sobre la etiología, determinar el tratamiento adecuado y aportar información sobre el pronóstico. Como se ha mencionado previamente, existe una distinción entre crisis comiciales y epilepsia, y por lo tanto su manejo radiológico debe ser diferente.

Manejo radiológico urgente en una primera crisis comicial

El objetivo principal en un paciente con una primera crisis comicial no es realizar el diagnóstico de epilepsia, sino más bien establecer si lo que ha provocado la crisis es un proceso que puede poner en riesgo la vida del paciente. Así pues, el papel de los estudios de imagen en este caso es el de identificar si existe una enfermedad subyacente, que se manifiesta con sintomatología epiléptica y que sea tratable. Existen además signos clínicos que sugieren gravedad y que requieren intervención inmediata, lo que en inglés se

Tabla 1 Señales de alarma clínica (*red flags*) que requieren un estudio de neuroimagen urgente¹⁶

Crisis recurrentes
Crisis de inicio focal
Alteración de la consciencia persistente
Déficits neurológicos focales
Cefalea
Historia de trauma reciente
Fiebre
Hipertensión u otros signos vitales alterados
Viaje reciente a un país endémico de cisticercosis
Uso de anticoagulantes
Antecedente de infarto cerebral
Alteración de la coagulación
Historia previa de hidrocefalia
VIH y otros estados inmunosupresores
Antecedente de neoplasia maligna

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

denomina "red flags", y que indican la necesidad de un estudio de neuroimagen urgente (tabla 1).

Según una revisión de la literatura basada en la evidencia de los servicios de urgencia, realizada por la American Academy of Neurology, entre un 30% y un 50% de los pacientes atendidos por una primera crisis epiléptica mostraron anomalías en los estudios con TC¹⁵.

En el estudio radiológico del paciente con una primera crisis comicial, la TC es la técnica de elección, dado que, aunque tiene menor sensibilidad diagnóstica que la RM para detectar pequeñas lesiones corticales, es rápida, está disponible en la mayor parte de los centros y es coste-efectiva en urgencias. Además, la TC es sensible en la detección de las etiologías estructurales que con mayor frecuencia cursan con crisis epilépticas sintomáticas agudas como son la hemorragia intracraneal, el traumatismo craneoencefálico (TCE), la hidrocefalia aguda o las lesiones estructurales grandes como malformaciones arteriovenosas, tumores o abscesos intracraneales. Actualmente se recomienda su realización sin contraste y se reserva la administración de contraste cuando la TC basal es patológica o cuando hay una sospecha etiológica de infección, como por ejemplo en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹⁶. Los estudios de RM en urgencias solo se realizarán en casos graves de alta sospecha que sean indetectables con la TC inicial, como por ejemplo encefalitis o síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES).

Manejo radiológico urgente en el estatus epiléptico

Es imprescindible realizar una TC en urgencias para poder descartar las causas agudas del SE, y solo en casos particulares, mayoritariamente cuando no se visualice ninguna causa aparente, se puede realizar una RM.

En los estudios de RM y TC con perfusión se pueden detectar cambios relacionados con el propio SE, pero no con su etiología. Estos cambios se observan entre un 25% y un 30% de los casos, según los estudios realizados¹⁷. El motivo por el que únicamente algunos pacientes muestran cambios en los estudios de imagen no está bien estudiado y existen distintas hipótesis, como la duración del estatus o la presencia de

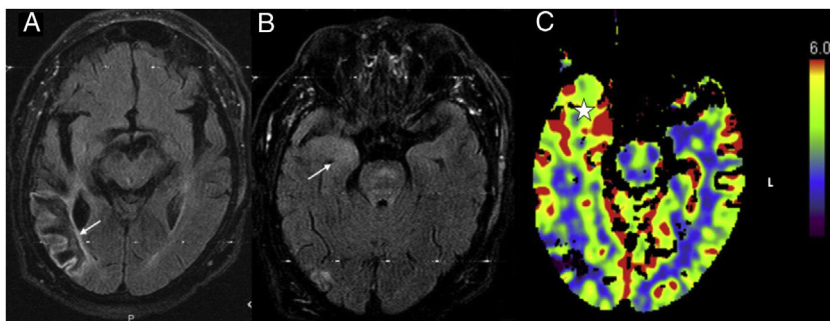


Figura 1 Cambios asociados a estatus epiléptico. Paciente con antecedente de lesión isquémica antigua en región temporoparietal derecha que presenta clínica de estatus epiléptico. A) FLAIR axial donde se observa la lesión isquémica antigua (flecha). B) FLAIR axial en una imagen a nivel de hipocampos donde se aprecia una alteración de la señal FLAIR en el hipocampo y amígdala derecha (flecha blanca). C) Mapa de volumen sanguíneo cerebral (VSC) relativo, obtenido con TC de perfusión, en el que se aprecia un aumento del volumen sanguíneo en el polo temporal derecho (estrella); este aumento del VSC ayuda a diferenciarlo de un tumor de bajo grado. La localización de la lesión en el hipocampo junto con este aumento de perfusión y el patrón eléctrico de estatus epiléptico sugieren que se trate de cambios poststatus. En este paciente no fue posible realizar seguimiento en nuestro hospital y no hay confirmación histológica.

descargas epileptiformes lateralizadas periódicas que podrían favorecer la aparición de estas alteraciones. El hallazgo más frecuentemente observado es el cambio en la secuencia de difusión durante el periodo periictal, que puede afectar a varias zonas cerebrales, principalmente áreas corticales o subcorticales, o bien estructuras como el tálamo, hipocampos y el tronco del encéfalo. También se han descrito alteraciones de señal en FLAIR (*Fluid attenuation inversion recovery*) y aumento del volumen sanguíneo cerebral (VSC) relativo mediante técnicas de TC o RM de perfusión (fig. 1)¹⁸.

Es interesante destacar que los cambios en las secuencias en difusión muestran en ocasiones aumento o restricción de la misma indicando que probablemente pueda existir un componente de edema citotóxico o vasogénico bastante similar al que se observa en el PRES y que estaría causado por una desregulación de la membrana celular, la mayoría de los casos reversible, aunque si el SE es duradero, acabará provocando una isquémica celular que causará una posterior atrofia cortical o de las estructuras afectadas (fig. 2)¹⁸.

Manejo radiológico electivo en el paciente epiléptico

Una vez establecido que no hay ninguna causa aguda, y en el caso de que se confirme que el paciente es epiléptico, entonces se deberá realizar una RM de forma electiva. Según la ILAE, se debería realizar un estudio de RM a todos los pacientes epilépticos, excepto aquellos con las formas típicas de epilepsia generalizada primaria (p. ej., en la epilepsia mioclónica juvenil, en la epilepsia de ausencia infantil o en las epilepsias focales benignas de la infancia), que muestran un patrón característico clínico y eléctrico y con buena respuesta al tratamiento antiepiléptico.

Además, la ILAE define las siguientes situaciones en las que el estudio de neuroimagen es imprescindible: la aparición de crisis focales a cualquier edad de inicio, inicio de crisis generalizadas o inclasificables durante el primer año de vida o durante la edad adulta, la evidencia de un déficit neurológico o neuropsicológico relacionado con la epilepsia,

la dificultad de controlar las crisis mediante la primera línea de fármacos antiepilépticos, si existe una pérdida de control de las crisis mediante el tratamiento farmacológico, y por último, si se observa un cambio en el patrón de las crisis¹⁹.

En la práctica clínica nos encontraremos tres situaciones básicas en las que estará indicado realizar estudio de neuroimagen: cuando existe un inicio reciente de epilepsia, en la epilepsia de larga evolución que previamente no ha sido estudiada por imagen y en los pacientes epilépticos farmacorresistentes, los cuales son candidatos potenciales a cirugía de la epilepsia. En cada uno de estos casos, el abordaje radiológico será diferente^{19,20}. Para determinar qué tipo de protocolo de RM se debe de realizar, es importante tener información suficiente del tipo de epilepsia, si es una epilepsia generalizada o focal, y si hay sospecha de focal, si puede ser de probable origen temporal o extratemporal.

Epilepsia generalizada

En la epilepsia generalizada, el rendimiento de las pruebas de imagen no es elevado. En un 24% de los casos, los estudios de RM pueden ser anormales, pero en un 88% estos hallazgos son inespecíficos, como reducciones de ambos hipocampos, anomalías en ganglios basales, anomalías ventriculares o atrofia cortical difusa²¹. Sin embargo, estos hallazgos no tienen un correlato clínico.

Es importante tener en cuenta que hay epilepsias de origen focal que se generalizan rápido y que pueden estar erróneamente clasificadas como epilepsias generalizadas. Así pues, ante la mínima sospecha de que el paciente puede tener una epilepsia de origen focal se deberá realizar una RM con el protocolo más específico de epilepsia focal.

Epilepsia focal

En el caso de que el paciente tenga una epilepsia de origen focal, el protocolo de RM deberá ser más específico con el fin de poder identificar una lesión epileptógena susceptible de ser resecada quirúrgicamente si el paciente es farmacorresistente. Este protocolo específico debe ser diseñado con el objetivo de poder visualizar lesiones sutiles no apreciables

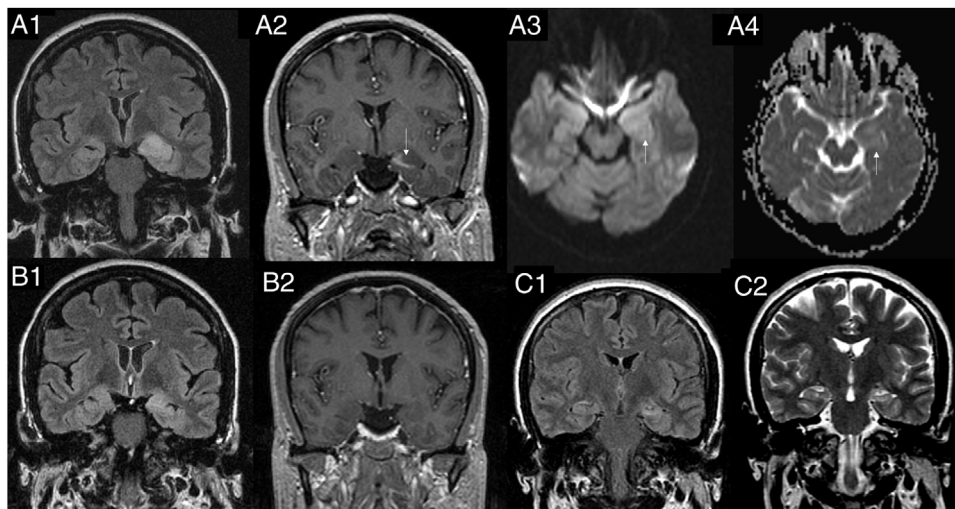


Figura 2 Evolución de los cambios estructurales asociados a estatus epiléptico. Paciente que presenta por primera vez estatus epiléptico (SE) sin antecedentes previos de epilepsia. Las imágenes A1 a A4 corresponden al estudio inicial. Las imágenes B1 y B2 corresponden al mes después de la recuperación del SE y las imágenes C1 y C2 corresponden al estudio longitudinal al cabo de 1 año. A1) FLAIR coronal a nivel de hipocampos, donde se observa una lesión hiperintensa tumefacta que afecta a la cabeza del hipocampo y la amígdala y parece extenderse hacia el córtex parahipocámpico y fusiforme izquierdo. A2) T1 con contraste en coronal, donde se observa una captación lineal en la cabeza del hipocampo (véase flecha). A3) Imagen ponderada en difusión axial, donde se observa un tenue aumento de señal en la región del hipocampo y amígdala izquierda (flecha). A4) Mapa de coeficiente de atenuación, donde se aprecia un aumento de la difusión en la región de la cabeza del hipocampo y la amígdala que sugiere presencia de edema vasogénico o intersticial. B1-FLAIR coronal y B2-T1 con contraste coronal a nivel de los hipocampos. Se observa una disminución del aspecto tumefacto del hipocampo, con persistencia de aumento de señal en FLAIR y ausencia de captación de contraste.

Estudio realizado al cabo de 1 año de los síntomas: FLAIR coronal (C1) y T2 coronal (C2) a nivel de la cabeza de hipocampos donde se aprecia una atrofia del hipocampo izquierdo con aumento de señal tanto en secuencias FLAIR como en T2 con una apariencia de esclerosis de hipocampo izquierda. En su estancia en nuestro hospital, el cuadro clínico, neurofisiológico y analítico no era compatible con una encefalitis límbica, autoinmunitaria o infecciosa.

en una RM convencional; el hallazgo de una lesión potencialmente epileptógena en la RM tiene un gran valor y es un marcador de buen pronóstico tras la cirugía²².

En la [tabla 2](#) se describe el protocolo de RM para el estudio de la epilepsia farmacorresistente en nuestro centro, un hospital terciario con unidad funcional de cirugía de epilepsia. Es importante tener en cuenta que estos pacientes se benefician de realizar el estudio de RM en una máquina de alto campo, ya que es más sensible en la detección de pequeñas lesiones corticales²³.

Correlato clínico-funcional en las crisis de origen temporal

La identificación neuroanatómica de la zona de inicio ictal, así como su propagación, es clave en el conocimiento de la red epileptógena. Las crisis epilépticas pueden presentar como primer síntoma un aura, que es una sensación premonitoria que puede alertar sobre la activación patológica o disfunción de una red epiléptica⁷.

En la epilepsia de origen temporal, dentro de los fenómenos premonitorios, la sensación epigástrica, los síntomas emocionales o afectivos de miedo, secundarios a afectación predominante del hipocampo, estructura muy interconectada con la amígdala, la cual se encarga del procesamiento multimodal del reconocimiento emocional, y los estados de

ensoñación (“*déjà vu/jamais vu*”) se han asociado a origen mesial⁹, mientras que las auras autonómicas, psíquicas, visuales complejas, auditivas y vertiginosas aparecen con mayor frecuencia asociadas a la epilepsia temporal lateral o neocortical.

Tras el aura, las crisis temporales originadas en región mesial se continúan, con frecuencia, de desconexión del medio acompañada de automatismos orales o manuales, con frecuencia ipsilaterales a la región de origen de crisis. Es habitual, además, la presencia de postura distónica de un miembro acompañada de automatismos de la extremidad contralateral. La aparición precoz de muecas o clonías faciales y actividad motora clónica sin automatismos orales hace pensar en epilepsia temporal neocortical¹⁴. Las crisis neocorticales presentan, por lo general, una semiología más heterogénea, una duración menor, desconexión del medio más precoz que cuando se originan en región mesial y con mayor frecuencia evolucionan a generalización tónico-clónica secundaria. Si el paciente presenta afasia tras las crisis es probable que el hemisferio afectado sea el dominante para el lenguaje.

En la epilepsia temporal, el hallazgo más frecuente por RM es la esclerosis mesial temporal, que consiste, principalmente, en una atrofia del hipocampo y otras estructuras límbicas como el fórnix, la amígdala o la corteza entorrinal, junto con alteración de señal FLAIR y T2 del hipocampo, que indica gliosis astrocitaria²⁴.

Tabla 2 Protocolo de resonancia magnética en pacientes con epilepsia focal. Hospital terciario con Unidad de epilepsia. Equipo de 3T TRIO SIEMENS

Secuencia	Orientación	Grosor de corte	Tiempo de adquisición	Observaciones
3D FLAIR	Sagital	1 mm	~8 min	MPR
2D T2-TSE	Axial	3 mm	~4 min	
3D T1 (MPRAGE)	Coronal	1 mm	~7 min	MPR
2DT2-TSE	Coronal	2 mm	~6 min	Matriz aumentada. Abarcar todo el cráneo
SWI	Axial	1,5 mm	~4 min	Valorar imagen de fase para diferenciar entre calcio o hemorragia
			Opcional	
3D-DIR	Coronal	2 mm	~6-8 min	Útil para confirmar esclerosis mesial y afectación del polo temporal. MPR
3D-IR	Coronal	2 mm	~6-8 min	En sospecha de displasias corticales
3D T1+ C	Coronal/Sagital	1 mm	~7 min	En caso de tumores

DIR: double inversion recovery; FLAIR: fluid attenuation inversion recovery; MPR: multiparametric reconstruction; MPRAGE: magnetization prepared rapid acquisition gradient echo; SWI: susceptibility weighted image; IR: inversion recovery; T1 +C: T1 con contraste; TSE: Turbo Spin echo.

Existe un correlato entre la evolución de la epilepsia temporal mesial no controlada con fármacos antiepilépticos y la pérdida de memoria^{25,26}. La función del aprendizaje y la memoria a corto plazo se localiza en los hipocampos. El hipocampo localizado en el hemisferio dominante para el lenguaje, normalmente el izquierdo, suele tener un papel más relevante en la memoria verbal, mientras que el hipocampo del hemisferio no dominante tiene una función más selectiva de memoria visual²⁷.

Mediante test neuropsicológicos se puede determinar cómo está la función de memoria verbal y visual²⁸. Esto es muy importante para el manejo clínico de estos pacientes, ya que la cirugía en un hipocampo con función de memoria preservada tiene un alto riesgo de causar déficits de memoria verbal que impedirán al paciente tener una vida laboral activa. Otro déficit quirúrgico que se debe evitar es la amnesia anterógrada. Esto puede suceder si se extirpa un hipocampo sano o deficitario funcionalmente y el hipocampo contralateral tiene también poca reserva de memoria porque también está dañado. Es conocido que las epilepsias temporales de larga evolución acaban afectando al hipocampo contralateral por la propagación de las crisis²⁹.

En la epilepsia de origen temporal neocortical, los estudios de neuroimagen pueden ser negativos en un porcentaje más alto (hasta un 30%)²². Aunque en los estudios de RM se observe una esclerosis mesial, no se descarta que el origen sea neocortical y que el hipocampo se vea afectado secundariamente (patología dual), situación que puede ocurrir en un 5-20% de los casos³⁰.

Muchas de las displasias corticales de tipo I se sitúan en los lóbulos temporales. Estas malformaciones del desarrollo pueden tener poca traducción en los estudios de neuroimagen, y en un alto porcentaje las RM son normales o bien únicamente demuestran una leve asimetría a nivel

temporal. Otros sustratos epileptógenos que se pueden localizar en el neocórtex temporal y que sí son detectadas en las pruebas de imagen son los tumores relacionados con epilepsia de larga evolución como los DNET (tumor disembrioplástico neuroepitelial), gangliogliomas, malformaciones vasculares como los cavernomas y malformaciones del desarrollo cortical como las displasias corticales de tipo II y III.

Existen distintos tipos de abordaje quirúrgico en los casos de epilepsia temporal farmacorresistente. La más utilizada ha sido la resección temporal anteromedial (RTAM), utilizada tanto en la epilepsia temporal mesial como la neocortical. Este abordaje, si se realiza en el hemisferio dominante para el lenguaje, puede causar déficits no únicamente de memoria verbal, sino también disnomia. La función de la denominación de palabras tanto en presentación visual como auditiva se sitúa en el polo temporal. Sin embargo, no todos los pacientes van a presentar disnomia posquirúrgica, aunque se considera que los pacientes que presentan poca reserva en funciones del lenguaje como la comprensión o la memoria lógica tienen más posibilidades de presentar estos déficits tras la cirugía²⁸.

El segundo tipo de abordaje más frecuentemente empleado en la epilepsia temporal mesial es la amigdalohipocampectomía selectiva, que ha mostrado resultados similares a la RTAM en la literatura especializada; esta técnica quirúrgica es más restringida y reduce significativamente el riesgo de disnomia al extirpar solo el hipocampo y la amígdala. Si la evaluación prequirúrgica lo permite, puede ser una opción a considerar para minimizar los déficits posquirúrgicos³¹.

Previamente a la realización de una resección del lóbulo temporal es imprescindible averiguar el hemisferio dominante para el lenguaje. Es bien conocido que entre los

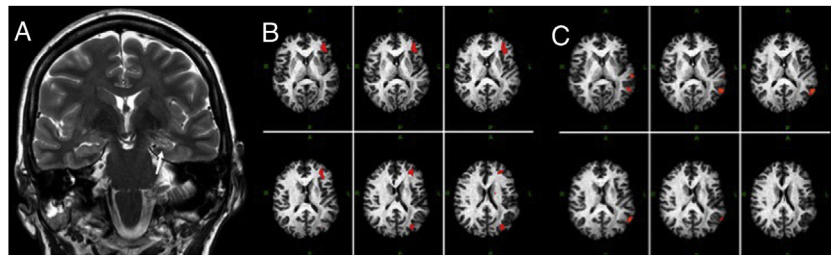


Figura 3 Paciente diestro con epilepsia temporal mesial izquierda. A) Corte coronal potenciado en T2 donde se observa la atrofia e hiperseñal del hipocampo izquierdo característicos de la esclerosis de hipocampo (flecha). B) Estudio de RM funcional con un paradigma de categorías semánticas que muestra una activación en las circunvoluciones frontales media e inferior y región parietotemporal izquierda. C) Estudio de resonancia magnética funcional, con paradigma de comprensión auditiva, donde se observa una activación izquierda en la región temporal posterior. Este paciente tiene un alto riesgo de pérdida de memoria y disnomia tras la resección quirúrgica del hipocampo, dado que se trata de un paciente con hemisferio izquierdo dominante para el lenguaje.

pacientes epilépticos hay un alto porcentaje de pacientes zurdos con localizaciones atípicas del hemisferio dominante para el lenguaje³². Para ello, actualmente se puede utilizar la RM funcional del lenguaje mediante paradigmas de generación de palabras, denominación o de comprensión que permitirán obtener activaciones de las principales áreas del lenguaje (frontal inferior, temporal posterior y temporal anterior). Véase [figura 3](#).

Correlato clínico-funcional en las crisis de origen extratemporal

En las epilepsias de origen frontal, las crisis no se caracterizan por un aura específica³³, aunque pueden presentar síntomas afectivos (miedo, terror, ansiedad, irritabilidad) y autonómicos (eructos, sed, palpitaciones, cambios en la respiración). Suelen presentar un inicio y fin abruptos, su duración es corta generalmente (inferior a 60 segundos), se agrupa a menudo en racimos (riesgo incrementado de SE), presenta rápida generalización secundaria y tiene predominio nocturno. La semiología es muy variable, aunque es frecuente la clínica motora ictal en forma de postura tónica de extremidades o axial, crisis focales de inicio motor (balanceo, movimientos pélvicos, flexión de tronco, rotación), crisis hipercinéticas (actividad motora intensa, pedaleo, intentos de salir corriendo) y vocalización compleja. Su comportamiento abigarrado provoca en ocasiones confusión y pueden ser diagnosticadas como eventos paroxísticos no epilépticos.

La epilepsia que se origina a nivel parietooccipital suele asociar auras y propagar rápidamente hacia los lóbulos temporal y frontal. Tras el aura, con frecuencia, presentan sintomatología de apariencia electroclínica frontotemporal²⁴. La sintomatología somatosensorial, alteraciones de la imagen corporal y las ilusiones visuales complejas o alucinaciones (áreas de asociación visual) sugieren un foco epileptógeno parietooccipital. Las auras de tipo vertiginoso, auditivas complejas, perseverancia visual o fenómenos autoscópicos (percepciones alucinatorias complejas del propio cuerpo duplicado, en el espacio extrapersonal) implican a la zona de unión temporoparietooccipital³⁴.

Las crisis insulares producen una clínica muy variable debido a sus extensas conexiones con regiones

adyacentes, y dan lugar a sintomatología somatosensorial, visceral o motora, que puede simular crisis de otros orígenes. Suelen acompañarse de auras somatosensoriales, típicamente parestesias localizadas a nivel focal o involucrando amplios territorios cutáneos, o sensación de calor, tensión o corriente eléctrica. Se ha notificado con frecuencia la sensación de constricción orofaríngea, sensaciones dolorosas localizadas, disartria o disfonía, y manifestaciones motoras focales ([fig. 4](#))¹³.

En la epilepsia extratemporal, los estudios de neuroimagen tienen un rendimiento alto si se realiza un protocolo específico que abarque todo el cerebro con imágenes de alta resolución. Los hallazgos más frecuentes que se pueden observar son malformaciones del desarrollo cortical como displasias de tipo II o bien malformaciones congénitas del desarrollo cortical como heterotopias, polimicrogirias o alteraciones cerebrales residuales a eventos isquémicos, infecciosos o traumáticos previos.

Es evidente que si la zona epileptógena está situada en un área elocuente o en su cercanía, el paciente presentará déficits relacionados con esa área durante las crisis o de forma crónica. Si la lesión se localiza cerca de la corteza motora o sensitiva primaria, normalmente el paciente no será candidato a cirugía por los posibles déficits motores secundarios ([fig. 5](#)), mientras que si se localiza en el área suplementaria motora, los pacientes podrán presentar déficits motores y del lenguaje en el postoperatorio inmediato, con recuperación *ad integrum* posterior.

Por otro lado, si la zona afectada es la ínsula izquierda o región frontal izquierda, en un hemisferio dominante para el lenguaje, las opciones quirúrgicas disminuyen, ante el riesgo de déficit en funciones del lenguaje.

Los déficits visuales pueden ser muy evidentes en los casos de epilepsia de cuadrantes posteriores, pero también se pueden ver en la epilepsia temporal cuando se produce resección de las radiaciones ópticas o el asa de Meyer; por ello, el neurocirujano debe tener alta experiencia para mejor control de la morbilidad operatoria.

Si la lesión causante de epilepsia se localiza en un área elocuente y es una malformación del desarrollo cortical o una lesión residual a un evento ocurrido en los primeros años de la infancia, es posible que se haya producido el fenómeno de plasticidad cerebral y la función afectada

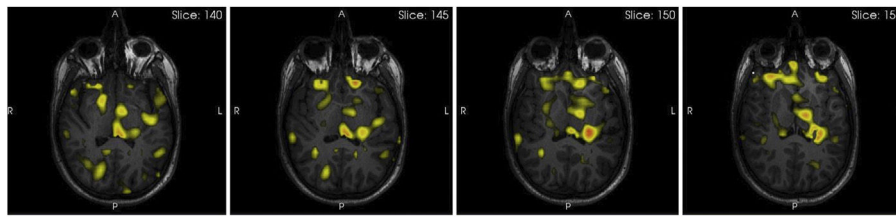


Figura 4 SISCOM (*subtracted ictal SPECT coregistered with MR*). Paciente con probable epilepsia insular, en el que se observa el foco de mayor perfusión (en rojo) en la parte posterior de la ínsula izquierda y su rápida propagación hacia el tálamo homolateral y otras regiones, como las regiones mesiales frontotemporales.

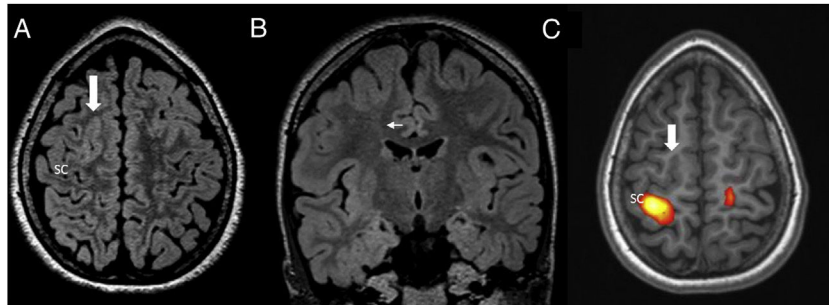


Figura 5 Displasia del fondo de surco en la región del córtex frontal superior derecho. A) Axial FLAIR donde se aprecia un engrosamiento del córtex frontal superior derecho, con leve aumento de señal FLAIR (flecha). B) FLAIR coronal que muestra parte del engrosamiento del córtex frontal y de la mala delimitación entre sustancia blanca y sustancia gris, un signo de transmanto que se extiende desde la región cortical afectada hasta el ventrículo (flecha), siendo sugestivo de y que se asocia a la displasia focal cortical tipo IIB. C) Resonancia magnética funcional con paradigma motor que consiste en tocar secuencialmente los dedos de la mano izquierda con el pulgar (*finger tapping*) y que produce activación de la corteza motora primaria. En este caso, la zona de activación se sitúa sobre el surco central (SC) indicando donde se sitúa el área motora primaria y su relación con la displasia cortical. Nótese que también se observa una pequeña activación en el área primaria motora izquierda. Esta activación ipsilateral a la mano utilizada en la tarea se puede observar sobre todo en movimientos complejos.

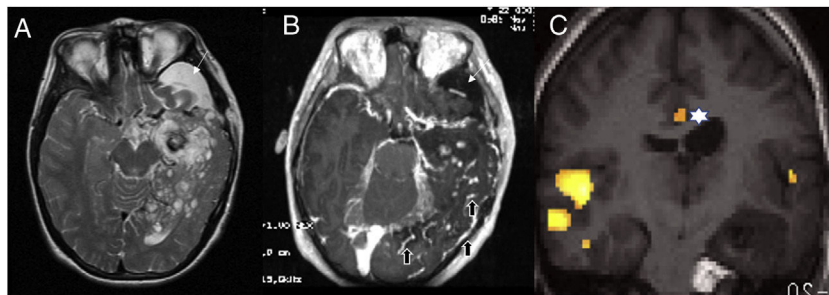


Figura 6 Síndrome de lipomatosis encefalocraneocutánea (facomatosis), paciente diestro. A) T2 axial y B) T1 axial con contraste que muestran una gran malformación del desarrollo cortical que afecta a la región temporooccipital izquierda y que muestra una marcada heterogeneidad de señal del parénquima con lesiones quísticas y nódulos captantes, un quiste de fosa media craneal (flecha larga) y una angiomatosis leptomenígea (flechas gruesas). C) RM funcional con un paradigma de comprensión auditiva, donde el paciente tiene que oír una historia narrativa con intervalos en los que oye palabras leídas al revés para anular la activación auditiva primaria. Con este paradigma se espera activar la región temporal posterior y que corresponde al área de Wernicke. En este paciente, la activación se localiza principalmente en la región temporal derecha, con muy escasa activación temporal izquierda y activación del córtex cingular que se relaciona con la atención (estrella*) indicando probablemente que el lenguaje se ha transferido. Nótese que en la secuencia T1 existe un lipoma en el conducto auditivo interno que es característico de esta enfermedad.

se haya reorganizado en otra localización del cerebro. Un ejemplo sería el traslado de la función del lenguaje hacia el hemisferio sano (fig. 6). Sin embargo, esto no es siempre así; en ocasiones observamos que la malformación del desarrollo cortical situada en un área elocuente mantiene su función (fig. 7). Sin embargo, en estos casos es frecuente

observar que se activan otras áreas relacionadas con la función^{35,36}.

Establecer dónde se localizan las funciones cerebrales, motoras, visuales y del lenguaje mediante la RM funcional, antes de realizar una intervención quirúrgica, es por tanto importante.

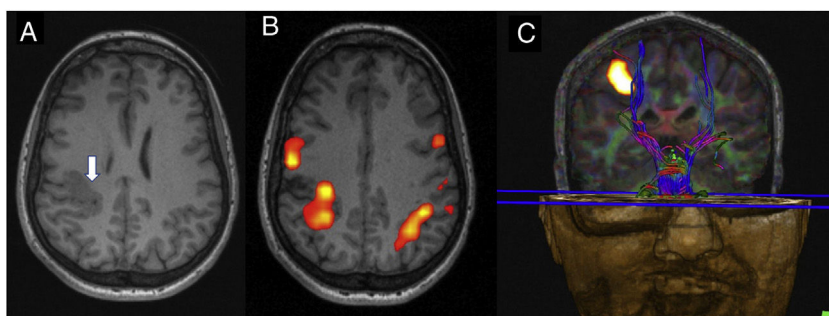


Figura 7 Malformación del desarrollo cortical (MDC) localizada en la región perirrolándica derecha. A) T1 axial que muestra un engrosamiento irregular del córtex en dicha región (flecha). B) Resonancia magnética (RM) funcional motora con movimiento complejo de los dedos de la mano izquierda que muestra activación en el área displásica, aunque también hay activación contralateral. Se observa una activación bilateral de las áreas motoras primarias. Al tratarse de una MDC localizada en el área motora primaria, se podría hipotetizar que para poder realizar la tarea requiere de más contribución cortical ipsilateral, ya que probablemente la función motora en el córtex displásico no es tan efectiva. La activación ipsilateral al movimiento de la mano se puede encontrar en casos en que la tarea sea compleja, se haya realizado con alta frecuencia y si se realiza con la mano no dominante. Esta activación bilateral se cree que proviene o bien por la existencia de fibras de proyección no cruzadas unilaterales o bien por conexiones inter-hemisféricas transcallosas. C) Fusión de RM funcional motora de mano izquierda y tractografía con imagen con tensores de difusión que muestra el desplazamiento medial de la vía piramidal adyacente a la displasia que mantiene la función elocuente motora.

Conclusión

En el manejo radiológico de los pacientes con epilepsia es fundamental conocer si se trata de crisis generalizadas o focales, y de estas últimas, también es importante conocer la orientación del neurólogo acerca de la zona epileptógena, es decir, el lugar donde se generan las crisis, ya que esto condicionará el tipo de protocolo de RM a emplear según el tipo de lesiones que se espera encontrar.

La neuroimagen es también fundamental en la decisión quirúrgica, ya que usando técnicas avanzadas como la RM funcional o la DTI (imagen con tensores de difusión) proporcionamos información funcional y microestructural que condicionará el abordaje quirúrgico y a su vez el pronóstico de estos pacientes.

Financiación

Este estudio está parcialmente financiado por el ISCIII PI17/01211.

Conflicto de intereses

Ambas autoras declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento a CERCA Programme/Generalitat de Catalunya.

Bibliografía

1. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy. *Neurology*. 2017;88:296–303.
2. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: A meta-analytic approach. *Epilepsia*. 2010;51:883–90.
3. Dua T, De Boer HM, Prilipko LL, Saxena S. Epilepsy care in the world: Results of an ILAE/IBE/WHO Global Campaign Against Epilepsy survey. *Epilepsia*. 2006;47:1225–31.
4. Josephson CB, Patten SB, Bulloch A, Williams JVA, Lavorato D, Fiest KM, et al. The impact of seizures on epilepsy outcomes: A national, community-based survey. *Epilepsia*. 2017;58:764–71.
5. Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E, Hauser WA, Hesdorffer DC, Newton CR, et al. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2017;58:17–26.
6. Pack AM, Sudep. What are the risk factors? Do seizures or anti-epileptic drugs contribute to an increased risk? *Epilepsy Currents*. 2012;12:131–2.
7. Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46:470–2.
8. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:475–82.
9. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58:512–21.
10. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56:1515–23.
11. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012;17:3–23.
12. Leitingner M, Beniczky S, Rohrachner A, Gardella E, Kalsz G, Qerama E, et al. Salzburg Consensus Criteria for Non-Convulsive Status Epilepticus - approach to clinical application. *Epilepsy Behav*. 2015;49:158–63.
13. Foldvary-Schaefer N, Unnwongse K. Localizing and lateralizing features of auras and seizures. *Epilepsy Behav*. 2011;20:160–6.

14. Berg AT, Millichap JJ. The 2010 revised classification of seizures and epilepsy. *Continuum Minneap (Minn)*. 2013;19:571–97.
15. Harden CL, Huff JS, Schwartz TH, Dubinsky RM, Zimmerman RD, Weinstein S, et al. Reassessment: Neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure (an evidence-based review): Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2007;69:1772–80.
16. Lapalme-Remis S, Cascino GD. Imaging for Adults with Seizures and Epilepsy. *Continuum Minneap (Minn)*. 2016;22:1451–79.
17. Meletti S, Monti G, Mirandola L, Vaudano AE, Giovannini G. Neuroimaging of status epilepticus. *Epilepsia*. 2018;59:113–9.
18. Mendes A, Sampaio L. Brain magnetic resonance in status epilepticus: A focused review. *Seizure*. 2016;38:63–7.
19. Gaillard WD, Cross JH, Duncan JS, Stefan H, Theodore WH. Task Force on Practice Parameter Imaging Guidelines for International League Against Epilepsy, Commission for Diagnostics. Epilepsy imaging study guideline criteria: Commentary on diagnostic testing study guidelines and practice parameters. *Epilepsia*. 2011;52:1750–6.
20. Berg AT, Millichap JJ. The 2010 Revised Classification of Seizures and Epilepsy. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2013;19:571–97.
21. Betting LE, Mory SB, Lopes-Cendes I, Li LM, Guerreiro MM, Guerreiro CAM, et al. MRI reveals structural abnormalities in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Neurology*. 2006;67:848–52.
22. Lee SK, Lee SY, Kim KK, Hong KS, Lee DS, Chung CK. Surgical outcome and prognostic factors of cryptogenic neocortical epilepsy. *Ann Neurol*. 2005;58:525–32.
23. Knake S, Triantafyllou C, Wald LL, Wiggins G, Kirk GP, Larson PG, et al. 3T phased array MRI improves the presurgical evaluation in focal epilepsies: a prospective study. *Neurology*. 2005;65:1026–31.
24. Cendes F, Theodore WH, Brinkmann BH, Sulc V, Cascino GD. Neuroimaging of epilepsy. *Handb Clin Neurol*. 2016;136:985–1014.
25. Tramoni E, Felician O, Barbeau EJ, Guedj E, Guye M, Bartolomei F, et al. Long-term consolidation of declarative memory: insight from temporal lobe epilepsy. *Brain*. 2011;134:816–31.
26. Alessio A, Bonilha L, Rorden C, Kobayashi E, Min LL, Damasceno BP, et al. Memory and language impairments and their relationships to hippocampal and perirhinal cortex damage in patients with medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2006;8:593–600.
27. Saling MM. Verbal memory in mesial temporal lobe epilepsy: beyond material specificity. *Brain*. 2009;132:570–82.
28. Raspall T, Doñate M, Boget T, Carreño M, Donaire A, Agudo R, et al. Neuropsychological tests with lateralizing value in patients with temporal lobe epilepsy: Reconsidering material-specific theory. *Seizure*. 2005;14:569–76.
29. Jokeit H, Ebner A, Arnold S, Schüller M, Antke C, Huang Y, et al. Bilateral reductions of hippocampal volume, glucose metabolism, and Wada hemispheric memory performance are related to the duration of mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurol*. 1999;246:926–33.
30. Salanova V, Markand O, Worth R. Temporal lobe epilepsy: analysis of patients with dual pathology. *Acta Neurol Scand*. 2004;109:126–31.
31. Jain P, Tomlinson G, Snead C, Sander B, Widjaja E. Systematic review and network meta-analysis of resective surgery for mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89:1138–44.
32. Dijkstra KK, Ferrier CH. Patterns and predictors of atypical language representation in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:379–85.
33. Tufenkjian K, Lüders HO. Seizure semiology: Its value and limitations in localizing the epileptogenic zone. *J Clin Neurol*. 2012;8:243–50.
34. Blanke O, Landis T, Spinelli L, Seeck M. Out-of-body experience and autoscopia of neurological origin. *Brain*. 2004;127:243–58.
35. Kobayashi M, Hutchinson S, Schlaug G, Pascual-Leone A. Ipsilateral motor cortex activation on functional magnetic resonance imaging during unilateral hand movements is related to inter-hemispheric interactions. *Neuroimage*. 2003;20:2259–70.
36. Chen R, Cohen LG, Hallett M. Role of the ipsilateral motor cortex in voluntary movement. *Can J Neurol Sci*. 1997;24:284–91.