



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
MAESTRÍA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)  
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA**

**DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD CORTICAL ASOCIADA A LA  
MEMORIA DE TRABAJO EN PACIENTES CON EPILEPSIA DEL  
LÓBULO TEMPORAL: UN ESTUDIO DE RESONANCIA MAGNÉTICA  
FUNCIONAL**

**T E S I S**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)**

**P R E S E N T A:  
M.C. LUIS OCTAVIO JIMÉNEZ VALVERDE**

**TUTOR PRINCIPAL:  
DR. LUIS CONCHA LOYOLA  
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM**

**COMITÉ TUTOR:  
DR. MIGUEL CONDÉS LARA  
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM  
  
DR. ERICK HUMBERTO PASAYE ALCARÁZ  
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM**

**MÉXICO, JUNIO 2014**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Universidad Nacional Autónoma de México  
Instituto de Neurobiología

Los miembros del Comité Tutorial certificamos que la tesis elaborada por: Luis Octavio Jiménez Valverde, cuyo título es: “Descripción de la actividad cortical asociada a la memoria de trabajo en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal: un estudio de resonancia magnética funcional” se presenta como uno de los requisitos para obtener el grado de Maestría en Ciencias (Neurobiología) y cumple con los criterios de originalidad y calidad requeridos por la División de Estudios de Posgrado de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Firma

Presidente

Dr. Roberto Prado Alcalá

Secretario

Dr. Luis Concha Loyola

Vocal

Dra. María Asunción Corsi Cabrera

Suplente

Dra. Josefina Ricardo Garcell

Suplente

Dr. Erick Pasaye Alcaráz

Aprobado por el Comité Académico

Dr. Alfredo Varela Echavarría

Coordinador del Programa de Maestría en Ciencias (Neurobiología)

## **AGRADECIMIENTOS**

A la **Universidad Nacional Autónoma de México**

A mi supervisor, Dr. Luis Concha Loyola

Al comité tutor, Dr. Miguel Condés Lara y Dr. Erick Pasaye Alcaráz

Personal de apoyo de los laboratorios C-13 y C-12:

Técnico Académico Titular B T.C., M en C. Leopoldo González Santos

Biol. Cand. a Dr. en C., Edgar Morales Ramírez

Unidad de Enseñanza

M. en C. Leonor Casanova Rico

Biblioteca

Dr. Francisco Javier Valles Valenzuela

A todo el personal bibliotecario

El presente proyecto fue financiado por:

CONACYT No.181508

PAPIIT IB201712

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología

Becario no. 276000

## Índice

Resumen.....	5
1. INTRODUCCIÓN.....	7
2. ANTECEDENTES.....	8
2.1 Epilepsia.....	8
2.2 Epilepsia del Lóbulo Temporal.....	10
2.3 Memoria de Trabajo.....	13
2.4 Memoria de Trabajo y epilepsia.....	16
2.5 Resonancia Magnética.....	18
2.7 Neuroimagen funcional de la MT en epilepsia del lóbulo temporal.....	22
3. JUSTIFICACIÓN.....	24
4. HIPÓTESIS.....	25
5. OBJETIVOS.....	26
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	27
6.1 Sujetos experimentales.....	27
6.2 Evaluación Neurológica.....	28
6.3 Aspectos bioéticos.....	29
6.3 Evaluación Neurorradiológica estructural y funcional.....	29
6.4 Diseño y presentación del paradigma.....	29
7. RESULTADOS.....	34
8.1 Limitaciones.....	47
8. CONCLUSIONES.....	48
REFERENCIAS.....	49
Lista de figuras.....	55
Lista de tablas.....	57
Anexos.....	58

## Resumen

La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es una enfermedad neurológica que puede llegar a ser incapacitante por sí misma debido a los signos y síntomas que genera. Independientemente de las características señaladas anteriormente, también se conoce que la enfermedad puede provocar alteraciones en diferentes esferas del espectro cognitivo cuando no se logra un control adecuado de la misma. En el presente trabajo se abordó la memoria de trabajo como uno de los elementos que puede estar afectado en la epilepsia. El método utilizado para tratar de evaluar dicha característica cognitiva fue la resonancia magnética funcional por tratarse de una técnica inocua y de gran utilidad en el estudio del sistema nervioso. Al hacer uso de un paradigma que pone a prueba la memoria de trabajo de tipo verbal fue posible encontrar las regiones cerebrales que participan en el proceso mediante el cual el cerebro almacena por un breve periodo de tiempo información derivada de estímulos de tipo verbal, visual o auditivo. Con ayuda de un grupo control se logró realizar una comparación tanto en el desempeño de la tarea como en la activación cerebral, encontrándose que aquellos participantes con ELT hacen uso de mayores recursos cerebrales que los controles con la finalidad de ejecutar la tarea con el mismo desempeño. Este hallazgo puede ayudar a comprender los procesos de plasticidad cerebral temprana que ocurren en los pacientes con esta enfermedad y proponer mecanismos de protección y/o prevención temprana, de tal manera que se logre un adecuado control de la enfermedad y evitar las indeseables consecuencias de la misma a largo plazo mejorando la calidad de vida de los pacientes.

## **Summary**

Temporal Lobe Epilepsy (TLE) is a neurological disorder that can be disabling itself to focal signs and symptoms it produces. Regardless of the features mentioned above, it is known that the disease can cause changes in different areas of the cognitive spectrum if not properly controlled. In this study, working memory is approached as one of the elements that may be affected in epilepsy and are discussed. The method used to assess this cognitive characteristic was fMRI, as it is a safe and useful technique for the study of the nervous system. By using a paradigm that tests verbal working memory I was able to find the brain regions involved in the process by which the brain stores for a short time either verbal, visual or auditory stimuli. Using a control group I was able to compare both task performance and brain activation, and found that participants with TLE make use of increased brain resources than controls in order to execute the task with the same performance. This finding may help to understand the processes of early brain plasticity that occur in patients with this disease and propose mechanisms for protection and/or early prevention in order to achieve adequate control of the disease and prevent undesirable consequences and improve the long-term patients' quality of life.

## 1. INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una de las condiciones neurológicas más frecuentes e incapacitantes a nivel mundial. El impacto que tiene esta enfermedad tanto en el sujeto que la padece como en su esfera psicosocial es variable y en la mayoría de los casos sin un tratamiento adecuado y oportuno conduce a un daño estructural que puede tener manifestaciones a nivel cognitivo.

La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es la forma más común de epilepsia del tipo focal y representa el grupo más grande de pacientes con epilepsia altamente resistente al tratamiento, que requiere en muchos casos cirugía para remoción del foco epiléptico. Por la naturaleza fisiopatológica de esta forma de epilepsia y su alta resistencia a los tratamientos disponibles en la actualidad, los sujetos que la padecen están en riesgo latente de manifestar deterioro dentro de sus funciones cognitivas, lo cual conlleva a una disminución en su calidad de vida.

Este trabajo pretende aportar mayor información acerca de la enfermedad y su impacto en una de las funciones más específicas dentro del funcionamiento cognitivo: la memoria de trabajo. Por lo anterior es razonable entender y dilucidar las bases fisiopatológicas de ésta enfermedad y su repercusión en la función cognitiva, lo cual permita un mejor manejo de los pacientes y a su vez identificar factores pronósticos del grado de severidad, con la finalidad de lograr una mejor calidad de vida en los pacientes que sufren ésta enfermedad.



## 2. ANTECEDENTES

### 2.1 Epilepsia

La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE, *International League Against Epilepsy*, por sus siglas en inglés) define a la epilepsia como un desorden cerebral caracterizado por una gran predisposición para generar crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales que ellas generan (Fisher et al., 2005). Se entiende por crisis epiléptica el evento transitorio de signos y síntomas desencadenados por una actividad neuronal anormal excesiva en el cerebro (Berg et al., 2010).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cerca de 50 millones de personas padecen epilepsia. (World Health Organization, 2012) La prevalencia de esta enfermedad en países desarrollados es de alrededor de 4 a 10 casos por cada 1,000 (Tellez-Zenteno y Hernández-Ronquillo, 2012) pero en nuestro país se ha encontrado una prevalencia que oscila entre 11.4 a 20.3 casos por cada 1,000 sujetos (Programa Prioritario de Epilepsia del Sector Salud, 2012).

De acuerdo con la ILAE (Berg et al., 2010) la clasificación de las epilepsias se realiza según su etiología o por la localización del foco epileptógeno: Etiológicamente es posible distinguir 3 grupos que reemplazan a las anteriores llamadas criptogénicas, sintomáticas o idiopáticas por motivos de confusión clínica y de diagnóstico:

#### I. Causas genéticas.

Epilepsias que tienen su origen en defectos genéticos plenamente identificados mediante estudios genéticos en diferentes poblaciones y en familias.

## II. Causas estructurales/metabólicas

Epilepsias cuya causa se debe a una alteración estructural y/o metabólica tales como Eventos Vasculares Cerebrales (EVC), Traumatismos Craneoencefálicos (TCE), Esclerosis Tuberosa, etc.

## III. Causa Desconocida

Aquellas cuyo origen permanece sin ser aún identificado.

Por otro lado, según la localización del foco epileptógeno la epilepsia se clasifica en 2 grupos distintos que reciben el nombre de focal y generalizada; La epilepsia focal tiene su origen en una región o área cerebral específica cuya actividad neuronal exacerbada no rebasa dicha región y los síntomas que provoca son propios de la región o área en la que se encuentra dicho foco epileptógeno; en cambio, la epilepsia generalizada es aquella en la cual la actividad eléctrica generada en el foco epileptógeno es diseminada a otras regiones cerebrales provocando un involucramiento más amplio del cerebro provocando síntomas diversos generalmente de tipo motor (Vendrame y Loddenkemper, 2012).

**Tabla 1 Clasificación de las crisis epilépticas de la ILAE**

<b>Crisis Generalizadas</b>
<b>Tónico-Clónicas (en cualquier combinación)</b>
<b>Ausencias</b>
<b>Típicas</b>
<b>Atípicas</b>
<b>Ausencia con características especiales</b>
<b>Ausencias con Mioclonías</b>
<b>Mioclonías palpebrales</b>
<b>Mioclónicas</b>

<b>Mioclónica</b>
<b>Mioclónica-atónica</b>
<b>Mioclónica-tónica</b>
<b>Clónica</b>
<b>Tónica</b>
<b>Atónica</b>
<b>Crisis focales</b>
<b>Desconocidas</b>
<b>Espasmos epilépticos</b>

Las características clínicas de la epilepsia dependerán de la región en donde se localice el foco epileptógeno así como la diseminación de la actividad eléctrica a otras regiones cerebrales, por lo que es común encontrar dentro de las epilepsias focales signos y síntomas motores, sensoriales, autonómicos o cognitivos. Cuando alguna de estas características precede la progresión del ataque o bien a la pérdida de la consciencia dichas manifestaciones se conocen con el nombre de *aura* (Ropper y Samuels, 2009).

Las crisis epilépticas generalizadas pueden ser convulsivas o no convulsivas; Las convulsivas se caracterizan por movimientos de contracción-relajación muscular súbitos y violentos dentro de las cuales se identifican los movimientos tónicos, clónicos o una combinación de los anteriores. En cambio, las crisis generalizadas no convulsivas se caracterizan por síntomas y signos tales como pérdida transitoria del estado de alerta (llamadas crisis de ausencia) así como pérdida del tono muscular o en menor grado la presencia de movimientos mioclónicos (Ropper y Samuels, 2009).

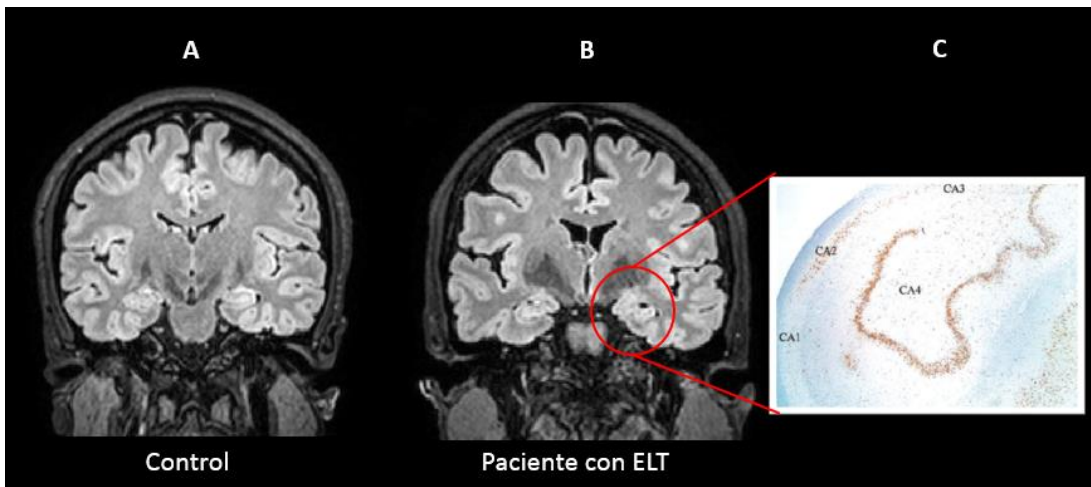
## **2.2 Epilepsia del Lóbulo Temporal**

La ELT es el síndrome epiléptico de origen focal de mayor prevalencia en niños, adolescentes y adultos además de ser la forma de epilepsia focal más común (Al Sufiani y Ang, 2012); se refiere a un síndrome electro-clínico en el

cual las crisis epilépticas tienen su origen en el lóbulo temporal. Se calcula una prevalencia de 0.1% en la población general (Keränen y Riekkinen, 1988).

Este trastorno se caracteriza por presentar alteraciones del estado de alerta acompañado de síntomas motores, autonómicos y de la percepción. En más de la mitad de los pacientes con ELT se ha encontrado que esta condición es resistente al tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE) por lo que se recomienda la remoción del foco epiléptico mediante cirugía (Cascino, 2004).

En el 48-73% de los casos de cirugías de remoción del foco epiléptico se ha reportado la presencia de una lesión característica llamada esclerosis hipocampal (EH) también conocida como esclerosis mesial temporal (EMT) la cual involucra la región hipocampal, amígdala y la corteza entorrinal. Dichos cambios están asociados con daño y disminución del tamaño del hipocampo así como pérdida neuronal y gliosis en las regiones CA1, CA3 y CA4 (O'Dell et al., 2012) (Figura 1).



**Figura 1.** Evidencia neurorradiológica e histológica de EH. Atrofia e hiperintensidad hipocampal en secuencia FLAIR. A y B: Imágenes tomadas de participantes del estudio. C: Pérdida neuronal hipocampal. Tomado de Al Sufiani (2012).

Se desconoce la patogénesis de la EH, sin embargo se cree que puede estar relacionada principalmente con la presencia de crisis febriles durante la infancia, traumatismos craneoencefálicos, hipoxia perinatal y neuroinfección. (Shukla y Prasad, 2012) Se sabe que existen lesiones neuropatológicas que se gestan antes del inicio de las crisis las cuales pueden estar relacionadas con afectación cognitiva, la misma depende de la localización y el tipo de lesión; tales cambios incluyen degeneración neuronal, gliosis y dispersión de fibras musgosas aberrantes (O'Dell et al., 2012)

Por otro lado, las crisis epilépticas *per se* pueden inducir daño estructural que puede derivar en daño cognitivo a diversos niveles, tales como la memoria espacial y/o verbal.

El hipocampo y la corteza entorrinal vecina son los componentes principales del sistema fronto-temporal el cual está involucrado en la formación de la memoria episódica. Debido a la estrecha relación de las regiones temporal y prefrontal en los procesos de formación de la memoria se han encontrado alteraciones en funciones frontales tales como el aprendizaje verbal y la memoria de trabajo (MT) (Elger et al., 2004).

Diversos estudios en pacientes con ELT han descrito la presencia de déficits en la memoria tales como daño en la consolidación y evocación verbal a largo plazo, aprendizaje verbal, memoria de trabajo y memoria espacial. (Vlooswijk, 2010) Un estudio europeo publicado en 1997 en un grupo de 5,000 pacientes con ELT reportó que entre 40 y 50% de los participantes se quejaron de alteraciones en la memoria, concentración y la generación de ideas (Baker, 1997).

Es posible establecer un perfil de daño cognitivo en éstos pacientes; Hermann y cols. en 2007, lograron establecer 3 grupos de severidad en un grupo de 96 pacientes con ELT y un grupo de 82 controles; se analizaron diversos aspectos cognitivos tales como inteligencia, lenguaje, habilidad visoperceptual,

memoria inmediata, memoria retardada, función ejecutiva y velocidad de respuesta motora/psicomotora. Con los resultados obtenidos de las pruebas cognitivas pudieron determinar 3 grupos distintos de daño cognitivo, un primer grupo con daño cognitivo mínimo (47% de los sujetos estudiados) sin diferencias en inteligencia, percepción y memoria inmediata con respecto al grupo control; un segundo grupo con memoria dañada (24%), en el cual la memoria inmediata y retardada se encuentra marcadamente dañada con respecto a los controles y al grupo con daño cognitivo mínimo. Por último, un tercer grupo se caracterizó por daño en la memoria, función ejecutiva y velocidad de respuesta (29%); en todas las pruebas cognitivas realizadas se encontró un pobre desempeño con respecto a los controles y también con los 2 grupos descritos anteriormente (Hermann et al., 2007).

Marques y cols. (2007) determinaron la relación entre el desempeño cognitivo y la duración de la epilepsia correlacionando el deterioro cognitivo con mediciones volumétricas hipocampales en pacientes con ELT con EH unilateral (n = 61), de igual forma estudiaron el impacto del nivel educativo de los pacientes con relación al deterioro cognitivo, encontrando un menor desempeño en los pacientes con ELT en las tareas de atención, función ejecutiva, lenguaje, memoria verbal y espacial.

### **2.3 Memoria de Trabajo**

La memoria es la “capacidad de retener y de evocar eventos del pasado, mediante procesos neurobiológicos de almacenamiento y de recuperación de la información” (Etchepareborda y Abad-Mas, 2005).

Es posible clasificar a la memoria en un aspecto temporal o bien de acuerdo al tipo de información adquirida. Dentro de la clasificación temporal se distingue la *memoria a corto plazo* y la *memoria a largo plazo*; la memoria a corto plazo por definición es breve, con una duración de minutos a horas y su capacidad de almacenamiento es baja.

En la memoria a corto plazo se encuentra un tipo especial de memoria llamada *memoria de trabajo* la cual permite guardar y procesar durante breve tiempo información que puede ser manipulada, de manera que esta información puede ser comparada, contrastada y relacionada para la realización de tareas complejas como el razonamiento y la comprensión (Reilly y Kim, 2013).

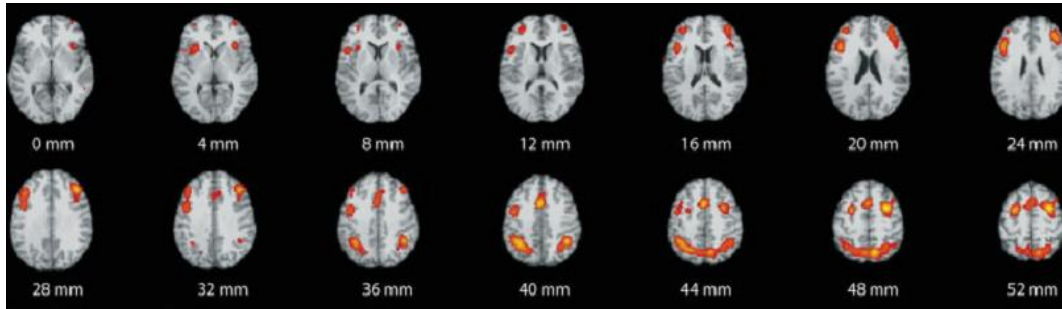
De acuerdo al modelo desarrollado por Baddeley (1974, 2000) la MT consta de 4 componentes principales: el *loop* fonológico también llamado bucle articulatorio, el cual se encarga de manipular la información presentada verbalmente, es decir, está involucrado en tareas exclusivamente lingüísticas; la pizarra o agenda visoespacial, que integra la información visual y espacial en una representación unificada que puede ser temporalmente almacenada y manipulada; el ejecutivo central, elemento que gobierna los sistemas de memoria, el cual distribuye y vigila la atención que se asigna a las tareas a realizar; y por último, el *buffer* episódico, el cual vincula la información visual, espacial y verbal en orden cronológico (Figura 2).



**Figura 2.** Esquema de los componentes de la MT propuesto por Baddeley (2000)

Estudios recientes de neuroimagen, neurofisiológicos y de conducta evidencian la participación del lóbulo temporal medial y una red fronto-parietal que involucra regiones del lóbulo frontal tales como la corteza prefrontal

dorsolateral, corteza prefrontal ventrolateral, corteza premotora lateral, corteza premotora medial, corteza parietal posteromedial y posterolateral en los procesos de MT (Owen 2005, Linden 2007, Tudesco et al., 2010). (Figura 3).



**Figura 3.** Regiones cerebrales que muestran activación durante la tarea de memoria de trabajo *n-back*. Meta-análisis de 24 estudios. Distancia de corte de acuerdo a la comisura anterior expresada en mm. Tomado de Owen (2005).

Existen hallazgos que sugieren la participación del hipocampo en la formación de este tipo de memoria, la cual podría estar afectada en pacientes con ELT; más aún se cree que las crisis originadas en el lóbulo temporal pueden propagarse a otras áreas del cerebro, tales como el lóbulo frontal; por tanto, las crisis pueden afectar este tipo de memoria como sugiere Hermann (1988) en su hipótesis de disfunción de la corteza frontal por la propagación del “ruido neural” originado en el foco epileptógeno, poniendo de manifiesto la existencia de una red neuronal entre la corteza prefrontal y el lóbulo temporal.

Axmacher et al. (2007, 2008), han reportado la participación del lóbulo temporal medial como parte de los procesos de memoria de trabajo. En una serie de trabajos demostraron actividad sostenida de esta estructura durante la fase de retención de información, y de igual forma se evidenció un incremento de actividad a medida que aumentaba la carga de memoria; dicha actividad fue evaluada conjuntamente utilizando técnicas de Resonancia Magnética Funcional y Electroencefalografía intracraneal en pacientes con ELT.



## 2.4 Memoria de Trabajo y epilepsia

Diversos trabajos han dado evidencias acerca de la disfunción en la MT en pacientes con ELT. Duzel (1996) evaluó un grupo de 20 pacientes con ELT mediante estimulación magnética transcraneal (EMT) al realizar una tarea de retención de dígitos (*digit span*), y encontró que la EMT en la región temporal izquierda inducía alteraciones en la MT verbal.

Krauss (1997) estudió 8 pacientes con ELT de difícil control, los cuales tenían implantados electrodos de registro electroencefalográfico, y reportó que la MT es afectada en presencia de espigas que reflejaban actividad epileptiforme en el registro, particularmente en la ELT izquierda. En otro trabajo realizado en 47 pacientes con ELT, Abrahams (1999) describió la presencia de alteraciones en la MT espacial en aquellos pacientes con ELT derecha.

Utilizando magnetoencefalografía (MEG) durante una tarea de memoria verbal, el equipo de Campo (2009) reportó un bajo desempeño en la tarea de memoria asociada con cambios en la dinámica de la actividad magnetoencefalográfica en pacientes con ELT en comparación a los controles, reforzando la contribución que ejerce el lóbulo temporal medial (LTM) sobre los procesos de MT (Campo et al., 2009).

Recientemente, en 2010, con base en la aplicación de pruebas de MT del WAIS-R en una muestra amplia de pacientes con ELT ( $n = 207$ ), un grupo de participantes con crisis psicogénicas no epilépticas ( $n = 216$ ) y controles ( $n = 30$ ), se pudo correlacionar la severidad del deterioro en la MT con la edad de inicio de las crisis (Black et al., 2010).

La tabla 2 muestra otros estudios neuropsicológicos que evalúan la interacción entre MT y ELT.

Autor	Participantes	Tarea de MT	Resultados
<b>Cowey, Green (1996)</b>	12 (ELT) 12 (ELF) 12 (Controles)	Motora, Visoespacial y Retención de dígitos	Pacientes con ELT con bajo desempeño comparado con controles y con sujetos con epilepsia del lóbulo frontal (ELF)
<b>Duzel et al. (1996)</b>	20 (ELT)	Retención de dígitos	EMT induce fallo en la MT al llevar a cabo la tarea de memoria de trabajo verbal
<b>Krauss et al. (1997)</b>	8 (ELT)	Verbal y Visoespacial	Presencia de espigas de actividad epiléptica correlacionada con bajo desempeño en las tareas de MT
<b>Abrahams et al. (1999)</b>	47 (ELT)	Laberinto de 9 contenedores ( <i>nine-box maze</i> )	Déficit de MT espacial en pacientes con ELT derecha
<b>Campo et al. (1999)</b>	9 (EH izq.) 19 (controles)	Tarea de MT verbal	Actividad del LTM reducida ipsilateralmente y aumentada contralateralmente relacionada con bajo desempeño en la tarea.
<b>Cashdollar et al. (2009)</b>	6 (EH bilateral) 6 (EH izquierda) 10 (controles)	Tarea de MT espacial (Tarea de apareamiento de estímulos " <i>delayed-match-to-sample</i> ")	Redes dependientes del hipocampo son críticas para la MT espacial. Pacientes con ELT bilateral con bajo desempeño en la tarea.
<b>Wagner et al. (2009)</b>	96 (ELT) 30 (controles)	<i>Supraspan</i> verbal y visual	Pacientes con ELT izquierda con mayor déficit verbal y Pacientes con ELT derecha con mayor déficit visoespacial.
<b>Black et al. (2010)</b>	207 (ELT) 216 (Crisis psicogénicas no epilépticas)	Tareas de MT del WAIS III y WAIS-R	Resultados de bajo desempeño en MT correlacionados con mayor cronicidad y frecuencia de las crisis en ambos grupos.
<b>Tudesco et al. (2010)</b>	39 (ELT) 21 (controles)	Múltiples tests de MT: Generación de Números Aleatorios ( <i>Random Number Generation</i> ); Retención de operaciones y palabras ( <i>operation-word span test</i> ); Test de Mantenimiento visoespacial; Retención de Dígitos.	No existe afectación de la MT en los sujetos analizados; sin diferencias significativas.
<b>Stretton et al. (2012)</b>	38 (ELT) 15 (controles)	Tareas de MT verbal y espacial	MT afectada a nivel global en los pacientes con ELT en comparación a los controles.

**Tabla 2.** Estudios neuropsicológicos de MT en ELT.

## 2.5 Resonancia Magnética

La técnica más adecuada para estudiar las epilepsias desde un punto de vista estructural y funcional es la resonancia magnética (RM). De acuerdo con la ILAE, la RM se considera como el estudio de imagen de elección debido a su resolución anatómica superior y por la caracterización de procesos patológicos aunado a la característica de no emitir radiación ionizante. Se ha visto que el uso de la técnica en adultos con antecedentes de desarrollo de epilepsia en la niñez y en niños de reciente diagnóstico identifica un mayor número de anomalías que la tomografía computarizada (TC) (Gaillard et al., 2009). La importancia de la aplicación de la técnica en pacientes con ELT es la capacidad de detectar EH en el 90% de los sujetos que muestran características histológicas compatibles con esta lesión. Los hallazgos que pueden ser encontrados incluyen atrofia hipocampal, señal incrementada en T2 o FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*) y baja señal en secuencias IR (inversión-recuperación) (Kuzniecky y Knowlton, 2002).

Una variante de la técnica de RM que ha sido de gran utilidad clínica en la evaluación de pacientes con ELT es la resonancia magnética funcional (fMRI) la cual permite la elaboración de mapas funcionales que son utilizados para determinar áreas del cerebro que están involucradas en tareas cognitivas, sensoriales y motoras.

El principio de la fMRI descansa en el llamado efecto BOLD (*Blood Oxygen Level Dependant*, por sus siglas en inglés) el cual es generado por actividad neural en una región cerebral determinada que produce una mayor demanda de sangre oxigenada, que a su vez produce variaciones en la señal electromagnética en respuesta a la propiedad paramagnética de la desoxihemoglobina (Ogawa et al., 1990; Pillai, 2007).

Cuando una región cerebral es puesta en marcha por una tarea cognitiva o motora existe una demanda local de energía y como consecuencia un incremento en la tasa metabólica de esa región. Debido a que los almacenes locales de oxígeno en los tejidos circundantes son consumidos por procesos glucolíticos, se activa una reacción vasomotora que provoca una dilatación del lecho capilar arterial que permite un mayor

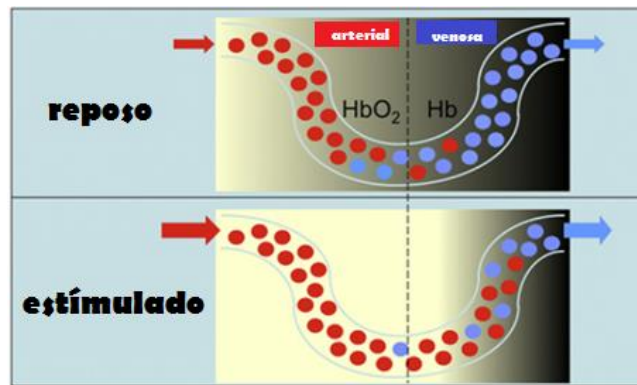
flujo arterial local para satisfacer las demandas energéticas del tejido cerebral activado. Como resultado de este proceso hay un incremento de hemoglobina oxigenada ( $HbO_2$ ) y un decremento de hemoglobina desoxigenada (Hb), lo que se conoce como respuesta hemodinámica en respuesta a un evento neural.

El contraste BOLD resulta del cambio en el campo magnético circundante en respuesta al estado oxigenado o desoxigenado de la hemoglobina; la  $HbO_2$  es diamagnética y por lo tanto magnéticamente indistinguible del tejido cerebral normal, sin embargo, cuando se encuentra desoxigenada, la Hb posee 4 electrones libres haciendo a esta molécula altamente paramagnética. Este paramagnetismo resultante es responsable de la generación de gradientes locales del campo magnético cuya fuerza depende de la concentración de Hb.

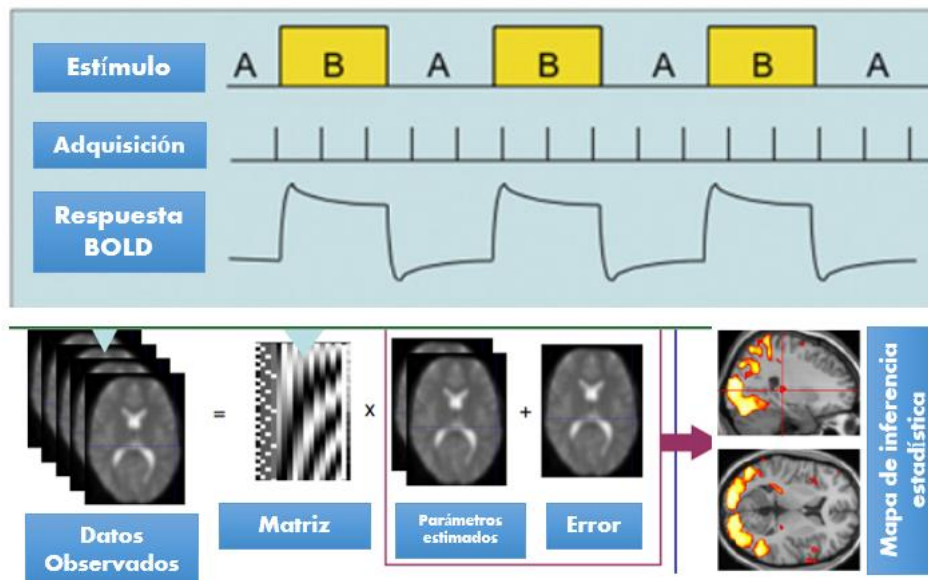
Las variaciones en el campo magnético local permiten la identificación de distintas señales por parte del resonador, señales que serán transformadas en una serie de imágenes con diferentes contrastes. Las señales obtenidas serán utilizadas para producir una matriz de datos que tomará en cuenta variables predictoras, parámetros estimados y el error de los datos formando lo que se ha llamado “modelo lineal general” (GLM, por sus siglas en inglés) con la finalidad de generar mapas de inferencia estadística de aquellos voxeles que se corresponden con el modelo establecido (Glover, 2011). (Figura 4)

El diseño de un experimento de fMRI involucra la presentación de estímulos verbales, auditivos, visuales o motores que pretenden evocar respuestas neuronales que se reflejarán en el aumento de flujo sanguíneo cerebral, lo cual provocará variaciones en el campo magnético que serán detectadas por la antena del resonador. El diseño del experimento puede llevarse a cabo de dos formas diferentes: un diseño llamado “en bloque” y otro llamado “relacionado a eventos”, de los cuales el diseño por bloques es el más utilizado (Di Salle et al., 1999).

El diseño por bloques es aquel en el que existen dos o más tandas de estímulos sostenidos donde se evalúa la variación de la señal con respecto a una situación “A” donde existe estímulo y una situación “B” carente de él, con la intención de evidenciar las variaciones en la señal que provoca la presentación del estímulo y con ello generar un “mapa estadístico” cerebral que refleje aquellas regiones que fueron “activadas” como consecuencia de la presentación del estímulo A (Figura 5).



**Figura 4.** Respuesta hemodinámica en respuesta a un evento neural. Tomado y modificado de Glover (2011).



**Figura 5.** Modelo de un experimento de fMRI con un diseño por bloques y representación del Modelo Lineal General. Tomado y modificado de Glover (2011) y *fMRI basics*, Cognition and Brain Sciences Unit (2009).

## 2.6 Estudio de la Memoria de Trabajo mediante fMRI

El desarrollo de la fMRI ha permitido el comienzo del estudio de los correlatos neurales de la MT. Existen diversos estudios que evalúan el desempeño de la MT mediante fMRI, donde se manifiestan cambios en los patrones de activación. Para ello se han desarrollado paradigmas o tareas que evalúen la función de la MT durante la obtención de imágenes funcionales. Una revisión de Wager y Smith (2003) que incluye 60 trabajos que analizan ampliamente la MT en sujetos sanos mediante neuroimagen por PET y fMRI ( $n = 35$ ) reportó activación de las cortezas prefrontal y posteroparietal en respuesta a las tareas de MT realizadas (Wager y Smith, 2003).

Uno de los paradigmas utilizados es la tarea llamada n-back. Esta prueba desarrollada por Kirchner (1956) permite realizar una medición de la capacidad de la MT. La tarea consiste en la presentación de una serie de estímulos visuales o auditivos, en la cual el participante debe indicar si el estímulo actual coincide con el “n-pasos” anteriores en la secuencia, donde n es el factor de carga de MT de la tarea y por consiguiente de la dificultad de la misma. (Jaeggi et al., 2010). La tarea n-back pretende evaluar el componente ejecutivo central del modelo de MT desarrollado por Baddeley (1974, 2000), ya que requiere del mantenimiento y actualización repetida de una carga de información constante de la MT sobre un lapso de tiempo y realizando la comparación del elemento actual con la información almacenada en la MT. Esta demanda de procesamiento y almacenamiento simultáneos requiere de la principal participación del componente ejecutivo central de la MT (Monks et al. 2004).

Para la evaluación de la MT utilizando fMRI también se ha hecho uso de la tarea de Sternberg (1965), la cual consiste en recordar un determinado grupo de objetos durante un periodo de retraso con la finalidad de identificar la ausencia o presencia de algún elemento previamente presentado. El número de elementos en el grupo puede cambiar a lo largo de la prueba permitiendo la evaluación de los cambios relacionados con la carga de MT (Sternberg, 1965).

Esta tarea se ha utilizado en gran cantidad de trabajos de fMRI, los cuales han demostrado un incremento de la señal BOLD en relación a la carga de MT en áreas frontales tales como los giros frontales superior, medio e inferior, giro precentral y regiones parietales y cerebelosas (Meltzer et al., 2007).

Estudios realizados por Awh y Paulesu reportan activación en múltiples regiones localizadas en el hemisferio cerebral izquierdo, entre las que destacan la corteza frontal ventro-lateral, corteza motora ventro-lateral, premotora dorsal y parietal (Awh et al., 1996; Paulesu et al., 1993).

Ésta tarea evalúa principalmente el *loop* fonológico, uno de los componentes de la MT de acuerdo al modelo propuesto por Baddeley (1974, 2000); debido a que la información almacenada en la memoria es “borrada” en cada prueba sólo requiere el mantenimiento de la información y la comparación de la información previa con la nueva sin actualizar constantemente la información almacenada en la MT (Monks et al., 2004).

## **2.7 Neuroimagen funcional de la MT en epilepsia del lóbulo temporal**

Existen pocos estudios que evalúan la función de la MT a través de fMRI en pacientes con ELT. Uno de ellos fue realizado en 2011 por Vlooswijk (2011) en 36 pacientes con epilepsia criptogénica (10 con ELT) y 21 sujetos sanos. Realizando una tarea de Sternberg dentro del resonador, se reportaron activaciones bilaterales en el giro frontal inferior, giro frontal medio, cíngulo anterior, corteza visual de asociación y cerebelo. No se encontraron diferencias significativas con los controles.

Al año siguiente, Stretton (2012) estudió a 38 pacientes con ELT y 15 controles. Evaluó la MT no verbal mediante un paradigma tipo n-back. Se encontró que los grupos con ELT mostraron una reducción de la actividad del lóbulo temporal superior. A medida que la carga de MT aumentaba existía una desactivación a nivel hipocampal, contralateral al lado de la EH y del foco epileptógeno. En los controles ésta desactivación fue bilateral.

En 2013, el mismo grupo reportó en una muestra de mayor tamaño (ELT n = 54, 29 con ELT izquierda; controles n = 28) que la actividad del lóbulo temporal superior del hemisferio derecho fue menor en comparación al grupo control utilizando la misma tarea de MT no verbal (Winston et al., 2013).



### **3. JUSTIFICACIÓN**

Existe evidencia de la relación entre el deterioro cognitivo global y la ELT, sin embargo aún falta dilucidar el proceso mediante el cual es afectada la memoria de trabajo como resultado de la interacción entre la disfunción del lóbulo temporal y su repercusión en el lóbulo frontal, así como los cambios anatómo-funcionales que preceden y subyacen en el deterioro cognitivo en estos pacientes; por lo anterior, es de interés investigar la forma en que la ELT afecta un proceso cognitivo como la MT a través de una técnica sensible, específica e inocua como lo es la RM.

#### **4. HIPÓTESIS**

Si el deterioro cognitivo secundario a ELT es progresivo se encontrará una correlación negativa entre la señal BOLD y el tiempo de evolución de la enfermedad en respuesta a una tarea cognitiva que involucra la memoria de trabajo.

## **5. OBJETIVOS**

- Caracterizar el proceso de la Memoria de Trabajo de los pacientes con ELT mediante estudios de Resonancia Magnética Funcional.
- Evaluar la señal BOLD de aquellas zonas cerebrales con mayor actividad y correlacionar estos resultados con el tiempo de evolución de la enfermedad así como el número de crisis epilépticas.
- Realizar la comparación del proceso funcional de la MT mediante la utilización de un grupo control libre de condiciones neuropsiquiátricas y neurofisiológicas.

## 6. MATERIAL Y MÉTODOS

### 6.1 Sujetos experimentales

Se reclutaron y analizaron a 13 pacientes con diagnóstico clínico y electroencefalográfico de ELT; de igual forma, se analizaron 11 sujetos sanos pareados por edad y género sin antecedentes de trastornos neurológicos y/o psiquiátricos (Tabla 3). Los participantes fueron seleccionados de acuerdo con los siguientes criterios:

#### **Criterios de Inclusión**

- Edad entre 18 y 65 años.
- Género indistinto.
- Lateralidad diestra.
- Paciente ambulatorio con diagnóstico clínico de ELT.
- Actualmente bajo tratamiento farmacológico con uno o más fármacos antiepilépticos.
- Escolaridad mínima de nivel secundaria.

#### **Criterios de Exclusión**

- Contraindicaciones para el estudio de resonancia magnética (presencia de prótesis metálicas, marcapasos, claustrofobia, etc.).
- Déficit cognitivo incapacitante (IQ < 71, utilizando la escala *Weschler Adult Intelligence Scale IV* (WAIS IV)).
- Comorbilidad con trastornos psiquiátricos u otros desórdenes neurológicos, incluyendo desorden de déficit de atención.
- Tratamiento farmacológico con topiramato, barbitúricos o benzodiazepinas.

#### **Criterios de Eliminación**

- Hallazgo radiológico de otras lesiones cerebrales aparte de la esclerosis medial temporal.
- Ausencia de evidencia electroencefalográfica de actividad epileptiforme interictal proveniente del lóbulo temporal.
- No completar la sesión de imagenología.

**Tabla 3.** Características demográficas y clínicas de los participantes

	Epilepsia del lóbulo temporal (n = 13)	Controles sanos (n = 11)	Valor mínimo	Valor máximo	Valor p
<b>Género</b>					
Femenino	n = 9	n = 8			
Masculino	n = 4	n = 3			
<b>Edad (media ± DE)</b>	33.15 ± 12.14	34.27 ± 11.24	17	58	0.817
<b>Edad de inicio de las crisis (media ± DE)</b>	19.46 ± 12.93		2	40	
<b>Años con epilepsia (media ± DE)</b>	13.69 ± 13.83		2	49	
<b>Frecuencia de las crisis (crisis por mes) (media ± DE)</b>	5.85 ± 8.47		1	30	

Los participantes fueron contactados y reclutados mediante diferentes colaboraciones con personal del Hospital General de México, Hospital Central de San Luis Potosí y por medio de la búsqueda por redes sociales y foros de pacientes con epilepsia en internet. Los sujetos control fueron seleccionados entre estudiantes y personal del Instituto de Neurobiología así como familiares o conocidos de los mismos. En algunos casos no se cuenta con datos acerca de la lateralidad de la epilepsia por lo que se analizaron a todos los participantes con ELT como parte del mismo grupo.

## 6.2 Evaluación Neurológica

Se realizaron evaluaciones clínicas y electroencefalográficas por parte del Especialista en Neurología Dr. Efraín Santiago, para corroborar el diagnóstico de ELT en los participantes del estudio.

### **6.3 Aspectos bioéticos**

Todos los participantes del estudio otorgaron su consentimiento informado y se contó con la aprobación del Comité de Bioética del Instituto de Neurobiología, UNAM.

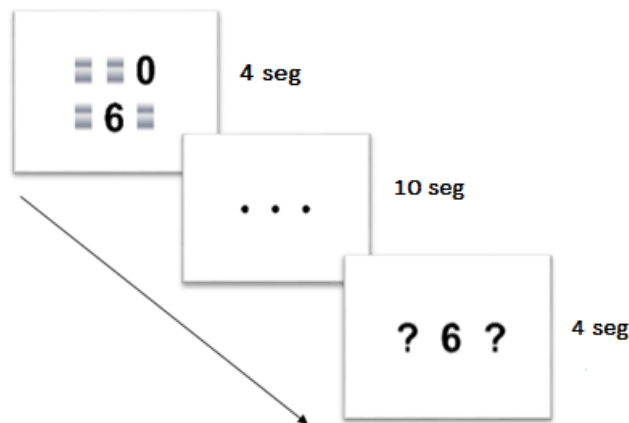
### **6.3 Evaluación Neurorradiológica estructural y funcional**

Las imágenes del estudio se obtuvieron utilizando un resonador Philips Achieva TX de 3.0 T (*Philips Healthcare, Netherlands*) en la Unidad de Resonancia Magnética de la UNAM, Campus Juriquilla. Las imágenes estructurales de alta resolución (1 X 1 X 1 mm<sup>3</sup>) para evidenciar la EMT en los participantes fueron utilizadas para sobreponer los resultados de los análisis funcionales. Para el análisis funcional de la MT se utilizó un paradigma conocido como tarea de Sternberg. Las imágenes funcionales fueron obtenidas utilizando imágenes con contraste tipo T2\* con un tiempo de repetición (TR) de 2000 milisegundos y un tiempo de eco (TE) de 30 milisegundos (ms). La resolución espacial fue de 2 X 2 X 3 mm<sup>3</sup>.

### **6.4 Diseño y presentación del paradigma**

La prueba fue proyectada al participante dentro del resonador mediante un sistema de espejos y una pantalla compatible con el resonador. El paradigma fue desarrollado con el *software e-Prime* ver. 1.0 (*Psychology Software Tools, Inc., Sharpsburg, Pennsylvania, U.S.A.*). La tarea se basó en un diseño por bloques con 3 diferentes eventos de interés los cuales fueron nombrados “codificación”, “retención” y “evocación”; en cada uno de los bloques de estímulos hubo 3 pantallas diferentes: en la primera se realizó la presentación de una diapositiva que mostró de 3 a 6 dígitos pseudo-aleatorizados durante 4 segundos seguido de una pantalla de fijación durante la cual el participante contó con 10 segundos para retener el estímulo, es decir, los números previamente presentados; finalmente una tercera pantalla presentó una diapositiva donde el participante por medio de un sistema de gatillos *ResponseGrip* conectado a un *SyncBox* fuera del resonador (*NordicNeuroLab, Bergen, Norway*) respondió con el dedo índice derecho o izquierdo si el dígito mostrado estaba contenido en la serie de números que se presentaron en la primera pantalla. La

dificultad varió de acuerdo a la cantidad de dígitos presentados, siendo la pantalla con 6 dígitos la de mayor dificultad. La pantalla de respuesta tuvo una duración de 4 segundos, al término hubo una segunda pausa de 10 segundos y se repitió el bloque un total de 12 veces para una duración de la prueba de aproximadamente 6 minutos. (Figura 6).



**Figura 6.** Diseño del paradigma

### 6.5 Análisis de las imágenes funcionales

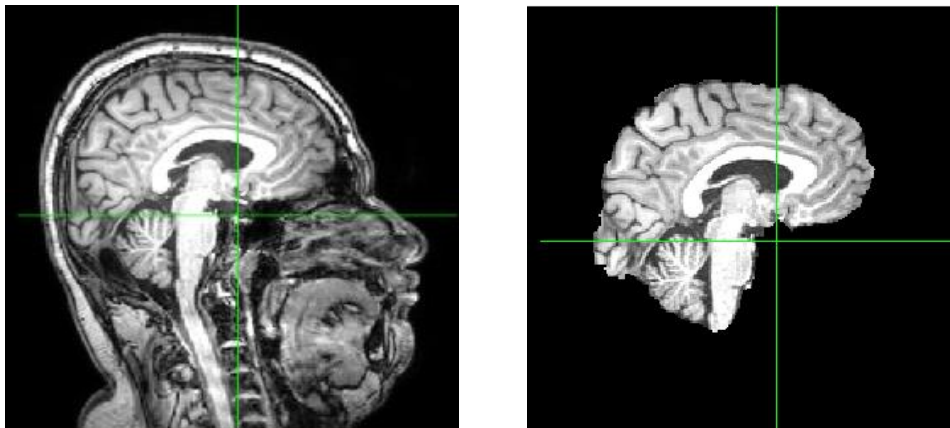
El análisis de las imágenes funcionales se realizó con el programa FSL v.4.0 (*FMRIB, Oxford, UK*) utilizando la herramienta FEAT (*FMRI Expert Analysis Tool*) v.5.98.

Para el pre-procesado de las imágenes se utilizó la herramienta BET (*Brain Extraction Tool*) en las imágenes estructurales de alta resolución pesadas a T1 con la finalidad de adaptar las imágenes funcionales y posteriormente a un espacio estándar obtenido del atlas MNI152, a ésta proceso se le denomina normalización. Se aplicó un suavizado espacial de 7 mm. para mejorar la relación señal-ruido. El análisis contempló la corrección de movimiento mediante la función MCFLIRT integrada en el software FSL (Figuras 7 y 8).

El análisis de los datos se realizó en dos fases: la primera fase o primer nivel de análisis constó en el análisis individual de los datos obtenidos en cada uno de los participantes, el proceso otorga datos tales como los valores de señal BOLD a lo largo de la presentación del paradigma así como mapas estadísticos que señalaron la correspondencia de aquellos voxeles que de acuerdo a su señal BOLD coincidieron con el modelo lineal general establecido (Figura 9).

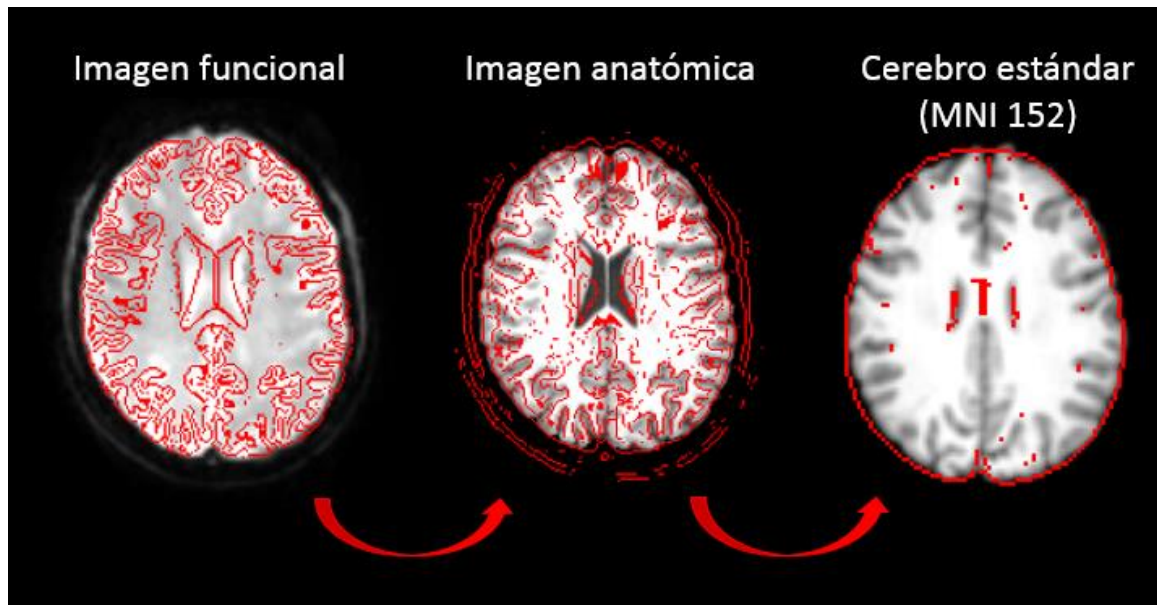
La segunda fase de análisis también llamada de alto nivel realiza el promedio de activación de todos los sujetos localizados en un grupo y de acuerdo a las condiciones establecidas en el modelo lineal general; este análisis tiene la finalidad de identificar el promedio de activación así como la realización de contrastes entre los grupos de estudio y las diferentes condiciones de la tarea realizada (Figura 10).

El diseño de la matriz para análisis de los eventos de codificación, retención y evocación así como los diferentes contrastes entre los eventos se muestra en la figura 11.

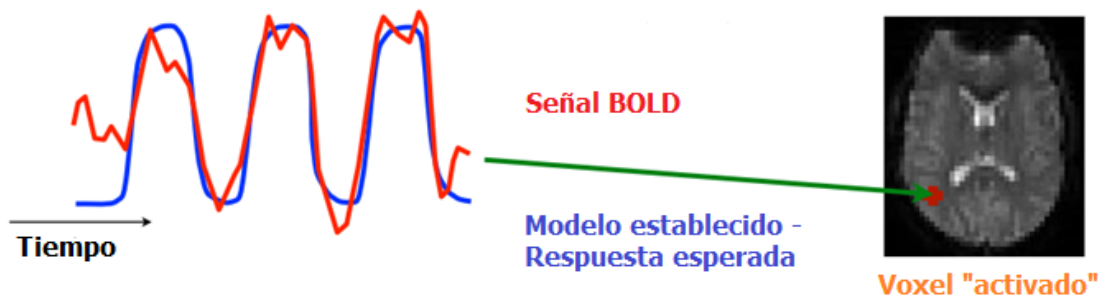


**Figura 7.** Proceso de extracción de cerebro mediante BET

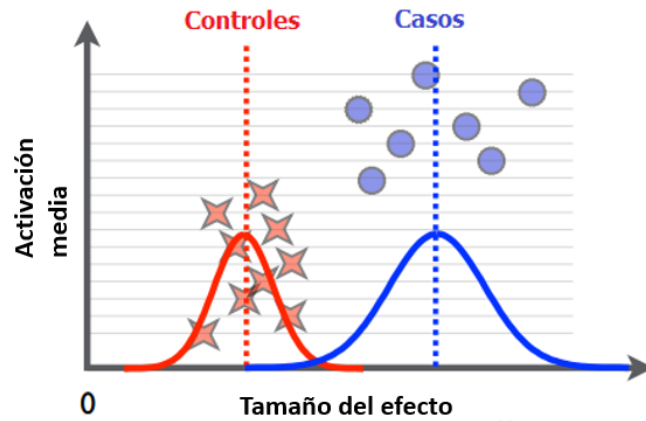
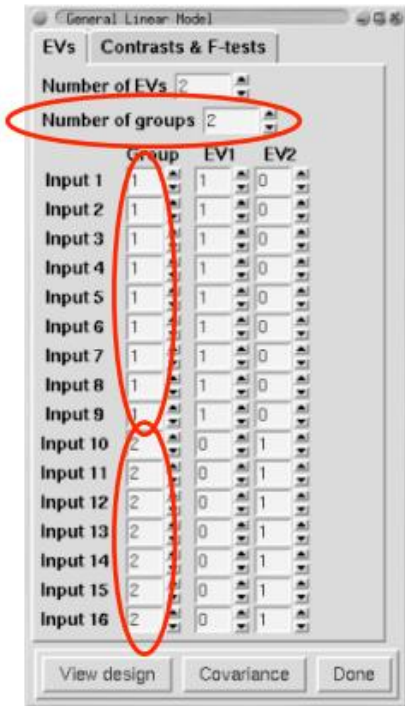




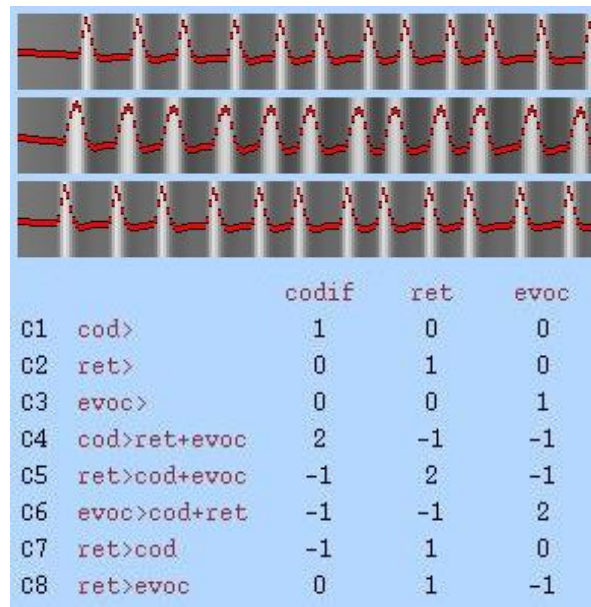
**Figura 8.** Proceso de normalización espacial



**Figura 9.** Principio de la Resonancia Magnética Funcional. Tomado y modificado de *FSL Course, FMRIB, Oxford, UK (2012)*.



**Figura 10.** Análisis de grupos. Tomado y modificado de *FSL Course, FMRIB, Oxford, UK (2012)*.



**Figura 11.** Diseño de la matriz de análisis de los eventos de codificación (*codif*), retención (*ret*) y evocación (*evoc*). El diseño representa el análisis de los datos obtenidos mediante el Modelo Lineal General durante cada uno de los bloques de estimulación.

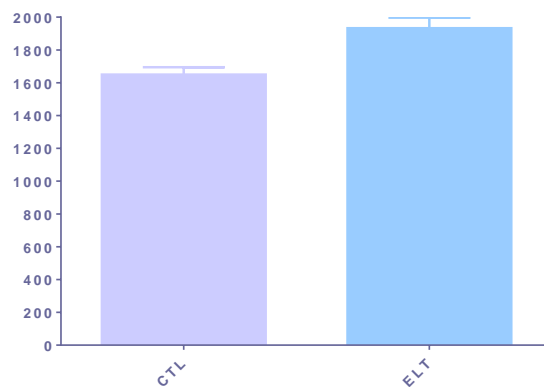
## 7. RESULTADOS

### 7.1 Resultados conductuales

Se realizó un análisis estadístico del desempeño en la prueba de Sternberg de todos los participantes evaluando los tiempos de reacción (RT) al ejecutar la tarea. Los datos fueron analizados mediante prueba de Mann-Whitney (\*p = 0.01) comparando los RT del grupo de ELT (n = 136) y del grupo de controles (n = 130). No se consideraron los eventos en los cuales los participantes no contestaron o se excedieron del tiempo permitido para responder (Tabla 4 y Figura 12). No existió una diferencia significativa en el porcentaje de precisión. Se excluyó un participante con ELT por falta de datos debido a un error en la sincronización del resonador con la *SyncBox*.

Status	n	Media y EEM (ms)	Int. Confianza 95% Inf.	Int. Confianza 95% sup.	U Mann-Whitney	Valor p	% de precisión respuesta
Control	11	1649±45.62	1559	1805	7332	0.0163	93.94
ELT	12	1932±64.47	1740	2060			88.88

**Tabla 4.** Resultado de la prueba Mann-Whitney comparando los tiempos de reacción de los grupos Control y ELT. Realizado con GraphPad Prism ver. 6.

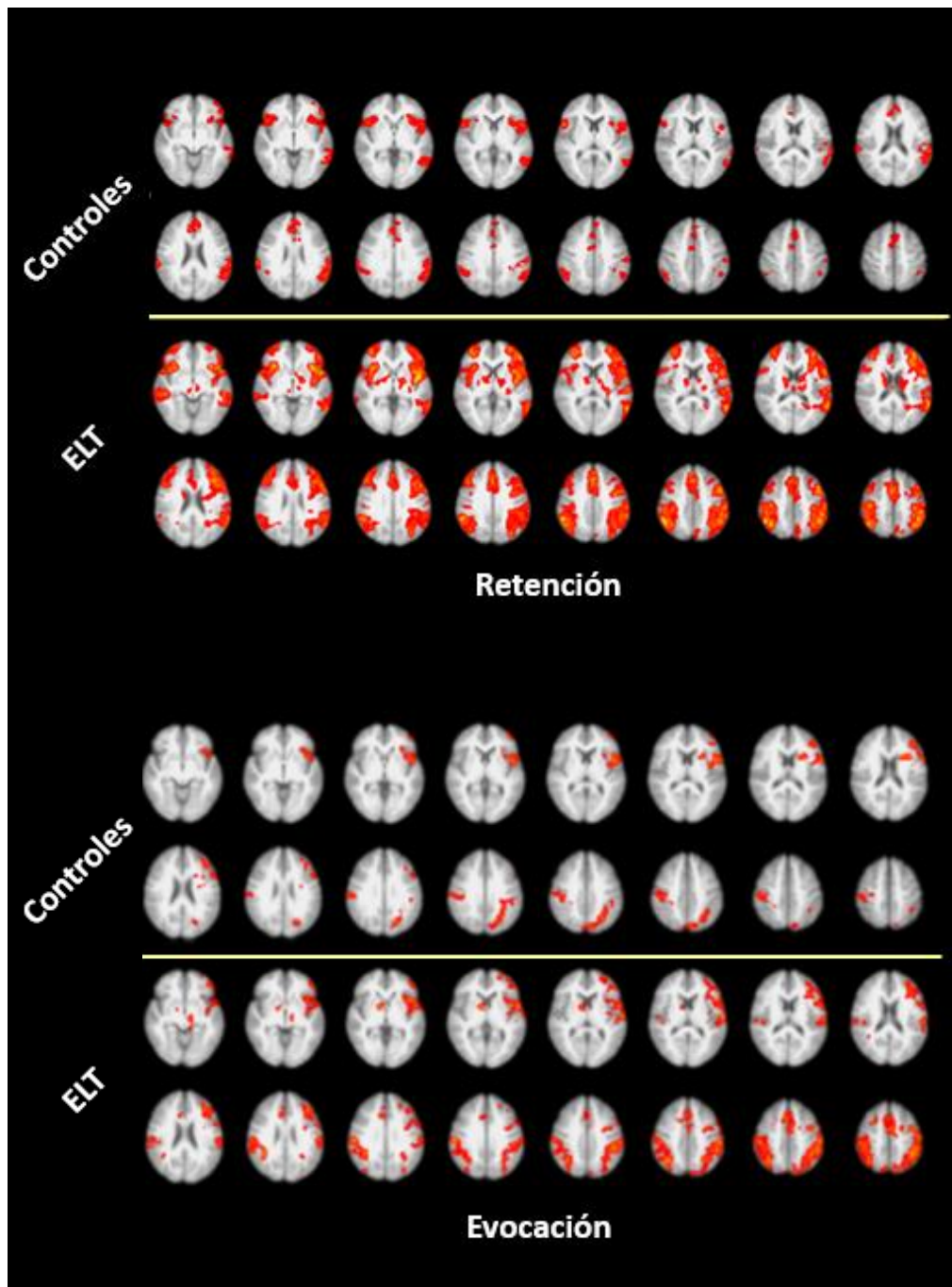


**Figura 12.** Comparación de medias y error estándar de la media en los tiempos de reacción en los grupos Control y ELT. Realizado con GraphPad Prism ver. 6.

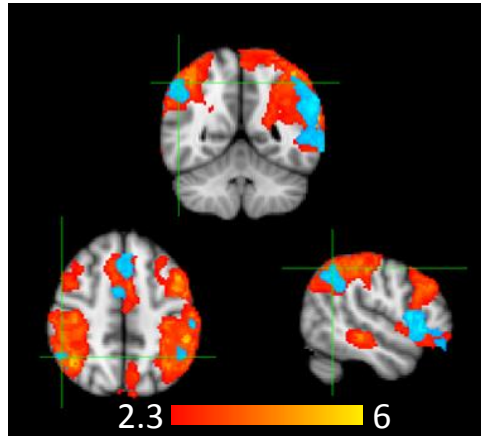
## 7.2 Hallazgos en las pruebas de imagen funcional

Los resultados de las pruebas de imagen funcional muestran diferencias entre los grupos de estudio (ELT y controles) durante el proceso de retención, se evidenció una mayor extensión de activación en los sujetos con ELT. Los mapas estadísticos paramétricos fueron umbralizados de acuerdo a la teoría de campos aleatorios (corrección por clusters) para minimizar los errores estadísticos tipo I, introducidos por las comparaciones múltiples (Worsley, 2001), utilizando un valor  $Z = > 2.3$ ,  $p = 0.05$ . El análisis mostró la presencia de 5 clusters de activación principales en el grupo de controles así como 3 clusters de activación en el grupo de ELT. Las regiones involucradas fueron principalmente estructuras de los lóbulos frontales y parietales (Tablas 5 y 6; figuras 13 y 14).

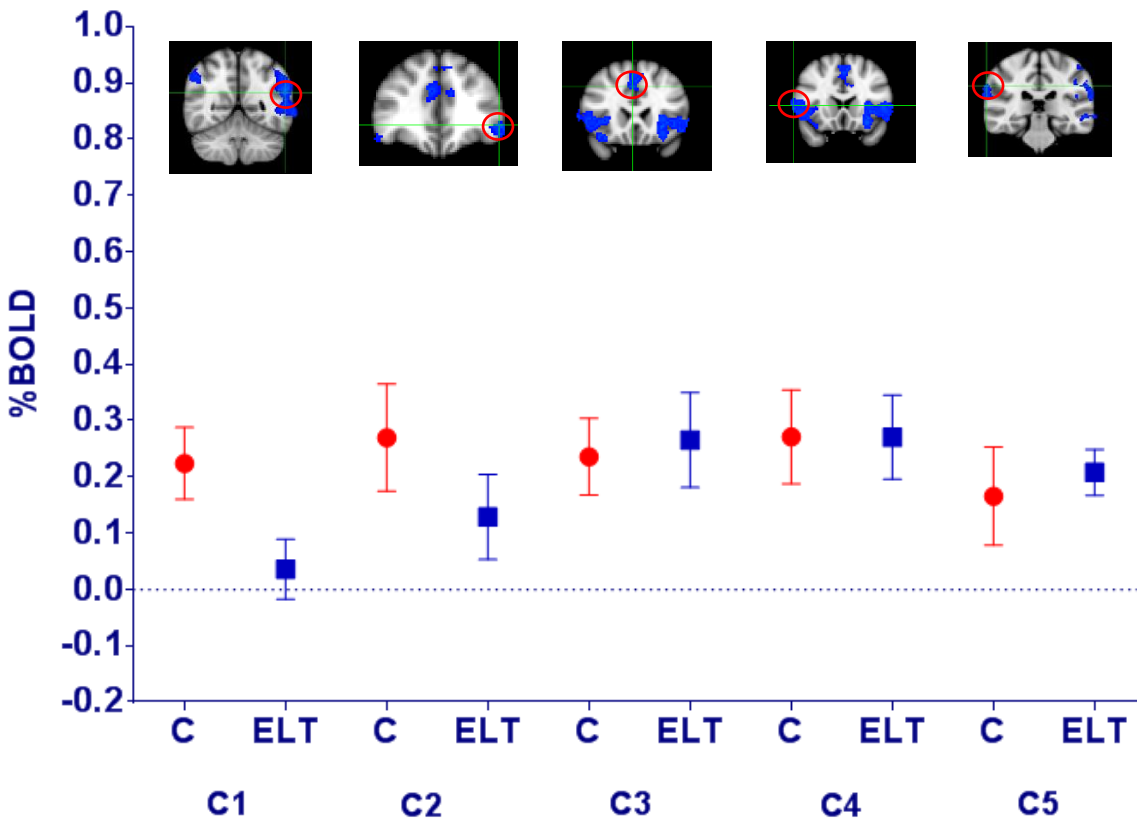
Por otro lado, se evaluaron los cambios en el porcentaje de la señal BOLD en las regiones que presentaron los voxels de mayor activación en cada uno de los participantes evidenciando un aumento gradual en la señal BOLD conforme avanza la tarea (Figuras 15 y 16). Se buscó la correlación entre estas variaciones en la señal BOLD, el tiempo de evolución de la ELT y el número de crisis al mes, sin embargo, el análisis no mostró correlaciones significativas entre dichas variables (Tabla 7). Al buscar correlaciones entre los datos de los pacientes utilizando las coordenadas de los clusters en los controles fue posible hallar correlaciones positivas con respecto a la edad del paciente al momento del estudio y correlaciones negativas que involucran el número de crisis y la edad de inicio de las crisis (Tabla 8 y figura 17). Se realizó una validación cruzada *leave-one-out* de 13 ensayos con la finalidad de corroborar si algún caso en particular afectaba la media grupal; el resultado fue negativo.



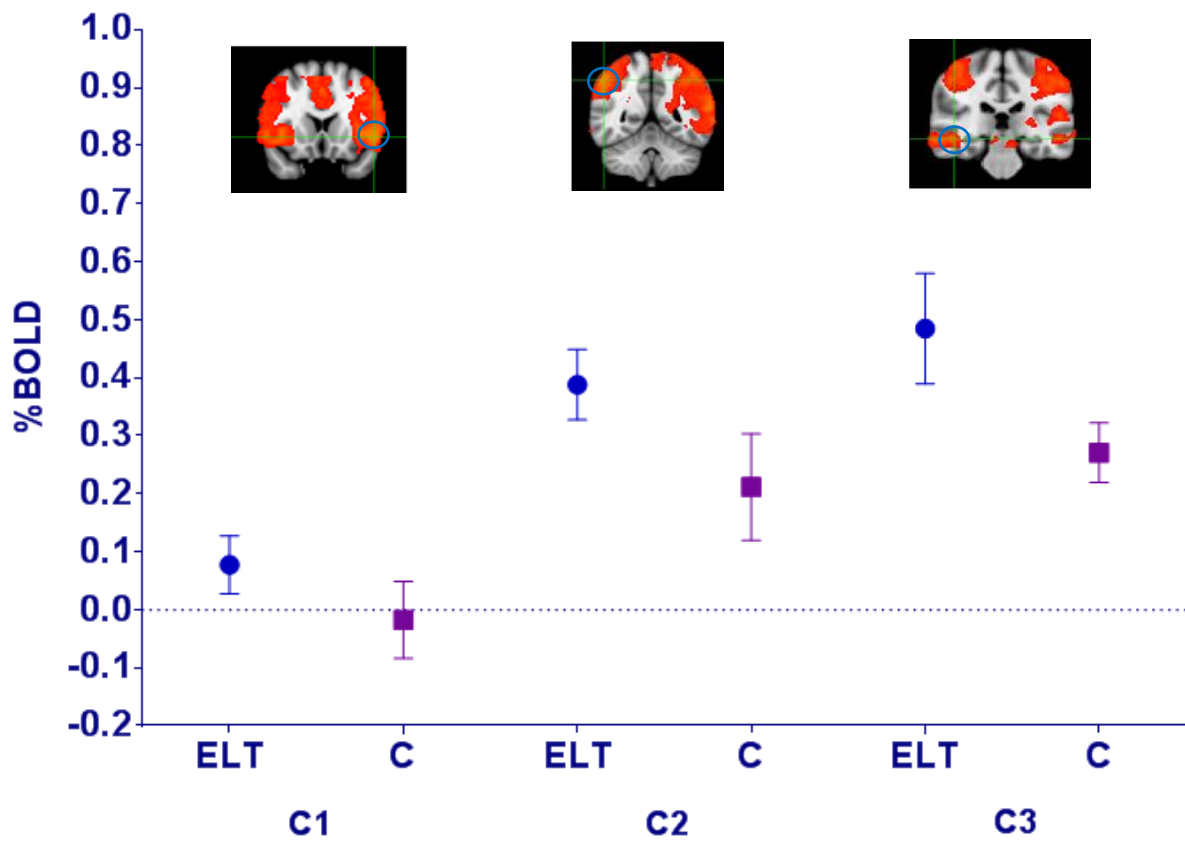
**Figura 13.** Vistas axiales de la activación cerebral de los grupos estudiados durante el proceso de retención y evocación (Controles  $n = 11$ , ELT  $n = 13$ ). Resultados funcionales colocados sobre atlas cerebral standard del MNI 152. Mapa estadístico corregido por cluster.  $Z = 2.3$ ,  $p = 0.05$ .



**Figura 14.** Vistas coronal, axial y sagital de la activación cerebral en participantes con ELT ( $n = 13$ ) durante el proceso de retención. En escalas de azul se encuentran las activaciones del grupo de controles. Mapa estadístico corregido por cluster.  $Z = 2.3$ ,  $p = 0.05$ .



**Figura 15.** Porcentaje de cambio en la señal BOLD de cada uno de los clusters del grupo de controles durante la fase de retención. En color azul se muestra el % BOLD de los pacientes en las mismas coordenadas.



**Figura 16.** Porcentaje de cambio en la señal BOLD de cada uno de los clusters del grupo de pacientes (ELT) durante la fase de retención. En color morado se muestra el % BOLD de los controles en las mismas coordenadas.

Cluster	Voxeles	p	Z max	x	y	z	% BOLD	% BOLD en pacientes (mismas coordenadas)	Valor p	Región
5	3115	1.79 <sup>-7</sup>	3.68	-56	-54	22	0.17	0.20	0.66	Giro Supramarginal Izq. (BA 40)
4	2199	1.06 <sup>-5</sup>	3.82	-50	38	-4	0.27	0.27	0.99	Giro Frontal Medio Izq. (BA 47)
3	1615	0.0001	3.45	4	22	38	0.24	0.26	0.78	Giro cingulado (BA 32)
2	1305	0.0009	3.61	62	18	6	0.27	0.12	0.25	Giro Frontal Inferior Der. (BA 45)
1	904	0.0092	4.02	68	-30	32	0.22	0.03	*0.03	Lóbulo Parietal Inferior Der. (BA 40)

**Tabla 5.** Información de los clusters con mayor actividad en el grupo de controles durante la fase de retención (n = 11). Las coordenadas se expresan en mm. de acuerdo al atlas MNI 152 (Montreal Neurological Institute).

Cluster	Voxeles	p	Z max	x	y	z	% BOLD	% BOLD en controles (mismas coordenadas)	Valor p	Región
3	24754	6.39 <sup>-31</sup>	4.3	-50	16	-4	0.48	0.27	0.06	Giro Frontal Inferior Izq. (BA 47)
2	16989	7.18 <sup>-24</sup>	4.3	52	-50	46	0.38	0.21	0.12	Lóbulo Parietal Inferior Der. (BA 40)
1	1291	0.0013	3.84	48	-28	10	0.07	-0.01	0.26	Giro Parietal Transverso Der. (BA 41)

**Tabla 6.** Información de los clusters con mayor actividad en el grupo de ELT (n = 13). Las coordenadas se expresan en mm de acuerdo al atlas MNI 152 (Montreal Neurological Institute).

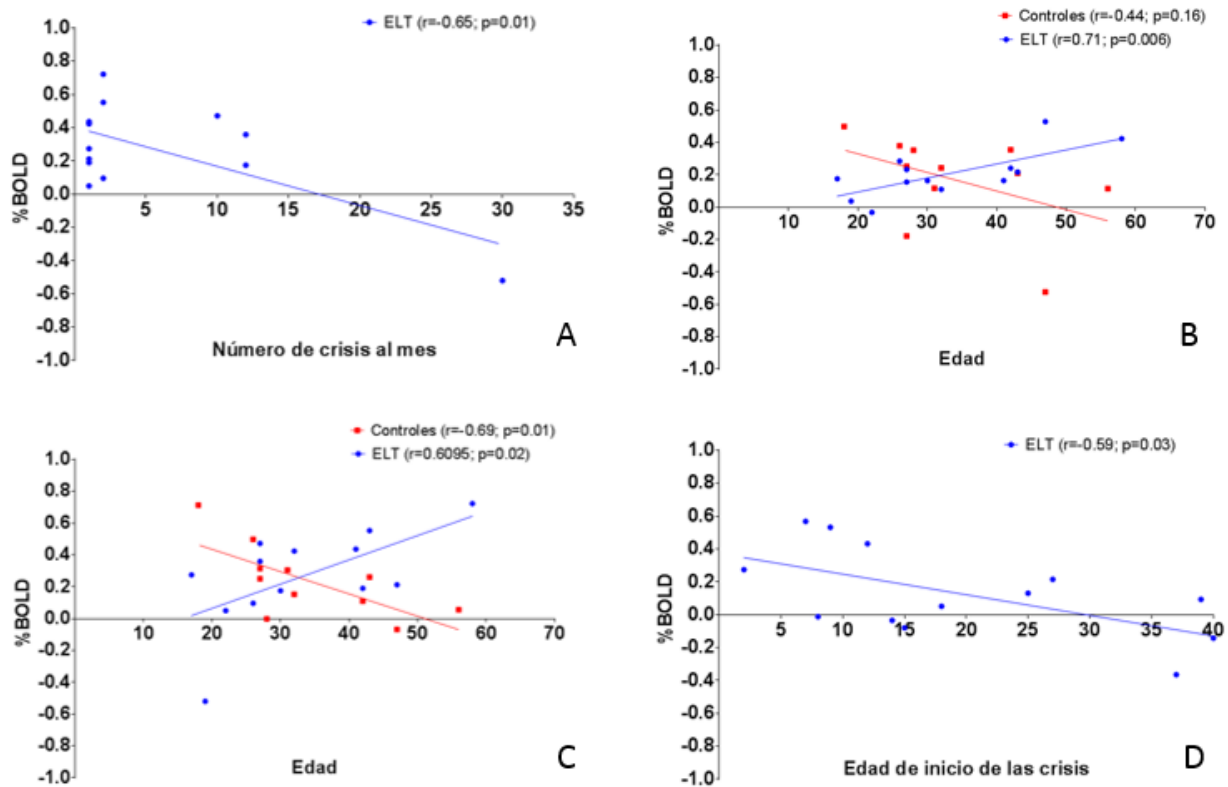


Región	Número de Crisis	Tiempo de Evolución	Edad	Edad de inicio de las crisis
Giro Frontal Inferior Izq. (BA 47)	.011; p = 0.972	.108; p = 0.727	.068; p = .826;	-.051; p = 0.868
Lóbulo Parietal Inferior Der. (BA 40)	-.372; p = 0.211	.289; p = 0.339	.069; p = .822	-.244; p = 0.422
Giro Frontal Inferior Izq. (BA 47)	.429; p = 0.143	.092; p = 0.766	-.168; p = .582	-.256; p = 0.399

**Tabla 7.** Correlaciones entre la variación de la señal BOLD de los clusters con mayor activación, tiempo de evolución de la ELT y número de crisis; los resultados se muestran utilizando índice de correlación de Pearson.

Región	Número de Crisis	Tiempo de Evolución	Edad	Edad de inicio de las crisis
Lóbulo Parietal Inferior Der. (BA 40)	-0.492; p = 0.08	-0.018; p = 0.95	0.025; p = 0.96	0.042; p = 0.89
Giro Frontal Inferior Der. (BA 45)	0.520; p = 0.06	0.512; p = 0.07	-0.051; p = 0.86	*-0.596; p = 0.03
Giro cingulado (BA 32)	*-0.656; p = 0.01	0.275; p = 0.36	*0.609; p = 0.02	0.277; p = 0.35
Giro Frontal Medio Izq. (BA 47)	0.415; p = 0.15	0.224; p = 0.46	0.154; p = 0.61	-0.094; p = 0.75
Giro Supramarginal Izq. (BA 40)	-0.366; p = 0.21	0.473; p = 0.10	*0.713; p = 0.006	0.163; p = 0.59

**Tabla 8.** Correlaciones entre la variación de la señal BOLD del grupo de ELT utilizando las coordenadas de los clusters identificados en pacientes; los resultados se muestran utilizando índice de correlación de Pearson.



**Figura 17.** Diagramas de dispersión del análisis entre la variación de la señal BOLD del grupo de ELT utilizando las coordenadas de los clusters identificados en pacientes. **A:** porcentaje de cambio BOLD giro cingulado (BA 32) vs. número de crisis. **B:** porcentaje de cambio BOLD giro cingulado (BA 32) vs. edad. **C:** porcentaje de cambio BOLD giro supramarginal izq. (BA 40) vs edad. **D:** porcentaje de cambio BOLD giro frontal inferior der. (BA 45) vs. edad de inicio de las crisis.

## DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados obtenidos, como primer punto es interesante resaltar la presencia de activación de estructuras cerebrales señaladas previamente como participantes en el proceso de la memoria de trabajo de tipo verbal ya que fue posible evidenciar la presencia de una red de activación predominantemente fronto-parietal.

Antes que nada, es importante recordar el modelo de memoria de trabajo desarrollado por Baddeley (2000) el cual divide ese proceso en 3 componentes principales, uno de ellos, el llamado loop fonológico o bucle articulatorio es el elemento involucrado en el almacenamiento breve de información verbal adquirida ya sea por medio de palabras, sonidos o frases.

Se ha observado que este componente consta de 1-2 segundos de almacenamiento pasivo de algún tipo de contenido fonológico seguido de un proceso secundario de “re-escucha” activa que retiene dicha información más allá de los 2 segundos de la primera fase (Marvel y Desmond, 2012). Al primer subcomponente se le ha denominado almacén fonológico mientras que el segundo se le conoce como subcomponente de re-escucha articulatoria (Buschbaum, 2013).

La tarea de Sternberg busca evaluar la capacidad de la memoria de trabajo verbal mediante el reconocimiento de objetos (letras, números, etc.) utilizando un periodo de retraso durante el cual se pone en marcha el proceso de retención o mantenimiento de la información presentada. Es justo la fase de mantenimiento en la que se ejecutan los procesos de re-escucha fonológica (Sternberg, 1965).

Diversos estudios de neuroimagen en los que se evaluó la memoria de trabajo verbal han localizado la región responsable del loop fonológico en el hemisferio cerebral izquierdo particularmente en el lóbulo parietal izquierdo (Salmon, 1996). Paulesu (1993) logró identificar mediante estudios de PET, las áreas involucradas con los subsistemas del loop fonológico: como región responsable del almacén fonológico está el giro supramarginal izquierdo (BA 40, parte del área de Wernicke) mientras que el área de Broca ubicada en el giro frontal inferior (BA 44, 45 y 47) se encarga del proceso de re-escucha articulatoria.

Teniendo en cuenta la información anterior, los resultados obtenidos son consistentes al mostrar activación del giro supramarginal izquierdo (BA 40) así como estructuras del área de Broca tales como el giro frontal inferior izquierdo y giro frontal medio izquierdo (BA 47) en ambos grupos de estudio.

El grupo de controles de igual manera mostró la activación adicional de 3 clusters ubicados en el giro cingulado (BA 32), giro frontal inferior derecho (BA 45) y en el lóbulo parietal inferior derecho (BA 40). Con las coordenadas de éste último cluster fue posible identificar una diferencia significativa con respecto a un menor porcentaje de cambio BOLD dentro del grupo de pacientes.

Para explicar el fenómeno de la activación bilateral encontrada podemos referirnos a los resultados de estudios previos con respecto al loop fonológico que describen una gran red de actividad que incluye respuesta bilateral del área motora suplementaria, área de Broca, así como la corteza frontal inferior (Logie, 2003).

Con respecto a la activación encontrada en el grupo de pacientes con ELT llama la atención la activación de la región correspondiente al lóbulo parietal inferior y giro parietal transverso ambas ubicadas en el hemisferio derecho (BA 40 y 41).

Si bien, la mayoría de las ocasiones el centro del lenguaje se ubica en el hemisferio izquierdo, no hay que dejar de lado que la lateralización del lenguaje no es una regla general ya que el hemisferio derecho puede llevar a cabo el procesamiento del lenguaje en un pequeño porcentaje de las personas, además de que existen individuos que no muestran dominancia de alguna de estas regiones cerebrales (Szaflarski et al., 2002).

Tal vez el resultado más interesante del trabajo sea el hecho de que la hipótesis inicial del trabajo no haya sido constatada. Los pacientes con ELT mostraron una mayor extensión de activación que los controles en las regiones encargadas de la MT verbal. El resultado obtenido parece indicar que no hay diferencias significativas entre los grupos, es decir, no hay regiones cerebrales que activen preferencialmente aquellos participantes con la enfermedad. Este dato contrasta con los trabajos reportados por Stretton (2012) y Vlooswijk (2011) en los cuales encontraron una menor actividad en

pacientes con epilepsia al realizar tareas de memoria de trabajo espacial y verbal respectivamente.

Los resultados en el porcentaje de cambio de la señal BOLD indican una mayor participación de las áreas cerebrales involucradas en la MT verbal de los participantes con ELT. El tema de plasticidad cerebral inducida por las crisis epilépticas ha sido poco estudiado al igual que su relación con el deterioro en las capacidades cognitivas de los pacientes.

Un dato interesante es la posibilidad de una reorganización funcional secundaria al daño crónico que ejercen las crisis *per se*. Eliassen (2008) encontró diferencias entre un grupo control y un grupo con pacientes epilépticos resistentes al tratamiento a los cuales se les evaluó mediante una tarea de reconocimiento de palabras, este último grupo mostró una mayor activación en respuesta a la tarea mencionada. Se sugirió que las diferencias encontradas pudieran representar estrategias de compensación ejercidas por reorganización cortical como respuesta a un insulto crónico (en este caso, las crisis epilépticas). Esta compensación funcional permitiría un desempeño adecuado de la tarea realizada.

Por otro lado, el desempeño mostrado en las tareas de memoria de trabajo dentro del resonador concuerda con el trabajo de Vlooswijk (2011), donde encontró diferencias entre el tiempo de reacción en pacientes con epilepsia y controles realizando una tarea de Sternberg, en tal estudio, los pacientes con epilepsia mostraron una mayor latencia en la respuesta.

El hecho de no encontrar correlatos neurales directamente en el lóbulo temporal en el cual tienen su origen las crisis puede ser explicado con base en la hipótesis de desactivación hipocampal al realizar tareas que involucran la memoria de trabajo.

Se han encontrado correlaciones positivas entre el nivel de carga de la memoria de trabajo y la desactivación progresiva del hipocampo mediante técnicas de fMRI (Astur y Constable, 2004; Stretton et al., 2012; Cousijn et al., 2012).

Una explicación plausible acerca de la contribución del lóbulo temporal en los procesos de memoria de trabajo a nivel frontal se ha documentado por medio del trabajo de Campo (2013) que sugiere un daño en la red temporo-frontal secundario a la epilepsia, la cual induce cambios locales y remotos de la organización dinámica en la red encargada de la memoria de trabajo verbal.

Fueron localizadas algunas correlaciones positivas que involucran el porcentaje de cambio de la señal BOLD en el grupo de pacientes utilizando las coordenadas de los clusters de activación de los controles; dicha variación fue contrastada con la edad de los pacientes al momento del estudio. Por otro lado, se hallaron correlaciones negativas en las que intervienen el número de crisis por mes y la edad de inicio de las crisis.

La evidencia que apoya los datos obtenidos es variada, por ejemplo, Bernasconi (2004) encontró una reducción en la sustancia gris correspondiente al giro del cíngulo en los participantes con ELT. Con respecto a éste hallazgo, hizo la referencia acerca del conocimiento que se tiene de que las descargas que originan las crisis se propagan principalmente a áreas prefrontales y el cíngulo.

En otro estudio, Bonilha (2007) reporta reducción de sustancia gris en estructuras frontales y límbicas entre las que se encuentra el giro del cíngulo, además de su relación con un bajo desempeño en tareas de memoria en aquellos participantes con ELT.

Se ha postulado que el daño neuronal al propagarse a diferentes áreas termina por afectar las fibras de sustancia blanca, una muestra de ello es un estudio de Wilde (2011) realizado en pacientes con daño cerebral por trauma, encontrando una fracción de anisotropía disminuida en la región del cíngulo, que se correlacionaba con bajo desempeño en tareas de memoria de trabajo.

Con base en lo anterior, Stretton (2013) describió cambios en las regiones adyacentes a la sustancia gris de aquellas áreas pertenecientes a la red fronto-parietal de la MT, donde fue posible identificar cambios en las regiones del cíngulo y lóbulo parietal

izquierdo en pacientes con ELT, dichos cambios podrían verse involucrados con el desempeño en tareas de memoria de trabajo.

Keller (2008, 2009) mostró la posibilidad de que la existencia de cambios en el volumen de la corteza prefrontal, cingulada, temporal o parietal puedan estar relacionados con la disfunción de tipo ejecutiva en pacientes con ELT. Algunos de estos cambios pueden ser evidentes en la falta de simetría volumétrica de algunas regiones. Por ejemplo, reportó cambios volumétricos con relación a la localización del foco epileptógeno, en el caso del giro del cíngulo halló reducciones ipsilaterales del 41% y contralaterales del 35%.

Con relación a la participación del giro supramarginal, Lee (2006), al evaluar a pacientes con ELT candidatos a cirugía, describió mayor actividad en el giro temporal medio y superior así como en el giro supramarginal al realizar una tarea auditiva de reconocimiento de palabras mediante magnetoencefalografía.

Winston (2013) refiere la importancia del fascículo longitudinal superior el cual está directamente involucrado en la conexión de las cortezas frontales y parietales, específicamente entre la corteza del giro frontal medial y dorsolateral y el giro supramarginal del lóbulo parietal inferior. Cualquier proceso que afecte la conexión entre estas regiones tendrá eco en los mecanismos que están involucrados en la memoria de trabajo y por consiguiente un menor desempeño al realizar tareas en las que participe la misma.

La evidencia anterior refleja el involucramiento de las regiones descritas en nuestras correlaciones, que podrían sugerir que a mayor edad, aquellos pacientes con ELT ponen en marcha mecanismos compensatorios cerebrales con la finalidad de ejecutar tareas de memoria de trabajo con la misma eficiencia que aquellos que no padecen la enfermedad; es probable que entre mayor tiempo de evolución y menor control de la enfermedad exista un daño considerable de las estructuras involucradas, y por tanto, dichos mecanismos de compensación no sean suficientes para sostener las demandas de la tarea o procesos de MT, sin embargo, se necesitan más datos que aporten mayor solidez y permitan verificar dichos hallazgos.

## 8.1 Limitaciones

Durante el desarrollo de este trabajo podemos mencionar algunos aspectos que explicarían los resultados obtenidos. En primer lugar, el tamaño de la muestra es un detalle que en gran parte de las investigaciones suele determinar la presencia de resultados ambiguos o no concluyentes. En lo que concierne a este trabajo, si bien el tamaño de nuestra muestra no es nada despreciable, aumentando este número se podrían conseguir resultados más concretos y claros, sin embargo, la situación particular de trabajar con sujetos de características específicas hace que la búsqueda de los mismos sea complicada aunado a la falta de contacto con personal de diferentes instituciones de salud que proporcionan atención a pacientes con epilepsia.

Por otro lado, la falta de datos acerca de la lateralidad de la epilepsia en los participantes no nos permite hacer una descripción precisa del fenómeno de activación encontrado, ya que es posible que exista una diferencia de activación de acuerdo al hemisferio afectado; en el caso de aquellos pacientes con ELT izquierda es probable encontrar una mayor afectación en el proceso de retención lo cual pudiera reflejarse en la activación funcional.



## 8. CONCLUSIONES

- No se comprobó la hipótesis inicial, el porcentaje de cambio de la señal BOLD no se ve afectado por el tiempo de evolución de la enfermedad. De igual forma, tampoco es inversamente proporcional al número de crisis que presentan los pacientes.
- Hay diferencias significativas en el desempeño de la tarea de Sternberg entre ambos grupos de estudio.
- Existe una red fronto-parietal que se encarga del proceso de la memoria de trabajo.
- Es posible que los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal realicen procesos de compensación funcional secundarios al daño crónico que ejercen las crisis epilépticas con la finalidad de realizar tareas cognitivas que involucran la memoria de trabajo.

## REFERENCIAS

- Al Sufiani, F., Ang, L.C. (2012). Neuropathology of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy research and treatment*. 2012:624519.
- Astur, R.S., Constable, R.T. (2004). Hippocampal dampening during a relational memory task. *Behav. Neurosci.* 118, 667–75.
- Awh, E, et al. (1996). Dissociation of storage and rehearsal in verbal working memory. *Psychol Sci.*; 7: 25–31.
- Axmacher, N., et al. (2007). Sustained neural activity patterns during working memory in the human medial temporal lobe. *J. Neurosci.* 27, 7807–16.
- Axmacher, N., et al. (2008). Interactions between medial temporal lobe, prefrontal cortex, and inferior temporal regions during visual working memory: a combined intracranial EEG and functional magnetic resonance imaging study. *J. Neurosci.* 28, 7304–12.
- Baddeley, A.D. (1979). The concept of working memory: a view of its current state and probable future development. *Cognition*, 10(1-3), 17–23.
- Baddeley, A.D. (2000). The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4, 417–423.
- Baker, G.A. (1997). Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia* 1997; 38: 353–62.
- Berg, A.T., et al. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology 2005–2009, *Epilepsia*, 51(4):676–685.
- Bernasconi, N., et al. (2004). Whole-brain voxel-based statistical analysis of gray matter and white matter in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 23, 717–23.
- Black, L.C., et al. (2010). The effect of seizures on working memory and executive functioning performance. *Epilepsy Behav.*;17, 412—419.
- Bonelli, S.B., et al. (2010). Imaging memory in temporal lobe epilepsy: predicting the effects of temporal lobe resection. *Brain*; 133: 1186–99.
- Bonilha, L., et al. (2007) Extrahippocampal gray matter atrophy and memory impairment in patients with medial temporal lobe epilepsy. *Hum. Brain. Mapp.*, 28(12):1376–90.
- Buchsbaum, B.R. (2013). The role of consciousness in the phonological loop: hidden in plain sight. *Front. Psychol.* 4, 496.

- Campo, P., et al. (2009). Modulation of medial temporal lobe activity in epilepsy patients with hippocampal sclerosis during verbal working memory. *J. Int. Neuropsychol. Soc.*; 15, 536—546.
- Campo, P. et al. (2013). Network reconfiguration and working memory impairment in mesial temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 72, 48–54.
- Cascino, G.D. (2004). Surgical treatment for epilepsy. *Epilepsy research*. 60(2-3):179–86.
- Cashdollar, N., et al. (2009), Hippocampus-dependent and independent theta-networks of active maintenance. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*; 106, 20493—20498.
- Cheung, M.C., et al. (2006). Effects of illness duration on memory processing of patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*; 47: 1320–28.
- Cousijn, H., et al. (2012). Phasic deactivation of the medial temporal lobe enables working memory processing under stress. *Neuroimage* 59, 1161–7.
- Di Salle, F., et al. (1999). Exploring brain function with magnetic resonance imaging. *Eur. J. Radiol.* 30, 84–94.
- Dupont, S., et al. (2002). Bilateral hemispheric alteration of memory processes in right medial temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 73: 478–85.
- Dupont, S., et al. (2000). Episodic memory in left temporal lobe epilepsy: a functional MRI study. *Brain*; 123: 1722–32.
- Duzel, E., et al. (1996). Verbal working memory components can be selectively influenced by transcranial magnetic stimulation in patients with left temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*; 34, 775—783.
- Elger, C.E., et al. (2004). Chronic epilepsy and cognition, *The Lancet Neurology*, Volume 3, Issue 11, November, 663-672.
- Eliassen, J.C., et al. (2008). Compensatory brain activation for recognition memory in patients with medication-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav.* 13, 463–9.
- Etchepareborda, M.C. (2005). Memoria de trabajo en los procesos básicos del aprendizaje. *Rev Neurol*; 40(Supl 1):79–83.
- Fisher, R.S., et al. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 46:470–472.
- Gaillard, W.D., et al. (2009). Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia*. Sep. 50(9):2147–53.

- Glikmann-Johnston, Y., et al. (2008). Structural and functional correlates of unilateral mesial temporal lobe spatial memory impairment. *Brain: a journal of neurology*; Nov;131(Pt 11):3006–18.
- Glover, G.H. (2011). Overview of functional magnetic resonance imaging. *Neurosurgery clinics of North America*, 22(2), 133–9, vii.
- Hermann, B., et al. (2007). Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 13(1), 12–20.
- Hermann, B., et al. (1988). Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with complex partial seizures of temporal lobe origin. *J Clin Exp Neuropsychol*; 10:467–76.
- Jaeggi S.M., et al. (2010). The concurrent validity of the N-back task as a working memory measure, *Memory*; 18:4, 394-412.
- Keller, S.S., et al. (2008). Voxel-based morphometry of temporal lobe epilepsy: an introduction and review of the literature. *Epilepsia* 49, 741–57.
- Keller, S.S., et al. (2009). Quantitative MRI of the prefrontal cortex and executive function in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 15, 186–95.
- Keränen, T., Riekkinen, P. (1988). Severe epilepsy: Diagnostic and epidemiological aspects. *Acta Neurologica Scandinavica*, 78: 7–14.
- Kuzniecky, R.I., Knowlton R.C. (2002). Neuroimaging of epilepsy. *Seminars in neurology*, Sep;22(3):279–88.
- Lee, D, et al. (2006). Reliability of language mapping with magnetic source imaging in epilepsy surgery candidates. *Epilepsy Behav*;8:742–9.
- Linden, D.E. (2007). The working memory networks of the human brain. *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 13(3), 257–67.
- Logie, R.H., et al. (2003). Brain activation and the phonological loop : The impact of rehearsal. *Brain and cognition*, 53, 293–296.
- Marques, C.M., et al. (2007). Cognitive decline in temporal lobe epilepsy due to unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsy & behavior*, May;10(3):477–85.
- Marvel, C.L., Desmond, J.E. (2012). From storage to manipulation: How the neural correlates of verbal working memory reflect varying demands on inner speech. *Brain Lang.* 120, 42–51.
- Meltzer, J., et al. (2007). Individual differences in EEG theta and alpha dynamics during working memory correlate with fMRI responses across subjects. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, Nov;118(11):2419–36.

- Monks, P.J., et al. (2004). A functional MRI study of working memory task in euthymic bipolar disorder: evidence for task-specific dysfunction. *Bipolar disorders*; 6(6), 550–64.
- Motamedi, G., Meador, K. (2003). Epilepsy and cognition. *Epilepsy & Behavior*, Oct ;4:25–38.
- Ogawa, S., et al. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc.Natl. Acad. Sci.U. S.A.* 87, 9868–9872, 1990.
- O'Dell, C.M., et al. (2012). Understanding the basic mechanisms underlying seizures in mesial temporal lobe epilepsy and possible therapeutic targets: a review. *Journal of neuroscience research*; 90(5):913–24.
- Owen, A.M., et al. (2005). N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human brain mapping*, 25(1), 46–59.
- Paulesu, E., et al. (1993). The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature*; 362: 342–5.
- Pillai, J.J., et al. (2007). Functional Imaging in Temporal Lobe Epilepsy. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, Dec, 28(6):437–50.
- Pitkänen, A., Lukasiuk, K. (2009). Molecular and cellular basis of epileptogenesis in symptomatic epilepsy. *Epilepsy & behavior*, 14 Suppl 1(1), 16–25.
- Powell, H.W., et al. (2007). Reorganization of verbal and nonverbal memory in temporal lobe epilepsy due to unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsia*; 48: 1512–25.
- Programa Prioritario de Epilepsia del Sector Salud. Sitio web: <http://www.epilepsiamexico.gob.mx/>. Consultado el 22 de octubre de 2012.
- Reilly, M.A., Kim, J.J. (2013). *Learning and Memory*. In: eLS. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester.
- Ropper, A.H., Samuels, M.A. (2009). Chapter 16. Epilepsy and Other Seizure Disorders. In A.H. Ropper, M.A. Samuels (Eds), *Adams and Victor's Principles of Neurology*, 9e.
- Salmon, E., et al. (1996) Regional brain activity during working memory tasks. *Brain* 119 (Pt 5), 1617–25.
- Shukla, G., Prasad, A.N. (2012). Natural history of temporal lobe epilepsy: antecedents and progression. *Epilepsy research and treatment*, Jan, 2012.
- Sternberg, S. (1965). High-speed scanning in human memory. *Science* (80). 153, 652–654.

- Stretton, J., et al. (2012). Neural correlates of working memory in Temporal Lobe Epilepsy--an fMRI study. *NeuroImage*; Apr 15;60(3):1696–703.
- Szaflarski, J.P., et al. (2002). Language lateralization in left-handed and ambidextrous people: fMRI data. *Neurology* 59:238–244.
- Télez-Zenteno J.F., Hernández-Ronquillo, L. (2012). A review of the epidemiology of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy research and treatment*. Jan; 2012:630853.
- Tudesco, I.D.S.S., et al. (2010). Assessment of working memory in patients with mesial temporal lobe epilepsy associated with unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsy & behavior*, Jul;18(3):223–8.
- Vendrame, M., Loddenkemper, T. (2012). Approach to Seizures, Epilepsies, and Epilepsy Syndromes. *Sleep Medicine Clinics*, 7(1), 59–73.
- Vlooswijk, M.C., et al. (2010). Functional MRI in chronic epilepsy: associations with cognitive impairment. *Lancet neurology*, 9(10), 1018–27.
- Vlooswijk, M.C., et al. (2011). Memory processes and prefrontal network dysfunction in cryptogenic epilepsy. *Epilepsia*, 52(8), 1467–75.
- Wager, T.D., Smith, E.E. (2003). Neuroimaging studies of working memory: A meta-analysis. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*; 3, 255–274
- Wagner, D.D., et al. (2009). Material-specific lateralization of working memory in the medial temporal lobe. *Neuropsychologia*; 47, 112— 122.
- Wilde, E.A., et al. (2011). Brain imaging correlates of verbal working memory in children following traumatic brain injury. *Int J Psychophysiol* 82:86–96.
- Winston, G.P., et al. (2013). Structural correlates of impaired working memory in hippocampal sclerosis. *Epilepsia*, 1–11.
- World Health Organization, *Epilepsy*. fact sheet No. 999, 2012. Sitio Web: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/index.html>, consultado el 22 de octubre de 2012.
- Worsley, K.J. (2001). Statistical analysis of activation images, Chapter 14, in *Functional MRI: An Introduction to Methods*, eds. P. Jezzard, P.M. Matthews and S.M. Smith. Oxford University Press.

## **Lista de Abreviaturas**

BOLD (*Blood Oxygen Level Dependant*)

Electroencefalograma (EEG)

Epilepsia del Lóbulo Frontal (ELF)

Epilepsia del Lóbulo Temporal (ELT)

Esclerosis Hipocampal (EH)

Esclerosis Mesial Temporal (EMT)

Estimulación Magnética Transcraneal (EMT)

Eventos Vasculares Cerebrales (EVC)

Fármacos Antiepilépticos (FAE)

FEAT (*FMRI Expert Analysis Tool*)

FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*)

Hemoglobina desoxigenada (Hb)

Hemoglobina oxigenada (HbO<sub>2</sub>)

IR (inversión-recuperación)

*Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE)*

Lóbulo Temporal Medial (LTM)

Memoria de trabajo (MT)

Organización Mundial de la Salud (OMS)

Resonancia Magnética (RM)

Resonancia Magnética Funcional (fMRI)

Tesla (T)

Tiempos de Reacción (RT)

Tomografía Computarizada (TC)

Traumatismos Craneoencefálicos (TCE)

*Weschler Adult Intelligence Scale IV (WAIS IV)*

*Weschler Memory Scale IV (WMS IV)*

## Lista de figuras

**Figura 1.** Evidencia neurorradiológica e histológica de EH. Atrofia e hiperintensidad hipocampal en secuencia FLAIR. A y B: Imágenes tomadas de participantes del estudio. C: Pérdida neuronal hipocampal. Tomado de Al Sufiani (2012).

**Figura 2.** Esquema de los componentes de la MT propuesto por Baddeley (2000).

**Figura 3.** Regiones cerebrales que muestran activación durante la tarea de memoria de trabajo *n-back*. Meta-análisis de 24 estudios. Distancia de corte de acuerdo a la comisura anterior expresada en mm. Tomado de Owen (2005).

**Figura 4.** Respuesta hemodinámica en respuesta a un evento neural. Tomado y modificado de Glover (2011).

**Figura 5.** Modelo de un experimento de fMRI con un diseño por bloques y representación del Modelo Lineal General. Tomado y modificado de Glover (2011) y *fMRI basics*, Cognition and Brain Sciences Unit (2009).

**Figura 6.** Diseño del paradigma.

**Figura 7.** Proceso de extracción de cerebro mediante BET.

**Figura 8.** Proceso de normalización espacial.

**Figura 9.** Principio de la Resonancia Magnética Funcional. Tomado y modificado de *FSL Course, FMRIB, Oxford, UK* (2012).

**Figura 10.** Análisis de grupos. Tomado y modificado de *FSL Course, FMRIB, Oxford, UK* (2012).

**Figura 11.** Diseño de la matriz de análisis de los eventos de codificación (codif), retención (ret) y evocación (evoc). El diseño representa el análisis de los datos obtenidos mediante el modelo lineal general durante cada uno de los bloques de estimulación.

**Figura 12.** Comparación de medias y error estándar de la media en los tiempos de reacción en los grupos Control y ELT. Realizado con GraphPad Prism ver. 6.

**Figura 13.** Vistas axiales de la activación cerebral de los grupos estudiados durante el proceso de retención y evocación. Arriba: controles (n = 11) Abajo: Pacientes con ELT



(n = 13) Resultados funcionales colocados sobre atlas cerebral standard del MNI 152. Mapa estadístico corregido por cluster.  $Z = 2.3$ ,  $p = 0.05$ .

**Figura 14.** Vistas coronal, axial y sagital de la activación cerebral en participantes con ELT (n = 13) durante el proceso de retención. En escalas de azul se encuentran las activaciones del grupo de controles. Mapa estadístico corregido por cluster.  $Z = 2.3$ ,  $p = 0.05$ .

**Figura 15.** Porcentaje de cambio en la señal BOLD de cada uno de los clusters del grupo de controles durante la fase de retención. En color azul se muestra el % BOLD de los pacientes en las mismas coordenadas.

**Figura 16.** Porcentaje de cambio en la señal BOLD de cada uno de los clusters del grupo de pacientes (ELT) durante la fase de retención. En color morado se muestra el % BOLD de los controles en las mismas coordenadas.

**Figura 17.** Diagramas de dispersión del análisis entre la variación de la señal BOLD del grupo de ELT utilizando las coordenadas de los clusters identificados en pacientes. **A:** porcentaje de cambio BOLD giro cingulado (BA 32) vs. número de crisis. **B:** porcentaje de cambio BOLD giro cingulado (BA 32) vs. edad. **C:** porcentaje de cambio BOLD giro supramarginal izq. (BA 40) vs edad. **D:** porcentaje de cambio BOLD giro frontal inferior der. (BA 45) vs. edad de inicio de las crisis.

## Lista de tablas

**Tabla 1.** Clasificación de las crisis epilépticas de la ILAE.

**Tabla 2.** Estudios neuropsicológicos de MT en ELT.

**Tabla 3.** Características demográficas y clínicas de los participantes.

**Tabla 4.** Resultado de la prueba Mann-Whitney comparando los tiempos de reacción de los grupos Control y ELT. Realizado con GraphPad Prism ver. 6.

**Tabla 5.** Información de los clusters con mayor actividad en el grupo de controles durante la fase de retención (n = 11). Las coordenadas se expresan en mm de acuerdo al atlas MNI 152 (Montreal Neurological Institute).

**Tabla 6.** Información de los clusters con mayor actividad en el grupo de ELT (n = 13). Las coordenadas se expresan en mm. de acuerdo al atlas MNI 152 (Montreal Neurological Institute).

**Tabla 7.** Correlaciones entre la variación de la señal BOLD de los clusters con mayor activación, tiempo de evolución de la ELT y número de crisis; los resultados se muestran utilizando índice de correlación de Pearson.

**Tabla 8.** Correlaciones entre la variación de la señal BOLD del grupo de ELT utilizando las coordenadas de los clusters identificados en pacientes; los resultados se muestran utilizando índice de correlación de Pearson.

# Anexos



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
INSTITUTO DE NEUROBIOLÓGÍA**



**Descripción de la actividad cortical asociada a la memoria de trabajo en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal: un estudio de resonancia magnética funcional**

No. secuencial \_\_\_\_\_  
No. Registro URM \_\_\_\_\_

**NOMBRE DEL ENTREVISTADO:** \_\_\_\_\_  
A. Paterno A. Materno Nombre (s)

**ENTREVISTADOR:** \_\_\_\_\_

**FECHA DE ENTREVISTA:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Dirección: Calle/Av. _____	No. Ext. _____	No.int. _____
Colonia: _____	Estado: _____	
Teléfono domicilio _____	Teléfono celular: _____	
Teléfono familiar o contacto: _____	E-mail: _____	
Escolaridad: _____	Ocupación: _____	

**1.- ¿Cual es el género del entrevistado?**

1  Hombre 2  Mujer

**2.- Fecha de nacimiento:**

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**3.- ¿Que edad tiene el entrevistado?**

\_\_\_\_ Años

**4.- ¿UD nació por?**

1.-  Cesárea  
2.-  Parto

**5.- Semanas de gestación**

1.-  >38 SDG  
2.-  <37 SDG  
3.-  No sabe

**6.- ¿Sufrió infecciones de importancia durante los primeros 12 meses de vida?**

1.-  Si  
2.-  No  
3.-  No sabe

**7.- ¿Sufrió de crisis convulsivas asociadas a fiebre durante la infancia? (Crisis febriles)**

1.-  Si  
2.-  No

**8.- Si es afirmativa la respuesta anterior describa las características de las mismas**

**9.- ¿Sufrió algún traumatismo de importancia en la cabeza (Traumatismo craneoencefálico) o infecciones del sistema nervioso (meningitis)?**

1.-  Si  
2.-  No

**10.- Si es afirmativa la respuesta anterior especifique la edad aproximada del evento**

**11.- ¿Conoce alguien en su familia que padezca algún tipo de trastorno psiquiátrico?**

1.-  Si Parentesco: \_\_\_\_\_  
2.-  No



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA**



**12.- Si es afirmativa la respuesta anterior especifique el tipo de trastorno**

\_\_\_\_\_

**13.- ¿Sabe si en su familia existen más integrantes con epilepsia?**

- 1.-  Sí  
2.-  No

**14.- Si es afirmativa la respuesta anterior especifique el tipo de epilepsia**

\_\_\_\_\_

**15.- Edad de inicio de las crisis**

\_\_\_\_\_ Años

**16.- Edad de diagnóstico de epilepsia**

\_\_\_\_\_ Años

**17.- Tipo de epilepsia diagnosticada**

\_\_\_\_\_

**18.- ¿Qué tipo de crisis manifiesta Ud.?**

- 1.-  Generalizadas (pase a la 19)  
2.-  Parciales (pase a la 20)

**19.- Tipo de crisis generalizada que presenta:**

- 1.-  Ausencia  
2.-  Clónica  
3.-  Tónica  
4.-  Tónica-Clónica  
5.-  Atónica  
6.-  Mioclónica

**20.- De las siguientes características marque aquellas que describan los síntomas presentados durante la crisis:**

- 1.-  Subjetiva específica (aura)  
2.-  Motora  
3.-  Autonómica  
4.-  Cognitiva  
5.-  Sensorial  
5.-  Secundariamente generalizada

**21.- Duración aproximada de las crisis**

\_\_\_\_\_ Minutos

**22.- ¿Con que frecuencia aproximada presenta crisis?**

- 1.-  Días \_\_\_\_\_  
2.-  Semanas \_\_\_\_\_  
3.-  Meses \_\_\_\_\_  
4.-  Años \_\_\_\_\_

**23.- Predominio horario de las crisis**

- 1.-  Mañana  
2.-  Tarde  
3.-  Noche

**24.-¿Reconoce algún tipo de desencadenante de las crisis?**

- 1.-  Sí ¿Cuál(es)? \_\_\_\_\_  
2.-  No

**25.- Fecha de última crisis:**

\_\_\_\_\_

**26.- Características de la crisis:**

\_\_\_\_\_

**27.- Duración aproximada de la crisis**

\_\_\_\_\_ minutos

**29.- Tratamiento previo**

- |                                            |                                            |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 1.- <input type="checkbox"/> Carbamazepina | 6.- <input type="checkbox"/> Fenitoina     |
| 2.- <input type="checkbox"/> Lamotrigina   | 7.- <input type="checkbox"/> Levetiracetam |
| 3.- <input type="checkbox"/> Oxcarbazepina | 8.- <input type="checkbox"/> Gabapentina   |
| 4.- <input type="checkbox"/> Valproato     | 9.- <input type="checkbox"/> Acetazolamida |
| 5.- <input type="checkbox"/> Topiramato    | 10. <input type="checkbox"/> Otro          |

**28.- Tratamiento actual**

- |                                            |                                            |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 1.- <input type="checkbox"/> Carbamazepina | 6.- <input type="checkbox"/> Fenitoina     |
| 2.- <input type="checkbox"/> Lamotrigina   | 7.- <input type="checkbox"/> Levetiracetam |
| 3.- <input type="checkbox"/> Oxcarbazepina | 8.- <input type="checkbox"/> Gabapentina   |
| 4.- <input type="checkbox"/> Valproato     | 9.- <input type="checkbox"/> Acetazolamida |
| 5.- <input type="checkbox"/> Topiramato    | 10. <input type="checkbox"/> Otro          |

**29.- ¿Padece alguna de las siguientes enfermedades?**

- |                                                |                                               |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 1.- <input type="checkbox"/> Diabetes Mellitus | 3.- <input type="checkbox"/> Cardiovasculares |
| 2.- <input type="checkbox"/> Hipertensión      | 4.- <input type="checkbox"/> Otra _____       |

**Observaciones:**

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



### **Información sobre el uso de resonancia magnética en el estudio del cerebro humano**

Gracias por participar en este estudio. Por favor lea con cuidado la siguiente información que le hará saber la naturaleza del estudio, sus objetivos, beneficios y riesgos, así como la manera en que se llevará a cabo.

El objetivo del proyecto de investigación es entender cómo es y cómo funciona el cerebro y cómo se ve afectado en presencia de enfermedades neurológicas. El estudio consiste en adquirir imágenes de su cerebro a través de un aparato de resonancia magnética. Esta técnica, a diferencia de la tomografía o los rayos X, no causa ningún tipo de radiación ionizante, por lo que se considera que no produce daño al cuerpo, siempre y cuando se cumplan con ciertos requisitos (que se revisan más adelante). Una vez que el investigador o el técnico se encuentren seguros de que no hay metal dentro o sobre su cuerpo (si es necesario, se le pedirá que vista una bata), entrará al cuarto donde se encuentra el instrumento, dentro del cual podrá recostarse y relajarse. La camilla se moverá para colocar su cabeza en el centro del instrumento, y en todo momento los responsables del proyecto se asegurarán de que Usted se encuentre lo más cómodo(a) posible. El instrumento hará una serie de ruidos similares a una alarma al momento de adquirir las imágenes; esto es normal. Durante el estudio es importante no moverse, pues de lo contrario esto afectará la calidad de las imágenes. En caso de presentarse una sesión de resonancia funcional, se le presentarán estímulos audiovisuales a través de equipo compatible con el resonador. Todo el estudio durará entre 20 y 50 minutos. No se le inyectará ningún tipo de medio de contraste y no habrá ninguna maniobra que le cause incomodidades. Aun así, Usted puede interrumpir el estudio en cualquier momento que lo desee sin ninguna repercusión. Aunque la posibilidad es remota, la Unidad de Resonancia Magnética cuenta con el personal calificado y equipo necesario para lidiar con cualquier urgencia médica en caso que se presentara durante el estudio, sin ningún costo para Usted.

Para obtener las imágenes de resonancia magnética, es necesario contar con un gran campo magnético que es producido por el instrumento, que se comporta como un gran imán. De tal forma que cualquier objeto metálico puede moverse y causar daños si experimenta el campo magnético potente, el cual solamente existe dentro del cuarto donde se encuentra el resonador. Por seguridad, se le hará un cuestionario acerca de la presencia de prótesis metálicas, implantes, etc., y se le pedirá que coloque todas sus pertenencias en un anaquel cerrado con llave.

Todas las imágenes y datos que se recolecten durante el estudio se tratarán con entera confidencialidad, y solamente los investigadores involucrados en el proyecto podrán tener acceso. Nunca se asociará su nombre con sus imágenes o datos, y su privacidad será resguardada en todo momento.

El tipo de imágenes que se adquirirán están orientadas a la investigación, por lo que no pueden utilizarse con fines diagnósticos, lo que limita el beneficio directo para Usted, pero nos brindarán información que en un futuro podrá ser útil para otros pacientes. Si a pesar del tipo de imágenes que obtendremos existiera algún hallazgo no esperado en sus imágenes, se le hará saber y se comentará el caso con un Neuroradiólogo en la misma Unidad de Resonancia Magnética para que se dicte la conducta a seguir.

Nuevamente, agradecemos su participación.

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

Manifiesto, bajo protesta de decir verdad, que he leído y entendido la explicación sobre el estudio de resonancia magnética al que voluntariamente me someteré. Asimismo, acepto que mis datos clínicos e imagenológicos sean utilizados bajo confidencialidad, con fines de docencia e investigación.

Habiendo leído este documento, acepto las condiciones del estudio y eximo al personal adscrito a la Unidad de Resonancia Magnética, y al Instituto de Neurobiología de LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO, de cualquier responsabilidad médica, civil, penal, administrativa, laboral o de cualquier otra índole por la realización del estudio al que me someteré en la UNIDAD DE RESONANCIA MÁGNÉTICA:

Nombre del participante: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

### TESTIGOS:

Nombre:	Nombre:
Firma:	Firma:
Parentesco:	Parentesco:
Dirección:	Dirección:

Fecha: \_\_\_\_\_

**Dr. Héctor Manuel Barragán Campos**  
**Director Médico**  
Unidad de Resonancia Magnética  
Instituto de Neurobiología, UNAM  
Blvd. Juriquilla 3001, Querétaro. Qro. 76230  
Tel: (442) 238 1078

**Dr. Luis Concha Loyola**  
**Investigador responsable del proyecto**  
Laboratorio C13  
Instituto de Neurobiología, UNAM  
Blvd. Juriquilla 3001, Querétaro, Qro. 76230  
Tel (442) 238-1053  
lconcha@unam.mx

## Cortical activity related to working memory in Temporal Lobe Epilepsy patients.

Submission Number:

3045

Authors:

Luis Octavio Jimenez Valverde<sup>1</sup>, Efrain Santiago<sup>2</sup>, David Trejo<sup>3</sup>, Leticia Velázquez<sup>4</sup>, Juan Romero-Romo<sup>5</sup>, Héctor Barragán-Campos<sup>1</sup>, Luis Concha<sup>1</sup>

Institutions:

<sup>1</sup>Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Queretaro, Mexico, <sup>2</sup>Neuroclin, Queretaro, Mexico, <sup>3</sup>Hospital General de México, Mexico City, Mexico, <sup>4</sup>Centro de Salud Mental, Queretaro, Querétaro, <sup>5</sup>SESEQ, General Hospital, Queretaro, Mexico

First Author:

Luis Octavio Jimenez-Valverde • Lecture Information | Contact Me  
Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México  
Queretaro, Mexico

Introduction:

Temporal Lobe Epilepsy (TLE) is the most common type of focal epilepsy and represents the largest group of epilepsy patients with medically refractory seizures, often requiring surgery to remove the seizure focus. Due to the chronic nature of this form of epilepsy and its high resistance to current available drugs, patients with this condition are at risk to develop cognitive impairments, which leads to reduced quality of life. It has been known that TLE patients exhibit impairments of memory such as failures in long term consolidation, verbal evocation, verbal learning, working memory and spatial memory (Motamedi, et. al., 2010). Working memory, as assessed with an n-back fMRI paradigm, has been recently linked with disruptions in a fronto-parietal network related to white matter abnormalities of the superior longitudinal fasciculus and the cingulum (Winston, et. al., 2013). In this study we investigate whether the cortical activity of such a network, assessed with fMRI, is modulated by disease progression and severity.

Methods:

We evaluated 12 patients with clinical and neurophysiological diagnosis of TLE and 11 healthy controls. Structural and functional images were obtained using a 3.0 Tesla MRI scanner (Philips Achieva TX). fMRI Images were acquired using the following parameters: TR/TE=2000/30 ms, voxel dimensions=2x2x2 mm3. During fMRI scanning, subjects performed a working memory task known as Sternberg's task, which involves the phonological loop of working memory (Baddeley, 2000). Briefly, subjects direct their visual attention to a screen displaying a series of numbers (2-6 digits) and are asked to store these numbers in memory during a delay period (12-16 sec), following which they are asked if a particular number had been present in the previous series. Subjects were shown 12 stimuli blocks with different difficulty levels. Correct and incorrect answers given by the participants were registered through a response system compatible with MRI scanner. Functional data were analyzed using FEAT (part of FSL tools, FMRIB, Oxford), and statistical maps of cortical activations during the retention phase were obtained (corrected using random field theory,  $z > 2.3$ , cluster  $p < 0.05$ ).

Results:

The accuracy of correct answers in the control group was 93.3% (SD=17.88%) and 88.8% (SD=8.40%) for the TLE patients; there was no statistically significant difference between the two groups. While the behavioral data was not different between groups, their cortical activations, as seen with fMRI, were strikingly different. The control group showed a clearly delineated fronto-parietal network, as well as activity of the temporal lobes. Patients also engaged these areas but did so more markedly than controls and, interestingly, patients also recruited several other regions that controls did not (Figure 1). We performed a correlation between cortical activity and number of seizures per month, as well as number of years since diagnosis. We found a cluster located over both frontal lobes that indicates a positive correlation ( $Z_{max} = 3.32$ ; MNI coordinates [mm]: +4, 42, -4) (figure 2).

Conclusions:

The data obtained suggest that in order to maintain adequate performance in a working memory task, TLE patients engage a larger cortical network than healthy controls. Moreover, as disease progresses, the frontal lobes increase their activity during working memory retention.

Hi [lvalverde@unam.mx](#) (mailto:lvalverde@unam.mx) | [Response](#) | [Send](#) | [Print](#) | [Forward](#) | [Unsubscribe](#)

From: Abstract Submissions for OHBM 2014 [has been received.]  
To: [lvalverde@unam.mx](mailto:lvalverde@unam.mx) (mailto:lvalverde@unam.mx)

20th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping Abstract Submission Receipt

Hamburg, Germany  
June 8-12, 2014

Thank you for submitting an abstract to the 2014 OHBM Annual Meeting. Abstract acceptance notifications will be sent to abstract submitters via email in March 2014.

Submitter Information  
Luis Octavio  
Jimenez Valverde  
UNAM - Institute of Neurobiology  
Queretaro  
Mexico

Hi [lvalverde@unam.mx](#) (mailto:lvalverde@unam.mx) | [Response](#) | [Send](#) | [Print](#) | [Forward](#) | [Unsubscribe](#)

From: 2014 OHBM Abstract/Acceptance  
To: [lvalverde@unam.mx](mailto:lvalverde@unam.mx) (mailto:lvalverde@unam.mx)

Dear Luis (i.e. lvalverde@unam.mx):

3045 Cortical activity related to working memory in Temporal Lobe Epilepsy patients.

Organizational Committee has completed their review of all submitted abstracts, and we are pleased to inform you that your abstract has been accepted for a poster presentation during the 2014 OHBM Annual Meeting in Hamburg, Germany. You will receive a separate email in April with your poster number, poster session stand by time, poster guidelines, and instructions on uploading an E poster (an electronic version of your poster as a pdf).

As a poster presenter, you must pre-register for the meeting and make your own travel and hotel arrangements. Please visit the OHBM conference website at <http://www.humanbrainmapping.org/2014abstracts.html> for more information. The Early Registration deadline for the meeting is March 22, 2014. Register now and save on registration costs.

Any author on the abstract is eligible to present at the meeting. If another author will be presenting at the meeting, please forward this email to them. If your poster cannot be presented at the conference, please notify the OHBM Executive Office as soon as possible at [info@humanbrainmapping.org](mailto:info@humanbrainmapping.org).

Congratulations again on your poster acceptance. See you in Hamburg!

Sincerely,  
Pedro Valdes-Ariza  
Chair, OHBM 2014 Scientific Program Committee