

11281
44

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGIA**

**ANALISIS DEL ORIGEN Y LA PROPAGACION DE LAS FUENTES DE CORRIENTE
INTRACEREBRALES, DE LAS CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS,
ESPECTROSCOPICAS Y DE FLUJO SANGUINEO CEREBRAL EN PACIENTES CON
EPILEPSIA DEL LOBULO TEMPORAL**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE:

DOCTOR EN CIENCIAS BIOMEDICAS

PRESENTA:

EFRAIN SANTIAGO RODRIGUEZ

COMITE TUTORAL

DRA. THALIA HARMONY BAILLET

DR. ANTONIO FERNANDEZ BOUZAS

DR. MIGUEL CONDES Y LARA

JURIQUILLA, QRO.

MAYO DEL 2002

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**TESIS
FALLA
DE
ORIGEN**

INDICE

1	INTRODUCCION	3
1.1	Definición	3
1.2	Clasificación	3
1.3	Epidemiología	7
1.4	Fisiopatogenia de la epilepsia	7
1.4.1	Origen y propagación de las crisis parciales	8
1.4.2	Origen y propagación de las crisis generalizadas	12
1.5	Manifestaciones clínicas	16
1.6	Diagnóstico	20
1.6.1	Métodos electrofisiológicos	21
1.6.1.1	Electroencefalograma convencional	21
1.6.1.2	El problema directo y el problema inverso	22
1.6.1.3	Análisis de fuentes electromagnéticas	23
1.6.1.4	Modelos de Conductor de Volumen	26
1.6.1.5	BESA	27
1.6.1.6	Tomografía Eléctrica Cerebral	31
1.6.1.6.1	LORETA	31
1.6.1.6.2	VARETA	33
1.6.1.7	Otras técnicas de localización (CURRY, MUSIC y FOCUS)	35
1.6.1.8	Localización de fuentes electromagnéticas cerebrales en epilepsia	36
1.6.2	Métodos de Neuroimagen	41
1.6.2.1	Imagen por resonancia magnética	41
1.6.2.2	Espectroscopía por resonancia magnética	43
1.6.2.3	Tomografía por emisión de fotón único	45
1.6.3	Evaluación diagnóstica prequirúrgica	46
2.	PROBLEMAS, HIPOTESIS Y OBJETIVOS	54
3.	MATERIAL Y METODO.....	56
4.	RESULTADOS	62
5.	DISCUSION	89
6.-	CONCLUSIONES	107
6.	REFERENCIAS	108

RESUMEN

En pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y sobre todo en los casos de difícil control, es necesario determinar la zona epileptogénica responsable de las crisis epilépticas, así como estudiar la propagación de la actividad anormal. Estudiamos 20 pacientes con crisis parciales complejas; 20 con crisis generalizadas y 3 pacientes con crisis parciales complejas con registro con electrodos intracraneales. Determinamos el origen y la propagación de las fuentes de corriente intracerebrales con análisis de dipolos y tomografía eléctrica cerebral. Comparamos el origen de las fuentes de corriente, la medición volumétrica del hipocampo, la espectroscopía por medio de resonancia magnética y las alteraciones de flujo sanguíneo cerebral por medio de tomografía por emisión de fotón único. El análisis de dipolos tuvo mayor precisión que la tomografía eléctrica cerebral en la localización de las fuentes de corriente en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, pero la tomografía eléctrica cerebral fue más útil en el análisis de la propagación epiléptica. En éstos pacientes la concordancia entre el origen de las fuentes de corriente y las alteraciones espectroscópicas fué del 80%, con la hipotrofia del hipocampo del 75% y con zonas de hipoperfusión cerebral en el 65%. Existió una activación inicial temporal, propagación hacia la región frontal derecha y temporal contralateral. En los pacientes con crisis generalizadas y específicamente con epilepsia mioclónica juvenil, las fuentes de corriente correspondientes a las polipuntas estuvieron situadas en las regiones prefrontales mediales y las correspondientes a las ondas lentas en zonas extensas de la corteza cerebral.

1 INTRODUCCION

1.1 Definición

La epilepsia se define como una alteración crónica, de etiología diversa, caracterizada por crisis recurrentes, debidas a una descarga anormal, exagerada e hipersincrónica de un grupo de neuronas localizadas predominantemente en la corteza cerebral, asociada con diversas manifestaciones clínicas. Etimológicamente la palabra epilepsia proviene del griego *epilambano*, que significa tomar por sorpresa (Engel y Pedley, 1998)

1.2 Clasificación

Esta entidad agrupa varias alteraciones del sistema nervioso central (SNC), las cuales se han clasificado desde varios aspectos: tipo de crisis, etiología, edad de inicio y grado de control.

La primera clasificación surge a finales del siglo pasado, cuando a las crisis convulsivas tónico clónico generalizadas (TCG) se les denomina "gran mal" y a las crisis de ausencias (AU) "pequeño mal". Esta denominación se ha utilizado por mucho tiempo (Glaser, 1993).

En la década de los 30s el uso del electroencefalograma (EEG) en el diagnóstico de la epilepsia proporcionó una gran cantidad de información. Este uso permitió, años más tarde, efectuar una clasificación electroclínica de las crisis epilépticas. En 1981 la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE, 1981) clasificó a las crisis en parciales, generalizadas y crisis no clasificadas. Las generalizadas las dividió en crisis TCG, AU, mioclónicas, tónicas, clónicas y atónicas; las parciales en simples (CPS), complejas (CPC) y parciales que evolucionan a crisis TCG (Tabla I).

A partir de la clasificación de 1985, la ILAE introdujo el término síndromes epilépticos para referirse a entidades con características distintivas como la edad, el sexo y el tipo de crisis; cada uno de estos síndromes tienen un tratamiento y pronóstico definido (ILAE, 1985).

Tabla 1. Clasificación Internacional de las Crisis epilépticas

I.- Crisis parciales

A- Crisis parciales simples

- 1.- Con síntomas motores
 - a.- Sin marcha motora focal
 - b.- Con marcha motora focal
 - c.- Versivas
 - d.- Posturales
 - e.- Fonatorias
- 2.- Con síntomas sensitivos y sensoriales
 - a.- Somatosensoriales
 - b.- Visuales
 - c.- Auditivas
 - d.- Olfativas
 - e.- Gustativas
 - f.- Vertiginosas
- 3.- Con síntomas y signos autonómicos
- 4.- Con síntomas psíquicos
 - a.- Disfásicos
 - b.- Dismnésicos
 - c.- Cognitivos
 - d.- Afectivos
 - e.- Ilusiones
 - f.- Alucinaciones

B.- Crisis parciales complejas

- 1.- Con alteración inicial de la conciencia
 - a.- Solo con alteración inicial de la conciencia
 - b.- Con automatismos
- 2.- Inicio parcial simple con alteración posterior de la conciencia
 - a.- Con características de inicio parcial simple
 - b.- Sin automatismos

C.- Crisis parcial que evoluciona a crisis TCG

- 1.- Crisis parcial simple que evoluciona a crisis TCG
- 2.- Crisis parcial compleja que evoluciona a crisis TCG
- 3.- Crisis parcial simple que evoluciona a crisis parcial compleja y posteriormente a crisis TCG

II.- Crisis Generalizadas

- A.- Crisis de ausencia
- B.- Crisis mioclónicas
- C.- Crisis clónicas
- D.- Crisis tónicas
- E.- Crisis tónico-clónicas
- F.- Crisis atónicas

III Crisis epilépticas no clasificadas

- A.- Crisis con datos incompletos que impiden su clasificación.
- B.- Crisis neonatales (movimientos oculares rítmicos, masticación, etc.)

IV Addendum

- A.- Presentación Fortuita
 - B.- Presentación cíclica a intervalos regulares
 - C.- Presentación provocada por:
 - 1.- Factores No sensitivos
 - a.- Fatiga
 - b.- Alcohol
 - c.- Emociones
 - 2.- Factores sensitivos (crisis reflejas)
-

Tabla II. Clasificación Internacional de las Epilepsias y Síndromes Epilépticos

1.- Focales

1.1 Idiopáticas

- a.- Epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales
- b.- Epilepsia de la infancia con paroxismos occipitales
- c.- Epilepsia primaria de la escritura

1.2 Sintomáticas

- a.- Epilepsia crónica progresiva parcial continua de la infancia

1.3 Criptogénicas

2.- Generalizadas

2.1 Idiopáticas

- a.- Crisis neonatales familiares benignas
- b.- Crisis neonatales benignas
- c.- Epilepsia mioclónica benigna en la infancia
- d.- Epilepsia con ausencias infantiles
- e.- Epilepsia con ausencias juveniles
- f.- Epilepsia mioclónica juvenil
- d.- Epilepsia con crisis TCG al despertar
- e.- Epilepsias precipitadas con modos específicos de activación

2.2 Criptogénicas

- a.- Síndrome de West
- b.- Síndrome de Lenox-Gastaut
- c.- Epilepsia con crisis astático-mioclónicas
- d.- Epilepsia con ausencias mioclónicas

2.3 Sintomáticas (Ver Addendum)

2.3.1 Sin etiología específica

- a.- Encefalopatía mioclónica temprana
- b.- Encefalopatía infantil temprana con brote-supresión
- c.- Otras generalizadas sintomáticas indefinidas

2.3.2 Síndromes específicos

3.- Epilepsias y síndromes indeterminados en su inicio (focal o generalizadas)

3.1 Con crisis focales y generalizadas

- a.- Crisis neonatales
- b.- Epilepsia mioclónica severa de la infancia
- c.- Epilepsia con paroxismos continuos de punta-onda durante el sueño
- d.- Epilepsia afásica adquirida (Síndrome de Landau-Kleffner)
- e.- Epilepsias aún no determinadas

3.2 Sin la certeza de crisis generalizadas o focales (Casos de CTCG durante el sueño)

4.- Síndromes especiales

4.1 Crisis relacionadas a una situación.

- a.- Crisis febriles
- b.- Crisis únicas o status epiléptico único
- c.- Crisis debidas a factores tóxicos o metabólicos como el alcohol, drogas, eclampsia, hiperglicemia etc.

Tabla III. Epilepsias sintomáticas generalizadas con etiología específica

-
- A.-Malformaciones
 - a.- Síndrome de Aicardi
 - b.- Lisencefalia-Paquigiria
 - c.- Facomatosis (Esclerosis Tuberosa, Síndrome de Sturge-Weber)
 - d.- Hamartomas
 - B.- Errores congénitos del metabolismo (probados o sospechados)
 - 1.- Neonatales
 - a.- Hiperglicemia no cetónico
 - b.- D-Gliceridacemia
 - 2.- Infantiles
 - a.- Fenilcetonuria
 - b.- Fenilcetonuria con deficiencia de biopectina
 - c.- Enfermedad de Tay-Sachs y Sandhoff
 - d.- Lipofuccinosis ceroides temprana infantil
 - e.- Deficiencia de piridoxina
 - 3.- Niños
 - a.- Lipofuccinosis infantil tardía
 - b.- Enfermedad de Huntington Infantil
 - 4.- Adolescentes
 - a.- Enfermedad de Gaucher
 - b.- Lipofuccinosis ceroides juvenil
 - c.- Enfermedad de Lafora
 - d.- Epilepsia mioclónica progresiva (Ramsay-Hunt, Lunborg)
 - e.- Encefalopatías mitocondriales con metabolismo anormal del piruvato-lactato
 - 5.- Adultos
 - Lipofuccinosis ceroides del adulto.
-

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy Proposal for revised Classification for epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-99.

Actualmente la clasificación aceptada es la propuesta por la ILAE en 1989 (Ver Tabla II). Se continúa utilizando el concepto de síndrome epiléptico, pero además se utilizan elementos de la clasificación de las crisis epilépticas de 1981. Como parámetros principales se manejan dos aspectos adicionales: el tipo de crisis y la etiología. Para tal efecto se dividen a las epilepsias con crisis focales, generalizadas, con inicio indeterminado y los síndromes especiales; según su etiología en idiopáticas, sintomáticas y criptogénicas. Las Tablas II y III resumen esta clasificación.

1.3 Epidemiología

La epilepsia es una enfermedad frecuente, la prevalencia reportada varía en diversas series entre 1.5 hasta 27.6 por 1000, dependiendo de la población estudiada y de los criterios clínicos de definición de la enfermedad (Gutiérrez-Avila, 1985).

1.4 Fisiopatología de la epilepsia

Los potenciales eléctricos registrados por medio del EEG son originados en la corteza cerebral. Dicha corteza esta constituida por aproximadamente 10^{10} millones de neuronas que siguen un arreglo estratificado en seis capas. Existen diferentes tipos de neuronas en cada una de estas capas; las más numerosas son las piramidales y las granulares. Las células piramidales predominan en las capas III y V; las granulares en las capas II y IV. Las neuronas piramidales emiten una gran cantidad de dendritas apicales y basales, y un axón que se proyecta a la sustancia blanca. Por el contrario las células granulares emiten únicamente dendritas y axones que efectúan sinapsis en neuronas adyacentes. Cada una de estas neuronas tiene entre 10^3 a 10^5 aferencias sinápticas, las cuáles pueden ser de dos tipos: excitatorias o inhibitorias, dependiendo del neurotransmisor y receptor utilizado en cada sinapsis. Los potenciales postsinápticos inhibitorios son una hiperpolarización de las neuronas postsinápticas, en tanto que los excitatorios son un decremento en el potencial de reposo y eventualmente ante la sumación temporal o espacial pueden culminar en un potencial de acción. La suma de muchos potenciales postsinápticos es susceptible de registrarse con electrodos de superficie, cuyo registro gráfico es conocido como EEG (Niedermeyer, 1993).

Existen dos mecanismos fundamentales en la génesis de la epilepsia. El primero es una anomalía en la excitabilidad celular, que es originada por un desequilibrio entre los

mecanismos excitatorios e inhibitorios. El segundo denominado defecto de red, deriva de mecanismos relacionados al desarrollo de conexiones neuronales aberrantes, una sincronización anormal de poblaciones neuronales o bien a una alteración en la propagación de las descargas epilépticas dentro de las vías neuronales (Heinemann y Eder, 1998). Los mecanismos implicados en las epilepsias con crisis parciales y generalizadas tambien son diferentes, de tal forma que serán descritos en forma separada.

1.4.1 Origen y propagación de las crisis parciales

En el caso de las crisis parciales complejas, y específicamente de la epilepsia del lóbulo temporal, existen varios mecanismos propuestos. La esclerosis del hipocampo, descrita por Bouchet y Cazauveilh en 1825 es el mecanismo más conocido. Sommer propuso en 1880 que la esclerosis del hipocampo era causa de epilepsia. En estudios posteriores, al realizar lobectomía temporal como tratamiento de crisis parciales complejas, se detectó que una gran proporción de los pacientes tuvieron el antecedente de estatus epiléptico o bien crisis febriles en su infancia (Sagar y Oxbury, 1987).

El problema era dilucidar por qué la muerte neuronal o el daño metabólico del hipocampo provocaban epilepsia. Inicialmente se pensó que las neuronas gabaérgicas eran más susceptibles al daño hipóxico-metabólico y por lo tanto se generaba una notable disminución en los mecanismos inhibitorios, con el efecto final de un incremento en la excitabilidad (Sloviter, 1987). Sin embargo, estudios posteriores dejaron en claro un hecho opuesto: las neuronas gabaérgicas son mas resistentes a la muerte inducida por crisis epilépticas y por el contrario, las neuronas musgosas del giro dentado, con función excitatoria son mas susceptibles (Babb *et al.*, 1987). Evidentemente estos resultados son paradójicos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Para resolver dicho problema, Slovotier (1992) propuso la hipótesis de las "células en cesta dormidas". Esta hipótesis propone que las células musgosas (excitatorias) efectúan sinapsis con las neuronas en cesta que son inhibitorias de las células granulares; por lo tanto la muerte de las neuronas musgosas provoca una falta de excitación de la inhibición y el resultado final es un decremento en la inhibición. En estudios realizados en modelos experimentales como en tejido cerebral obtenido de lobectomías temporales, se han obtenido resultados que apoyan esta hipótesis (McNamara, 1994).

Por otra parte, la propagación de la actividad epiléptica ha sido estudiada sobre todo en modelos experimentales. El modelo de epilepsia del lóbulo temporal más usado ha sido el kindling amigdalino. Descrito por Graham Goddard (1967) consiste en la aplicación focal de estimulación eléctrica subconvulsiva que produce crisis parciales y finalmente crisis generalizadas, las cuales persisten aún cuando la estimulación eléctrica se retire. Muchas, aunque no todas las estructuras cerebrales son susceptibles de kindling. No ha sido posible desarrollar kindling en los colículos inferiores y el cerebelo. De las diferentes estructuras susceptibles de kindling, la amígdala ha sido elegida por su gran tamaño, lo que facilita la colocación estereotáxica de los electrodos de estimulación y registro, y por el número escaso de estimulaciones necesarias para el desarrollo del kindling. Las especies utilizadas incluyen, monos, ratas, gatos, reptiles, conejos, perros, etc. Pero sin duda, las mas usadas son las ratas y los gatos (McNamara y Wada, 1998).

El desarrollo del kindling se evalúa por el número de estimulaciones necesarias para la producción de crisis convulsivas generalizadas, la frecuencia y duración de las postdescargas, el tiempo en el que se presenta la propagación de la postdescarga a la amígdala contralateral y por las modificaciones conductuales. Estas últimas descritas por

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Racine (1972) se han dividido en 5 estadios en la rata y 6 en el gato y el mono: I mioclonus facial contralateral, II sacudidas cefálicas y mioclonus facial bilateral, III clonus contralateral de las extremidades, IV reparos, V crisis convulsivas generalizadas. Las tres primeras etapas corresponden a crisis parciales y las dos últimas a la generalización de la actividad epiléptica. Se han efectuados estudios que tratan de dilucidar la propagación de las postdescargas y su relación con los fenómenos conductuales. Se ha descrito que las áreas frontales y frontorolándicas participan en la propagación de las postdescargas en monos Rhesus (Wada *et al.*, 1981). Fernández-Guardiola (1991, 1992) en un modelo de kindling amigdalino en gatos, demostró por medio del análisis en el dominio del tiempo y de la frecuencia, la existencia de una activación de la corteza prefrontal contralateral que precede a la activación del lóbulo contralateral. La activación prefrontal ipsilateral se presentó cuando el foco temporal contralateral se había consolidado. No se detectó una activación cortical simétrica, de tal forma que es poco probable que la generalización se presente por un sistema de proyección difusa como la formación reticular. La especificidad topográfica referida previamente se presentó únicamente para las frecuencias de 8 a 16 Hz. y no para la banda de frecuencias mas bajas entre 1 a 8 Hz. En el análisis en el dominio del tiempo se registró una propagación a la región prefrontal contralateral, 17 a 22 ms después del estímulo se activaron las regiones frontales en forma bilateral y apareció un foco de activación en el giro ectosilviano contralateral. En cuanto a las vías anatómicas que participaron en esta propagación, se ha propuesto una proyección del núcleo amigdalino basolateral al núcleo mediodorsal del tálamo que a su vez proyecta a las áreas prefrontales mediales en la rata (Sarter y Markowitz, 1984). En el gato se han descrito proyecciones de la amígdala a la corteza frontal (Llamas *et al.*, 1977). En un modelo de kindling amigdalino en la rata, Condes-Lara *et al.* (2001) con marcado por medio de peroxidasa de rábano

encontraron que la corteza prefrontal medial es marcada mucho antes que el complejo amigdalino contralateral.

Una de las preguntas cruciales en el fenómeno del kindling es si éste se desarrolla también en el ser humano. Las obvias limitaciones éticas han impedido que esta pregunta sea contestada. En cirugía de epilepsia del lóbulo temporal, al efectuar la estimulación de la amígdala ocurren postdescargas muy breves en comparación a las registradas en el gato o la rata, que se propagan con menor intensidad y en raras ocasiones provocan crisis generalizadas (Fernández-Guardiola, 1977). Sin embargo, se ha postulado que lesiones cerebrales focales como los gliomas de lento crecimiento, malformaciones arteriovenosas y parasitarias pueden provocar una hiperexcitabilidad focal similar a la estimulación eléctrica que culmina con la estimulación de regiones conectadas sinápticamente, en forma muy similar a como ocurren en el fenómeno del kindling.

Lo anterior ha dado origen al concepto de epileptogénesis secundaria, que ocurre con la activación repetida de una zona epileptogénica la cuál inducirá en forma gradual actividad epileptiforme en una región anatómicamente distante pero conectada sinápticamente (Morrel, 1985). Este problema fue estudiado ampliamente en pacientes con neoplasias cerebrales que desarrollaron actividad epiléptica secundaria, independiente del foco primario, el cual se denominó foco en espejo. La influencia entre una zona epileptógena y sus conexiones sinápticas y la posibilidad del desarrollo de un segundo foco epileptógeno ya había sido supuesta por Gowers en el siglo XIX quien mencionó que "una crisis epiléptica siempre es consecuencia de la que le precede y causa de la que le sucede" (Gowers, 1881). El fenómeno de la epileptogénesis secundaria plantea el problema de la necesidad del tratamiento temprano de las crisis epilépticas e incluso el tratamiento profiláctico de lesiones epileptogénicas que no han provocado aún manifestaciones clínicas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.4.2 Origen y propagación de las crisis generalizadas

En la década de los 40s el hecho de que la actividad paroxística en pacientes con crisis generalizadas se registrara en áreas corticales extensas casi en forma simultánea hizo postular la teoría “centroencefálica” de las crisis generalizadas. Se postulaba que existía una estructura en esta localización que actuaba como marcapaso para sincronizar y gobernar los ritmos característicos de este tipo de crisis. Estudios de Jasper (1947), Dempsey y Morrison (1942) habían demostrado que la estimulación a baja frecuencia de estructuras talámicas mediales provocaban respuestas electroencefalográficas corticales muy similares a los complejos de punta-onda lenta registrados en las crisis de ausencias. Estudios con electrodos intracraneales en pacientes con este tipo de crisis demostraron que los complejos de punta-onda lenta estaban generados por oscilaciones tálamo-corticales (Williams, 1953). Posteriormente se aceptó que los núcleos talámicos, la corteza y las vías tálamo-corticales desempeñan un papel importante en la génesis de las crisis generalizadas primarias (Gloor, 1978).

Estudios más recientes han permitido conocer mejor el funcionamiento de los circuitos tálamo-corticales y cortico-talámicos en estados de vigilia, de sueño en sus diversas fases y en situaciones patológicas como la epilepsia, que tienen como base diferentes estados funcionales de dichos circuitos (Steriade, 2001). Es importante recordar que los núcleos sensitivos talámicos de relevo envían proyecciones a las capas III y IV y en menor proporción a las capas V y VI de la corteza cerebral. También reciben fibras de retroalimentación provenientes de las neuronas piramidales de la capa VI de la misma área cortical. Tanto las proyecciones tálamo-corticales como córtico-talámicas son excitatorias y utilizan glutamato o aspartato como neurotransmisor. Por otra parte el núcleo reticular

talámico (NRT) que rodea al tálamo, recibe proyecciones tanto de las fibras tálamo-corticales como cortico-talámicas que funcionan como un mecanismo de retroalimentación a los núcleos talámicos sensitivos de relevo. El NRT utiliza al GABA como neurotransmisor. Por otra parte el núcleo talámico intralaminar también envía proyecciones a la corteza cerebral y una colateral al NRT, pero las proyecciones corticales son más difusas que las originadas en los núcleos talámicos de relevo sensitivo. Terminan en las capas I y V de la corteza, a su vez reciben fibras provenientes de las neuronas piramidales de la capa V. El núcleo talámico intralaminar recibe proyecciones de retroalimentación del globus pallidus y del NRT (Coulter, 1998).

Los circuitos intratalámicos locales son muy importantes en la génesis de los ritmos tálamo-corticales, son gabaérgicos y modulan la intensidad de los aferentes talámicos. Existen numerosas aferencias provenientes del tallo cerebral que mantienen al tálamo en estado de "relevo", con la capacidad de alcanzar finalmente áreas corticales. Dentro de las aferencias más importantes se encuentran las provenientes del tegmento pedúnculo-pontino que utilizan acetilcolina como neurotransmisor; las provenientes del locus ceruleus que son de tipo noradrenérgico; las de tipo serotoninérgico provenientes del rafe dorsal y las histaminérgicas que parten del núcleo tuberomamilar y del hipotálamo. La reducción en la actividad de estas aferencias provoca un aumento de las oscilaciones tálamo-corticales de baja frecuencia y por lo tanto una modificación en el estado de "relevo" talámico.

La mayoría de las neuronas talámicas se caracterizan por la presencia de espigas de umbral bajo de calcio. Esta propiedad le confiere propiedades de conductancia a la membrana neuronal para provocar brotes de potenciales de acción y le confiere un papel amplificador de muchos fenómenos oscilatorios tálamo-corticales como los husos del sueño y los

complejos de punta-onda lenta de las crisis de ausencia. Una característica especial de este tipo de potenciales talámicos es su gran amplitud y su activación en estados de hiperpolarización. Además, existe un margen muy estrecho en el potencial de reposo que permite cambios en las corrientes de calcio de umbral bajo. De tal forma que potenciales de alrededor de -60 mV, muy cercanos al potencial de reposo normal, mantienen inactivos la mayoría de los canales de calcio de umbral bajo. Sin embargo, la hiperpolarización de unos cuantos mV por debajo de los -60 mV, provoca la activación de dichos canales, de tal forma que una depolarización subsecuente puede permitir que los canales se abran y generen una espiga de calcio de bajo umbral. Este proceso se repite para mantener un fenómeno oscilatorio que es la característica fundamental de las neuronas talámicas en la génesis de los ritmos de baja frecuencia. El NRT posee también neuronas con corrientes de calcio de umbral bajo, que además tienen una característica diferente, la cinética de éstas corrientes de calcio es mucho más lenta que en el resto de los núcleos talámicos. Además de las corrientes de calcio, las neuronas talámicas poseen otro tipo de corrientes de membrana que contribuyen a generar los ritmos oscilatorios. Son las corrientes de cationes (Na^+ y K^+) activadas por hiperpolarización. Estas corrientes son activadas lentamente y provocan la generación de potenciales de despolarización que actúan como potenciales tipo marcapaso. Por lo tanto la combinación de las corrientes de calcio de umbral bajo y las corrientes de cationes activadas por hiperpolarización funcionan de manera conjunta para generar oscilaciones de baja frecuencia aún en ausencia de otras conexiones talámicas, corticales o de núcleos provenientes del tallo cerebral (Coulter, 1998).

A diferencia de los husos del sueño que pueden ser registrados en el tálamo de animales decorticados, los complejos de punta-onda lenta de las crisis de ausencia requieren de

integridad de las vías tálamo-corticales. Se considera que los complejos de punta-onda lenta son el resultado de oscilaciones tálamo-corticales sincronizadas bilateralmente, donde las puntas corresponden a la suma temporal de potenciales de acción corticales y talámicos y las ondas lentas a potenciales inhibitorios sumados durante un período de tiempo mucho más largo. Algunos estudios han propuesto que tanto los husos del sueño como los complejos de punta onda lenta de las crisis de ausencia tienen un mecanismo similar. En el modelo felino de epilepsia generalizada provocada por penicilina, se ha reportado la transformación gradual de los husos del sueño hacia complejos de punta-onda lenta. Se ha postulado que ésta transición ocurre por un incremento en la inhibición recurrente cortical (Gloor y Fariello, 1988). Otra evidencia a favor de que las oscilaciones tálamo-corticales se encuentran implicadas en la génesis de los complejos de punta-onda lenta es el mecanismo de acción de la etosuximida. Este fármaco es un antiépiléptico específico para las crisis de ausencia y actúa bloqueando las corrientes de calcio de umbral bajo. Steriade y Contreras (1995) han caracterizado los cambios que ocurren a nivel celular durante la transición de husos del sueño a complejos de punta-onda en un modelo en gatos. Por medio de registros intracelulares in vivo, determinaron que durante los eventos paroxísticos de punta-onda lenta el patrón de descarga de la corteza, núcleos talámicos y el NRT es muy similar al registrado durante los husos del sueño. También registraron una excitación cortical recurrente durante la transición del sueño a los eventos paroxísticos y sólo en algunos casos un gran evento inhibitorio sincrónico proveniente del NRT. Todo lo anterior hace pensar, en este momento, que el tálamo, la corteza cerebral y los circuitos que los unen son suficientes y necesarios para generar los complejos de punta-onda lenta de las crisis de ausencia, reconociendo que otras áreas del cerebro están involucradas en la modulación de estos eventos (Steriade y Contreras, 1998; Steriade y Amzica, 1999).

1.5 Manifestaciones Clínicas

La descripción cuidadosa por parte de la persona que observa una crisis epiléptica es fundamental en el diagnóstico; sólo en raras ocasiones los médicos tienen la oportunidad de observar el tipo de crisis que aqueja al paciente. De tal forma, la descripción de las manifestaciones pre, ictales y postictales son importantes ya que permiten identificar si las crisis son generalizadas o parciales y determinar el posible sitio de la actividad epileptogénica (So, 1993).

Los pacientes con epilepsia pueden presentar diversas manifestaciones clínicas dependiendo de la o de las regiones del SNC afectadas por la despolarización anormal de las neuronas epileptogénicas.

Las crisis TCG se caracterizan por actividad paroxística generalizada, produce contracciones musculares inicialmente tónicas y posteriormente clónicas. Se acompañan de pérdida del estado de despierto, ocasionalmente de incontinencia de esfínteres y mordedura de la mucosa oral. Tiene una duración de 1 a 2 minutos y es seguida de un período postictal manifestado por un estado de confusión de duración variable. El EEG registra actividad paroxística generalizada, integrada por puntas y polipuntas mezcladas en forma irregular con ondas lentas.

Las crisis de ausencia se caracterizan por períodos breves en los cuales el paciente se encuentra desconectado del medio externo, sin perder el tono postural y sin período postictal. Generalmente se presentan en la infancia, muchas veces al día, y pueden ser causa de retardo en el aprendizaje. En la mayoría de los casos, desaparecen en la edad adulta. En este tipo de crisis el trazo electroencefalográfico se caracteriza por complejos de punta-onda de 3Hz, con duración de 5 a 20 segundos (Berckovic y Andermann, 1987).

Las crisis mioclónicas son sacudidas musculares bruscas que afectan predominantemente a las extremidades, sin alteración del estado de conciencia y que, ocasionalmente pueden provocar caídas si el paciente se encuentra de pie. Las crisis mioclónicas están presentes en una gran variedad de síndromes epilépticos. El EEG registra complejos de polipuntas-ondas lentas de 3 a 6 Hz (Obesso, 1995).

A diferencia de las crisis generalizadas, las crisis parciales tienen un inicio focal en cierta región de la corteza cerebral. Cuando no existe alteración en la conciencia se denominan crisis parciales simples; dependiendo de la región afectada el paciente puede tener manifestaciones motoras, sensitivas, psicogénicas, visuales, auditivas etc. En cambio las crisis parciales complejas se caracterizan porque existe una alteración en la conciencia. Puede ser precedida por una crisis parcial simple y evolucionar eventualmente a una crisis TCG.

Del 80 al 90% de las CPC tienen su origen en el lóbulo temporal y se denominan epilepsia del lóbulo temporal (ELT), el 10 % restante a nivel extratemporal, principalmente en el lóbulo frontal. Por lo general, este tipo de crisis tiene actividad motora prominente que afecta a las regiones corporales axiales, en la mayoría de los casos en forma asimétrica. Se acompaña de cambios posturales de actividad bimanual o bipedal y de automatismos verbales. Tienen una duración de 10 a 30 segundos y son predominantemente nocturnas (Williamson y Spencer, 1986).

Las crisis parciales del lóbulo temporal presentan eventos clínicos y electrofisiológicos secundarios a la actividad epileptogénica de sistemas neuronales localizados dentro de esta estructura. Se caracterizan por afectar la memoria, presentar fenómenos autonómicos, oroalimentarios, de la olfacción y la audición. Lo anterior se ha determinado por medio de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

dos métodos: el primero utiliza la estimulación directa de diversas zonas del lóbulo temporal con el registro simultáneo de las sensaciones percibidas por los pacientes; el segundo método emplea el registro de la actividad epileptogénica en pacientes con síntomas bien definidos con la finalidad de determinar la región responsable de dichos síntomas (Gloor, 1982).

Penfield y Perot (1963) utilizaron la técnica de estimulación eléctrica directa. Podemos resumir sus trabajos de la siguiente forma: La estimulación eléctrica de la circunvolución temporal anterior de Heschl evoca sensaciones auditivas no bien definidas; la estimulación de la circunvolución temporal superior produce alucinaciones e ilusiones auditivas bien definidas; la estimulación de la corteza temporal posterior especialmente del lado no dominante provoca alucinaciones visuales bien definidas. La estimulación de otras regiones del lóbulo temporal evoca el fenómeno del "déjà vécu", "déjà vu" y otros fenómenos mnésicos y del estado de ánimo. La estimulación de la ínsula es asociada con sensaciones viscerales, como dolor abdominal, náuseas y malestar epigástrico. La estimulación de la amígdala y región periamigdalina se asocia con sensaciones vagas de ansiedad y temor, disminución del estado de alerta, movimientos de masticación, pérdida de la actividad motora y desviación contraversiva de la cabeza. La estimulación del hipocampo está asociada con alteraciones de la memoria, temor, sensaciones placenteras y sexuales. Las sensaciones olfatorias son provenientes de la estimulación del uncus y de la amígdala.

Weiser (1983) clasificó la información previa y definió cinco tipos de epilepsia psicomotora de las cuales cuatro corresponden a un origen en el lóbulo temporal.

1.- Síndrome límbico-temporobasal. Las auras son muy comunes, incluyen sensaciones epigástricas, déjà vécu y sensaciones mnésicas complejas. Es muy frecuente un estado de disminución en la actividad motora y son muy raros los automatismos oroalimentarios.

2.- Síndrome temporal polar. Las crisis se caracterizan por cambios autonómicos prominentes y automatismos oroalimentarios.

3.- Síndrome opercular. Son crisis sugestivas de un origen cerca del giro de Heschl y tiene alucinaciones auditivas prominentes, movimientos de la cara y de extremidades superiores y síntomas sensitivos focales.

4.- Síndrome neocortical temporal posterior. En este tipo de crisis existen alucinaciones visuales, y vestibulares manifestadas por sensaciones de mareo y vértigo.

Delgado-Escueta y Walsh (1985) utilizaron registros de Video-EEG para definir el origen de la actividad epileptogénica de las crisis parciales complejas. Propusieron dos tipos: El tipo I, el más frecuente, se inicia con un decremento en la actividad motora y continua con automatismos estereotipados de contenido oroalimentario. El tipo II no demuestra decremento en la actividad motora, en cambio existe actividad motora con ciertos fines definidos, semejantes a las actividades motoras habituales, como vestirse, caminar, girar etc. Basado en registros de electrocorticografía y de resultados quirúrgicos Delgado-Escueta y Walsh concluyeron que las crisis de tipo I se originan en el lóbulo temporal medial y las del tipo II en una región extratemporal, si bien con conexiones preferenciales al lóbulo temporal.

En general la mayoría de las crisis del lóbulo temporal duran entre 40 y 60 s. lo que permite diferenciarlas de las crisis de ausencias que son más breves, de 10 a 20 segundos;

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

el periodo posictal es muy breve. Las crisis parciales del lóbulo temporal son secundarias a esclerosis mesial temporal y en algunos casos son secundarias a una lesión irritativa como la neurocisticercosis, malformaciones vasculares y neoplasias (Pacia y Ebersole, 1997).

1.6 Diagnóstico

Una vez que el paciente cuenta con el diagnóstico clínico de epilepsia, es necesario establecer la etiología de las crisis para prescribir el tratamiento adecuado. La finalidad de efectuar estudios adicionales en aquellos pacientes que ya han sido diagnosticados clínicamente, es saber en primer término, si la epilepsia es idiopática o existe alguna causa susceptible de ser tratada. Como segundo paso es necesario determinar el sitio exacto, suficiente y necesario para la evocación de las crisis epilépticas. La localización de la zona epileptogénica es importante, sobre todo en el grupo de pacientes con epilepsia de difícil control, y que son candidatos a la realización de tratamiento quirúrgico.

Desde hace muchos años el EEG ha sido el método diagnóstico de elección en los pacientes con epilepsia. La limitación del EEG en la localización de la zona epileptogénica, llevó al desarrollo de métodos invasivos como la electrocorticografía, electrodos de profundidad, electrodos esfenoidales, electrodos con abordaje a través del foramen oval, etc. Con la aparición de métodos diagnósticos con gran resolución espacial como la imagen por resonancia magnética (IRM) ha sido posible la detección de alteraciones estructurales muy pequeñas que pueden ser responsables de la epilepsia. En forma más reciente, se han agregado métodos que miden los cambios en el flujo sanguíneo asociados a la zona epileptogénica, para lo cual se puede utilizar la Tomografía por Emisión de Fotón Único (SPECT), la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y la Resonancia Magnética Funcional (fRM). De esta forma, es posible la realización de imágenes multimodales, con el

fin de combinar la información de los métodos referidos previamente. Esto permite efectuar un análisis desde diversos puntos de vista del sistema nervioso en general y de la zona epileptogénica en particular (Knowlton, 1998).

1.6.1 Métodos Electrofisiológicos

1.6.1.1 EEG convencional.

Este método, descubierto por Hans Berger en 1929, consiste en el registro de la actividad eléctrica cerebral por medio de electrodos de superficie. Años más tarde, en 1934, Adrian y Mathews y casi en forma simultánea Jasper y Charnichael obtuvieron registros similares. El mismo Berger describió en 1931 y 1933 los primeros registros de actividad paroxística de punta-onda. Posteriormente el EEG demostró ser una técnica muy útil en el diagnóstico no sólo de la actividad paroxística en pacientes con epilepsia, sino de actividad anormal relacionada a lesiones cerebrales focales y difusas (Goldensohn, 1998).

El EEG nos permite efectuar el diagnóstico diferencial entre la epilepsia y otras alteraciones paroxísticas no epilépticas como el síncope, la migraña, las crisis de pánico, trastornos somatoformes, etc. La sensibilidad y especificidad del EEG interictal en el diagnóstico de epilepsia es del 60 y 75 % respectivamente (Carpay, 1997). En forma adicional el EEG nos permite confirmar la presencia de actividad paroxística y determinar si se trata de actividad generalizada o focal.

Con el objetivo de mejorar la precisión diagnóstica del EEG convencional, se incorporaron diversas técnicas complementarias, algunas de ellas invasivas. Debido a la rapidez con la que suceden los fenómenos ictales, muchas veces no es posible determinar las características clínicas y electroencefalográficas del evento. Para solucionar este problema se han utilizado técnicas adicionales.

El video-EEG. Se realiza un EEG convencional que se despliega en un monitor de video dividido, en la otra mitad se observa al paciente, ambos eventos se graban en forma sincrónica. Por este medio es posible analizar detalladamente y en varias ocasiones las manifestaciones clínicas y electrofisiológicas de las crisis; esto permite determinar la zona sintomatogénica y la zona de inicio ictal.

Un problema adicional en los pacientes con epilepsia es el tiempo de registro. Un EEG convencional dura de 20 a 30 minutos, una ventana temporal muy corta para el registro de eventos interictales y aún más de eventos ictales. Para resolver este problema se realiza un monitoreo de EEG prolongado, la duración varía de 8 a 24 Hrs. Existen diversas técnicas, desde la más sencilla que consiste en la realización de EEG seriados en días alternos, hasta la grabación del EEG y la telemetría.

El problema de registrar fuentes de corriente intracerebrales con electrodos de superficie se ha tratado de resolver por medio de la colocación de electrodos más cerca de dichas fuentes. Por supuesto estos métodos son invasivos e implican cierto grado de morbi-mortalidad. Las técnicas más usadas son: la colocación de electrodos intracerebrales, la colocación de electrodos subdurales, los electrodos esfenoideales, la colocación de electrodos intracraneales a través del foramen oval y la electrocorticografía. Las dos últimas técnicas son las más usadas en el momento actual, cuando se planea tratamiento quirúrgico en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (ELT).

1.6.1.2 El problema directo y el problema inverso

El EEG convencional tiene limitaciones diagnósticas, una es su escasa resolución espacial y otra, que solo aporta información sobre la distribución de las diferencias de potencial sobre la superficie del cuero cabelludo y no de las fuentes de corriente responsables de

dicha distribución de voltaje. Lo anterior ha llevado a enunciar dos problemas conocidos como problema directo y problema inverso.

El problema directo se enuncia de la siguiente forma: "conociendo las fuentes de corriente eléctrica cerebrales y las características del medio conductor podemos calcular la distribución del voltaje que se registrará en el cuero cabelludo". Este problema puede tener una solución única. Desde luego este no es un problema relevante en el ámbito clínico, ya que difícilmente conocemos las fuentes de las corrientes eléctricas cerebrales. El problema inverso se define de la siguiente forma: "conociendo la distribución del voltaje en la superficie del cuero cabelludo, se trata de conocer el origen y magnitud las fuentes de corriente cerebrales que expliquen dicha distribución". Este es un problema más complicado, ya que no tiene una solución única. Es decir que fuentes de corriente intracerebrales de diversa forma y orientación pueden dar origen a una misma distribución de voltaje (Koles, 1998).

La solución de los problemas previos requiere del conocimiento de las características del conductor de volumen, debido a que la distribución de voltaje en la superficie será el resultado de la deformación de las fuentes de corriente a través del conductor de volumen finito, que es el cerebro, sus cubiertas, el cráneo y las partes blandas que lo cubren.

A continuación describiremos las características de las fuentes de corriente, de los diversos modelos de conductores de volumen y de las técnicas desarrolladas para intentar resolver el problema inverso.

1.6.1.3 Análisis de las Fuentes Electromagnéticas Cerebrales.

Una unidad arbitraria de estudio es una macrocolumna, la cual se define por el espacio que comprenden las colaterales de una neurona piramidal, con medidas aproximadas de 3.5 mm de longitud y 0.3 mm de diámetro. Cada una de estas macrocolumnas posee alrededor de 10^4 neuronas. Cuando un gran número de estas neuronas se despolarizan en forma sincrónica se genera un dipolo de corriente (J). Estos dipolos tienen al menos 6 parámetros que los definen: 3 para su localización según un plano cartesiano, 2 para definir su orientación y uno más para definir o evaluar su magnitud. De tal forma que, para poder determinar la localización de un dipolo debemos superar los 6 grados de libertad y con este fin deberemos de tener más de 6 electrodos de superficie por cada dipolo. Con los equipos convencionales de 20 canales, sin tomar en cuenta restricciones de localización, podemos determinar 3 dipolos (Nunez 1989).

Debido a que la corteza cerebral no es una estructura laminar plana, sino que presenta circunvoluciones y surcos, la orientación columnar de las neuronas y, por lo tanto, de sus dipolos equivalentes, pueden adoptar diversas orientaciones. Para poder registrar la suma de potenciales a nivel superficial son necesarias: la orientación radial de los dipolos, que no formen campos cerrados y la existencia de sincronía temporal de la actividad de gran número de neuronas.

Los dipolos con orientación radial son perpendiculares a la superficie cortical, ya sea a nivel de las circunvoluciones o bien en la parte profunda de un surco, en cambio los dipolos que se encuentran orientados paralelamente a la superficie cortical, en las paredes laterales de los surcos son imposibles de registrar por EEG.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En el caso del MEG debido a que existe una orientación ortogonal del campo magnético, en relación al campo eléctrico, los dipolos más susceptibles de registro, son los que se encuentran colocados en sentido tangencial a la superficie cortical, de tal forma que ambos métodos de registro son complementarios.

En la neocorteza existen aproximadamente 10^6 macrocolumnas, de tal forma que las combinaciones posibles de despolarizaciones y por lo tanto de los dipolos generados en cada una de ellas es muy grande, en forma adicional cada macrocolumna puede variar su estado en unos cuantos milisegundos. Por lo tanto, intentar explicar la actividad eléctrica cerebral por un conjunto de dipolos y determinar su localización y variación temporal es un problema sumamente complejo.

Nunez (1990), clasifica a los dipolos según la localización y las modificaciones temporales en cuatro tipos:

Dipolos tipo I, focalizados y estacionarios. Implica que podemos determinar en un punto de la corteza cerebral un conjunto de dipolos, definidos concretamente en el tiempo. Un ejemplo característico son los dipolos que explica las fuentes de los potenciales somatosensoriales.

Dipolos tipo II, localizados y no estacionarios. En forma similar a los anteriores, tienen la característica de estar restringidos a una determinada área de la corteza, pero presentan variaciones impredecibles en el tiempo; esta descripción corresponde a los dipolos de las zonas epileptógenas de la corteza cerebral que evocan la despolarización impredecible de un conjunto de macrocolumnas.

Dipolos tipo III, distribuidos y estacionarios. En este caso los dipolos no se restringen a una zona determinada de la corteza, aunque manifiestan una conformación temporal definida.

Dipolos tipo IV, distribuidos y no estacionarios. Estos dipolos se presentan en áreas muy grandes de la corteza cerebral, no tienen un arreglo temporal definido y es imposible determinar sus características espaciales o temporales. La mayoría de las veces nos enfrentamos a estos tipos de dipolos.

Por lo referido previamente, para poder localizar adecuadamente él o los dipolos responsables de los potenciales eléctricos cerebrales, registrados a nivel superficial, es imprescindible tener conocimientos a priori de las fuentes que se están tratando de identificar. Una de las restricciones más evidentes implica la localización de los dipolos en la corteza cerebral. Se pueden efectuar restricciones adicionales conociendo los fundamentos fisiológicos del fenómeno que se está estudiando. Un punto adicional es la utilización de conocimientos a priori de localización, proporcionados por medio de estudios de neuroimagen funcional, como la RM funcional, el SPECT o el PET.

1.6.1.4 Modelos del conductor de volumen

Se han postulado diversos modelos físico-matemáticos cuya intención es predecir los potenciales que se registrarán en el EEG. Todos los modelos intentan tomar en cuenta la forma y conductividad del cerebro, sus cubiertas, el cráneo y los tejidos blandos que la recubren. Estas estructuras presentan una conductividad de corriente diferente, si tomamos como unidad el tejido cerebral; los tejidos blandos tendrán una conductividad similar y el cráneo una conductividad menor de aproximadamente $1/80$ (Van Dijk y Spekreijse, 1990). El siguiente punto es la forma tridimensional de los modelos. Para fines de complejidad matemática, el modelo de las tres esferas concéntricas ha sido muy utilizado. En este modelo se infiere que existen dos esferas de conductividad similar, representadas por el tejido cerebral y por los tejidos blandos, separados por una esfera de baja conductividad, representada por el cráneo. Este modelo tiene la gran desventaja de ignorar las diferencias

en el grosor del cráneo, así como la existencia de los agujeros naturales, que modifican la conductividad uniforme de la esfera ósea (Leahy *et al.*, 1998).

El modelo llamado de las cuatro esferas, toma en cuenta una esfera adicional representada por el LCR. Se han efectuado comparaciones entre los modelos de tres y cuatro esferas, las que han demostrado variaciones poco significativas (Koles, 1998).

En fechas más recientes se han incorporado los denominados modelos realistas, debido a su capacidad para integrar la información obtenida por medio de IRM o TAC y determinar la forma de los diversos medios conductores (Pascual-Marquí y Michel, 1994; Valdés-Sosa *et al.*, 1996).

16.1.5 Brain Electrical Source Analysis (BESA)

Este método originalmente descrito por Scherg y Cramon (1985), efectúa un análisis en el dominio del tiempo y propone localizaciones espaciales a los diferentes dipolos registrados. En éste método no existe una solución única y automática, sino que requiere del conocimiento anatómico del usuario que somete a prueba una serie de hipótesis en relación a la fuente de la actividad eléctrica cerebral del evento en estudio. Una de las características primordiales del BESA es la posibilidad de efectuar un análisis de la localización de los dipolos equivalentes y determinar cómo se modifica la fuerza de los dipolos en cada una de las muestras registradas en el EEG. Esta característica es importante sobre todo en el estudio de señales bioeléctricas que poseen diversas fuentes que se activan en forma secuencial en el dominio del tiempo, como sucede con los potenciales evocados. El BESA utiliza un sistema de coordenadas angulares para localizar la posición de los electrodos de registro, con un máximo de 64 electrodos (Figura 1).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

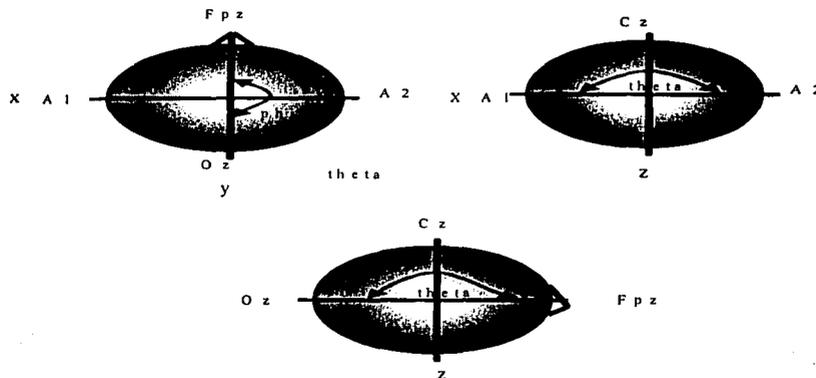


Fig. 1 Sistema de coordenadas y angulos del BESA. El sistema de coordenadas sigue los planos cartesianos x, y, z en los que el origen esta localizado a nivel de la comisura posterior. El eje z se proyecta verticalmente a nivel de Cz, el de las x hacia la derecha a nivel de T4, finalmente el eje y hacia la parte anterior a nivel de Fpz. Por medio de dos planos uno vertical siguiendo el eje z y uno horizontal x y se puede definir la localización utilizando las coordenadas angulares, de tal forma que el ángulo theta mide la posición en sentido vertical iniciando a nivel de Cz con 0 grados y a nivel de Fpz, Fp1, Fp2, F7, F8, T3, T4, T5, T6, O1, O2, Oz 90 grados, con valores negativos a la izquierda y positivos a la derecha.

El ángulo phi mide los valores en un plano horizontal iniciando a partir de un eje entre T4-T3 que representa 0 grados y que se desplaza en sentido inverso de las manecillas del reloj para valores positivos hasta 90 grados a nivel de Fpz-Oz y en sentido contrario con valores negativos.

Cada uno de los sitios referidos posee cierto grado de excentricidad a partir del centro imaginario de la esfera, que se mide en porcentaje del radio del cráneo para evitar que modificaciones en el tamaño cefálico influyan en los cálculos referidos. Los cálculos se realizan para un radio de 85 mm. En un modelo de tres esferas, con un grosor promedio del cráneo de 8 mm, la excentricidad de la superficie cortical es de 70 mm y la duramadre de 72 mm.

El BESA utiliza estadística multivariada, específicamente el análisis de componentes principales. Por medio de esta técnica se intenta explicar el máximo de variabilidad de una variable dependiente, sólo con unas cuantas variables. La forma de evaluar este intento es

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

por medio de la varianza residual (VR), de tal forma que mientras nuestro modelo se acerque más al modelo que intenta sustituir, la VR medida en porcentaje será menor. La VR se define como el porcentaje de la varianza del EEG que no puede ser explicada por el modelo de dipolos propuesto.

Aplicado al tema que estamos tratando, podemos decir que en la solución del *problema inverso*, el objetivo es encontrar por medio del análisis de componentes principales, los dipolos equivalentes que explican la mayoría de la actividad eléctrica cerebral registrada por los electrodos de superficie.

Los pasos necesarios para efectuar un análisis de las fuentes de la actividad eléctrica cerebral con BESA podemos resumirlos de la siguiente forma:

El registro del EEG con el mayor número de electrodos posible con un máximo de 64 canales, técnicamente adecuado, libre de actividad extracerebral de origen muscular, movimientos oculares e interferencia de ruido ambiental. Estas características nos permiten tener mayor precisión en la localización de las fuentes eléctricas cerebrales. Es importante mencionar que BESA nos permite realizar pequeños ajustes a señales no óptimas, como filtrado de bajas y altas frecuencias y corrección de la línea de base. Se tendrán mejores resultados mientras más limpia sea la señal original, lo que incrementará el índice señal-ruido.

Una vez que es obtenida una adecuada señal eléctrica cerebral se procede a determinar una ventana de análisis que generalmente comprende las latencias en donde a priori sospechamos que se puede registrar el evento de interés. Esto disminuye notablemente el número de dipolos que interviene en un modelo. Posteriormente se obtiene un modelo inicial que intenta efectuar un acercamiento burdo a las fuentes más importantes que expliquen la mayor varianza posible. Para tal efecto se escoge un conjunto de tres dipolos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

orientados ortogonalmente en cada uno de los ejes de las coordenadas cartesianas, pero que poseen un origen común. Posteriormente se efectúa un recorrido por las principales regiones cerebrales, poniendo énfasis en las que de antemano sospechamos, que son las causantes de la señal en estudio. Este recorrido se efectúa generalmente siguiendo movimientos muy gruesos de 10 a 20 grados. La guía en ésta búsqueda será la disminución de la varianza residual. En las regiones en donde esto ocurra se podrá efectuar un análisis con pasos más finos. En este momento se puede intentar agregar más de una fuente, con la finalidad de reconocer sitios alternos que puedan estar originando la señal del EEG. Con esto se puede observar en que grado se modifica la varianza residual al agregar un mayor número de fuentes. Como en todo modelo, el mejor será el más sencillo, el que utilizando el menor número de fuentes explique la mayor varianza posible.

Es aconsejable hacer uso de un modelo que incluya fuentes simétricas y compararlo con aquellos con fuentes asimétricas, ya que se suele confundir modelos con dipolos a nivel del vertex que en realidad se originan en forma bitemporal. Este ejemplo es característico en los potenciales evocados auditivos, específicamente de la N100.

Una vez que se ha obtenido una o varias localizaciones con tres dipolos ortogonales, se procede a efectuar una recolocación de cada uno, con la finalidad de distribuir mejor la fuente de origen. En esta etapa se puede modificar la orientación de los dipolos o bien colocar restricciones de orientación a los mismos. Con estos ajustes finales se puede tener un modelo más preciso y por lo tanto con una varianza residual menor. Varianzas residuales por abajo de 10% son aceptables y cercanas al 1% son ideales.

Al alcanzar la mejor varianza residual en un sitio que fisiológicamente y en forma a priori tenga congruencia con la señal en estudio, se procede a determinar que tanto los dipolos encontrados producen una señal similar a la original, es decir se efectúa un problema

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

directo con los dipolos postulados. BESA nos permite observar en una misma pantalla nuestra señal de origen y la señal sintetizada a partir de los dipolos. Es posible que las señales sean similares únicamente en la ventana de análisis. De hecho un buen ejercicio es efectuar un análisis en un sitio previo a nuestra señal de interés, que puede ser en el caso de los potenciales evocados a nivel preestímulo y deberemos observar una varianza residual muy elevada debida a que no existen dipolos suficientes que expliquen en dicho momento la señal del EEG.

Un análisis conveniente es ver cómo se modifica la intensidad de los dipolos en el dominio del tiempo, de tal forma que si el modelo es adecuado para el segmento de interés podremos observar cómo en dicho intervalo la intensidad de los dipolos se incrementa notablemente y la varianza residual se acerca a su valor mínimo.

BESA también ha sido utilizado en la localización de fuentes de corriente en pacientes con epilepsia rolándica benigna, con resultados muy precisos en la localización a nivel de la corteza motora (Manganotti *et al.*, 1998). Wong (1998), incluso ha postulado que en este tipo de epilepsia existen dos formas clínicas y que es posible identificar la de mejor pronóstico dependiendo de la conformación tridimensional de los dipolos.

1.6.1.6 Tomografía Eléctrica Cerebral

1.6.1.6.1 LORETA

Pascual-Marquí y Michel (1994) describieron el método LORETA (Low Resolution Electromagnetic Tomography), una técnica que propone una solución al problema inverso, capaz de efectuar la localización de las fuentes eléctricas cerebrales en tercera dimensión, creando una tomografía eléctrica cerebral. Se sabe que un número infinito de fuentes

eléctricas cerebrales puede producir exactamente el mismo potencial eléctrico registrado a nivel extracraneal. Sin embargo los autores asumen que existe información suficiente en los voltajes extracraneales registrados en el EEG para aproximarse a la determinación en tercera dimensión de los generadores eléctricos. Por lo tanto, LORETA no es un método que obligue a los generadores neuronales a existir en la forma de uno o varios dipolos. Si existiera un sólo dipolo, LORETA produciría una imagen borrosa de un punto, en tercera dimensión. La cantidad de dispersión en el punto o grado de borramiento y el error de localización, disminuye en tanto se incrementa el número de canales del EEG.

LORETA selecciona la solución con mayor suavidad espacial. Es decir, los cambios que ocurren en la localización de las fuentes no pueden ser bruscos. Esta técnica se basa en un principio neurofisiológico: cuando hay una actividad relevante en el EEG se ha activado un gran conjunto de neuronas de una región, no un pequeño grupo neuronal que daría una solución puntual.

Hay que dejar claro que la localización de LORETA se refiere a una localización real en tercera dimensión. Se podría pensar que un conjunto de localizaciones en dos dimensiones, a profundidades diversas y seleccionando la profundidad que mejor explique los datos registrados en el EEG, sería una técnica adecuado de localización en tercera dimensión. Sin embargo cuando estos métodos se someten a pruebas de localización son incapaces de localizar adecuadamente la profundidad de la fuente eléctrica cerebral, por lo que en términos estrictos no son técnicas tomográficas.

LORETA utiliza el modelo cerebral clásico de tres esferas y efectúa la proyección de los resultados en mapas creados en tercera dimensión. Además intenta superar uno de los problemas de las soluciones de mínima-norma, en los cuales existe un sesgo intrínseco

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

para realzar las fuentes más superficiales. LORETA intenta ponderar cada una de las fuentes según su profundidad para ajustar dicho sesgo.

Inicialmente se comprobó la utilidad de éste método evaluando los resultados en la localización de las fuentes de corriente correspondientes a la P100 de los potenciales evocados visuales con estimulación por medio de un patrón reverso (Pascual-Marquí, Michel y Lehmann, 1994). Se comparó contra los resultados obtenidos por el análisis de dipolos. Se concluyó que LORETA tiene mayor precisión en la localización de fuentes que el análisis de dipolos.

Se ha efectuado un solo estudio en el que se aplica éste método en el análisis de la actividad paroxística focal y de su propagación a regiones adyacentes, que tiene ventajas teóricas sobre el método del análisis de dipolos en donde únicamente se puede determinar el origen, pero es inadecuado para el análisis de la propagación (Lantz *et al.*, 1997). En el estudio referido se analizaron siete pacientes con registro de EEG de 22 electrodos de superficie y 10 electrodos subdurales. Se identificaron 111 descargas subdurales. La utilización del LORETA reveló una alta densidad de corriente en el área correspondiente a las puntas subdurales registradas en relación a otras regiones carentes de las mismas. Por lo tanto este método es promisorio en la localización de la actividad paroxística cerebral.

LORETA también ha sido utilizado en la localización de fuentes de corrientes cerebrales de la P300 (Anderer *et al.*, 1998), y de otros potenciales relacionados a eventos (Strik *et al.*, 1998; Wang *et al.*, 1999).

1.6.1.6.2 VARETA

Valdés-Sosa *et al.* (1996) propusieron una nueva técnica denominada VARETA (Variable Resolution Electrical Tomography). Esta es similar a LORETA en cuanto a la suavización

espacial de las fuentes. Sin embargo, LORETA impone siempre la máxima suavización espacial a los datos, por lo que los puntos fuentes se observan siempre borrosos; en cambio, VARETA impone cantidades diferentes de suavización espacial para diferentes tipos de generadores.

En forma adicional, en el VARETA las fuentes de corriente son restringidas a la sustancia gris. Esto se logra usando una mascarilla probabilística que prohíbe la localización de las fuentes donde la mascarilla tienen valores de 0. Estos valores son asignados al LCR y a la sustancia blanca.

La obtención de la máscara probabilística se puede hacer de dos formas: La primera es por medio de imágenes de RM individuales de cada paciente. La segunda es por medio del Atlas Probabilístico Cerebral de Evans, desarrollado en el Instituto Neurológico de Montreal. Este cerebro promedio se obtuvo por la promediación de 305 imágenes cerebrales de RM. Es de esperar que la primera forma tenga mayor precisión que la segunda. La segunda tiene la ventaja de que no requiere de un estudio costoso, y no siempre disponible, como es la IRM del propio sujeto.

Al igual que LORETA, VARETA utiliza un modelo de tres esferas. La conductividad asumida para el cerebro y la piel es de 1 y para el cráneo es de 0.0125. Para la localización de los electrodos de registro se utiliza el mismo sistema de coordenadas polares de BESA, con un índice del radio para la piel de 1, para el cráneo de 0.94 y para el cerebro de 0.86. Además la colocación de los electrodos de registro puede ser más precisa por medio de un sensor de posición de tercera dimensión, que utiliza marcas externas bien definidas para la orientación espacial.

VARETA tiene la capacidad de efectuar el análisis de las fuentes de corriente cerebrales en el dominio del tiempo y la frecuencia. Cuando se efectúa el análisis en el dominio del

tiempo, las fuentes de corriente se pueden calcular en uno o en varios puntos temporales de un potencial evocado o de un evento paroxístico en el EEG. Hasta el momento se han efectuado estudios con VARETA para la localización de fuentes de corriente en potenciales evocados visuales (Muller et al., 1998) y potenciales evocados auditivos (Picton *et al.*, 1999).

En el dominio de la frecuencia, VARETA utiliza la Transformada Rápida de Fourier (FFT) para localizar las fuentes eléctricas de fenómenos estacionarios (Bosch *et al.*, 2001). Se ha reportado la localización de fuentes de corriente durante el cálculo mental (Harmony *et al.*, 1999) y en el desempeño durante diversas tareas cognitivas (Fernández *et al.*, 1998). También es posible comparar los resultados obtenidos del análisis espectral contra una base de datos normales para obtener una tomografía eléctrica cerebral cuantitativa. Fernández-Bouzas *et al.*, (1999) reportan las fuentes de corriente obtenidas en presencia de lesiones cerebrales. Evidentemente la capacidad de análisis en el dominio de la frecuencia es una ventaja de VARETA sobre BESA y LORETA.

Esta técnica se ha probado también en casos aislados de encefalopatía por HIV, pacientes con esclerosis múltiple y epilepsia parcial, en los cuales existe concordancia entre las fuentes de corrientes detectadas con VARETA y las lesiones cerebrales observadas en los estudios de IRM convencional (Valdés-Sosa *et al.*, 1997).

1.6.1.7 Otras técnicas de localización (CURRY, MUSIC y FOCUS)

Además de las técnicas referidas previamente, existen otras que comparten algunas de sus características. CURRY es una técnica desarrollada por Neuroscan Labs. para la localización de fuentes de corriente electromagnéticas: Utiliza para tal fin modelos anatómicos reales obtenidos de la TAC o la IRM del paciente. CURRY utiliza una solución de la mínima norma y tiene la posibilidad, al igual que LORETA, de localizar las fuentes

con el máximo de suavización posible, con capacidad de restringir las soluciones a la corteza cerebral. En esta técnica también es posible la localización de las fuentes de corriente ajustando uno o varios dipolos. Se pueden utilizar restricciones obtenidas de SPECT, PET o fMRI. El programa que utiliza dipolos para la localización de fuentes de corriente se llama MUSIC (Mosher, Baillet y Leahy, 1999). Con la finalidad de comparar la localización de las fuentes de corriente obtenidas con estas técnicas, existe la posibilidad de efectuar superposiciones de las fuentes de corriente con otro tipo de imágenes, por ejemplo: PET, IRM y SPECT. En la siguiente sección efectuamos una revisión de la aplicación de ésta técnica a la localización de fuentes de corriente en pacientes con ELT.

Scherg (1994) perfeccionó algunos elementos de BESA; generó una nueva técnica denominada FOCUS. Con esta técnica no es necesario efectuar un ajuste de los dipolos para cada uno de los segmentos del EEG, por el contrario sobre la base de dipolos múltiples fijos es posible determinar si la actividad paroxística en el EEG consiste en un generador único y discreto o bien de generadores múltiples.

1.6.1.8 Localización de fuentes electromagnéticas cerebrales en epilepsia

El análisis de dipolos fue el primer método aplicado a la localización de fuentes eléctricas cerebrales en epilepsia, y, las crisis parciales complejas las primeras en ser estudiadas. Ebersole y Wade (1990 y 1991), por medio de BESA, estudiaron a un grupo de pacientes con CPC y analizaron las puntas registradas en los electrodos colocados sobre la región temporal. Ellos observaron que las puntas adoptan patrones definidos y proponen dos tipos de puntas temporales. El Tipo I de puntas tienen un campo máximo negativo a nivel temporal inferior y positivo a nivel del vértex. Al efectuar el análisis de dipolos las fuentes son modeladas en una localización temporal, con un dipolo con una orientación oblicua. En las puntas tipo II tienen un campo máximo negativo temporal lateral y el campo

positivo en la región temporal contralateral. Este tipo de puntas al ser modeladas por dipolos equivalentes tienen una localización a nivel del lóbulo temporal con una orientación radial y horizontal. Con estos resultados los autores concluyeron que los dipolos de espigas tipo I sugieren una fuente en la corteza temporal basal y los dipolos de espigas tipo II fuentes localizadas en la corteza temporal lateral.

Ebersole (1998) refiere que el análisis de dipolos se puede efectuar no sólo en un instante de tiempo, sino que se puede extender a todos los valores del segmento temporal de la punta. Utilizando dicho enfoque reporta puntas con un modelo de dipolos secuenciales en una misma localización y orientación; lo opuesto, es decir puntas con dipolos que cambian en orientación y localización, significó que diversas fuentes se activan en forma asincrónica en áreas corticales diferentes. Este enfoque aporta mayor información, sin embargo, es un procedimiento que consume mucho tiempo, ya que se tiene que calcular una solución por cada instante de tiempo a lo largo de toda la secuencia de la punta.

Yoshinaga *et al.* (1992) utilizando un programa de análisis de dipolos, estudiaron a 42 pacientes divididos en tres grupos. El primero con epilepsia rolándica benigna (ERB), los cuales característicamente presentaron puntas en las regiones centrotemporales en el EEG convencional. El segundo grupo comprendía pacientes con puntas centrotemporales diferentes de la ERB y el tercer grupo era de pacientes con puntas en regiones diferentes a la centrotemporal. En todos los pacientes con ERB, los dipolos estuvieron localizados en el área rolándica, con dipolos muy estables. Por el contrario, en los pacientes con otros tipos de epilepsia, los dipolos fueron menos estables; siendo los más inestables los registrados en los pacientes con retardo mental.

La ERB ha sido estudiada también con BESA (Wong, 1992, 1993; Manganotti *et al.*, 1998). A través de estos trabajos los autores concluyeron que en la ERB es posible

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

determinar dos tipos clínicos, según la morfología de las puntas registradas y por lo tanto del tipo de los dipolos equivalentes, ambos situados en la región rolándica. El primero de ellos corresponde a pacientes con puntas con una negatividad superficial monopolar, con dipolos en orientación radial. El segundo tipo es más raro y está conformado por una morfología bipolar negativa-positiva con una orientación dipolar tangencial. La importancia radica en la posibilidad de asociar las características de los dipolos con las características clínicas. Los estudios referidos reportan una diferencia intergrupo muy significativa ($p < 0.001$) entre las características clínicas de los dos tipos de puntas. Así, cuando se registraron dipolos radiales, los pacientes tuvieron crisis más frecuentes, retardo en el desarrollo psicomotor, mal rendimiento escolar, y alteraciones neurológicas focales. Wong (1998) postula que en la génesis de este tipo de epilepsia, y muy probablemente de otras epilepsias parciales, es de suma importancia la región en donde se localiza la zona epileptogénica. Afirmo, que cuando la zona epileptogénica se encuentra situada en la circunvolución, producirá puntas con dipolos radiales que tienen un potencial epileptogénico mayor y que cursan con manifestaciones neurológicas más severas que las zonas epileptogénicas situadas a nivel de las paredes de las cisuras que evocan dipolos tangenciales. El mismo autor piensa que estos resultados apoyan el principio de la transección subpial desarrollada por Morrell (1989) en donde se efectúa una serie de cortes perpendiculares al eje de una circunvolución para evitar la propagación de excitabilidad de zonas epileptogénicas situadas en las circunvoluciones. Estos cortes se han realizado en zonas funcionales muy importantes sin que exista un déficit funcional significativo, por el hecho de que las fibras se originan en las zonas más profundas de los surcos y no son afectadas con las transección subpial.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La epilepsia infantil del lóbulo occipital se ha estudiado también por medio del análisis de dipolos. Este tipo de epilepsia se caracteriza por la presencia de puntas registradas en el lóbulo occipital, en niños neurológicamente normales y con buen pronóstico para el control de las crisis. Existe otro tipo de epilepsia con actividad paroxística occipital que se acompaña de lesiones estructurales en dicha región y con un pronóstico menos favorable. Igual que en las crisis del lóbulo temporal y en la ERB, se han realizado intentos de discriminar por medio del análisis de dipolos entre las dos posibilidades diagnósticas.

Van der Meij *et al.* (1997) estudiaron dicho problema en dos grupos de pacientes: el primero con diez pacientes con epilepsia idiopática y el segundo con 25 pacientes con epilepsia secundaria; ambos con actividad paroxística focal occipital. Por medio del análisis de dipolos los autores concluyeron que los dipolos se encuentran a nivel cortical superficial en el caso de los pacientes con epilepsia idiopática; en cambio, son más profundos en el caso de epilepsias secundarias. Al analizar la utilidad diagnóstica se reportó una sensibilidad del 67% y una especificidad de 74%.

No sólo las crisis parciales han sido estudiadas con análisis de dipolos. Las crisis generalizadas y en especial las crisis de ausencia con actividad paroxística de punta-onda de 3 Hz también han sido evaluadas por medio del análisis de dipolos. Rodin *et al.* (1994) efectuaron un trabajo para determinar las fuentes de corriente en este tipo de actividad epiléptica. Utilizaron BESA en siete pacientes, con 87 eventos paroxísticos en total. Al realizar el análisis con una fuente regional localizada en la región frontal basal cerca de la línea media, se obtuvieron varianzas residuales entre 82 y 89 %. Por el contrario, cuando se utilizaron dos fuentes regionales simétricas, las fuentes continuaron en las regiones frontales basales a 2 cm de la línea media, pero la varianza residual disminuyó

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

notablemente, con valores entre el 7 y 9%. Estos resultados apoyan la activación simétrica cortical de las regiones frontales basales en las crisis de ausencias.

Existe un estudio (Mine *et al.*, 1998) que compara el grado de precisión en la localización por medio del análisis de dipolos y la electrocorticografía por medio de electrodos subdurales. Desafortunadamente este estudio sólo tiene dos pacientes. El primero con crisis del lóbulo frontal y puntas registradas sobre todo en P4. El análisis con dipolos concordó perfectamente con la región detectada por medio de electrocorticografía. El paciente fue sometido a transección subpial ya que la zona epileptogénica se encontraba situada a nivel de la corteza sensorial.

En el segundo paciente, con crisis del lóbulo temporal y con puntas en T3 y F7, se registraron dipolos radiales localizados en la región temporal basal izquierda, que concordaron también con el registro electrocorticográfico.

En cuanto a la tomografía eléctrica cerebral, se ha efectuado un solo estudio en el que se aplica LORETA para el análisis de la actividad paroxística focal y de su propagación a regiones adyacentes, que tiene ventajas teóricas sobre el método del análisis de dipolos en donde únicamente se puede determinar la localización, magnitud y orientación de los dipolos (Lantz *et al.*, 1997). En el estudio referido se analizaron siete pacientes con registro de EEG de 22 electrodos de superficie y 10 electrodos subdurales. Se identificaron 111 descargas subdurales. El análisis con LORETA reveló una mayor densidad de corriente en el área donde se habían encontrado puntas en el registro subdural en relación con otras regiones donde no se observaron puntas. Por lo tanto este método es promisorio en la localización de la actividad paroxística cerebral.

Utilizando CURRY, Herrendorf *et al.* (2000) estudiaron a cinco pacientes con ELT confirmada por medio de tratamiento quirúrgico exitoso. En todos los pacientes CURRY

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

localizó adecuadamente el lado y la región afectada. Se detectó un promedio de 13.6 mm de diferencia entre la fuente localizada con esta técnica y el hipocampo reseado quirúrgicamente. Cuatro casos tuvieron propagación extratemporal, sin embargo, CURRY localizó adecuadamente la zona epileptogénica primaria a nivel temporal.

Scherg y Ebersole (1994) utilizaron FOCUS para localizar las fuentes de corriente cerebrales en pacientes con ELT. Fueron capaces de diferenciar entre un origen meso-basal contra el lateral temporal o frontal. También determinaron la existencia y dirección de la propagación de la fuente primaria de corriente. Assaf y Ebersole (1997) estudiaron 40 pacientes con ELT sometidos a tratamiento quirúrgico. Ellos corroboraron los resultados de Scherg, ya que fueron capaces de diferenciar un origen temporal lateral, temporal mesial y temporal anterior.

1.6.2 Métodos de Neuroimagen

En los casos en que clínicamente o por el EEG se sospecha la posibilidad de un inicio focal y sobre todo si se trata de pacientes mayores de 20 años, es necesario efectuar estudios de neuroimagen, idealmente imagen por resonancia magnética (IRM), para identificar lesiones de tipo ocupativo o bien alteraciones tróficas del hipocampo. En aquellos pacientes que serán sometidos a tratamiento quirúrgico, es necesaria la realización de una evaluación prequirúrgica completa, con la finalidad de determinar posibles lesiones epileptógenas (Duncan, 1997). Describiremos a continuación los métodos mas relevantes.

1.6.2.1 Imagen por Resonancia Magnética

Las IRM es el método ideal para identificar alteraciones estructurales en pacientes con epilepsia. Las imágenes obtenidas contienen detalles anatómicos muy finos que en épocas

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

pasadas sólo era posible obtener con la autopsia. La posibilidad de detectar zonas epileptogénicas en pacientes con epilepsia ha modificado los criterios de selección de pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico. A continuación referimos estudios representativos de IRM aplicada al diagnóstico de ELT.

Guilliam *et al.* (1997) realizaron un estudio para determinar la concordancia de la IRM y del EEG ictal e interictal, con los resultados obtenidos con el tratamiento quirúrgico por medio de lobectomía temporal anterior y de los estudios histopatológicos. Existió concordancia entre las alteraciones lateralizadas de la IRM y el EEG interictal en el 61% de los pacientes. De estos pacientes 77 % estuvieron libres de crisis posterior a la lobectomía. La esclerosis mesial temporal fue confirmada histopatológicamente en el 80 % de los pacientes independientemente de los hallazgos de IRM o electroencefalográficos.

Se ha puesto en duda si la esclerosis mesial temporal es causa de crisis del lóbulo temporal o si bien es efecto de las mismas. Para tratar de solucionar este problema Cascino (1991) diseñó un estudio en el cual se efectuó un seguimiento de un año de pacientes recientemente diagnosticados con ELT. Se estudiaron 36 pacientes, en los cuales se realizó IRM, que incluía la medición del volumen del hipocampo. En la etapa inicial del estudio se detectó que el 11% de los pacientes presentaron EH, otro 11 % tuvo anomalías diferentes a la EH y 78 % IRM normal. El 64% de los pacientes estudiados tuvieron crisis recurrentes durante el periodo de seguimiento. Uno de los 4 pacientes con EH tuvo crisis diarias y en la segunda IRM tuvo incremento en los tiempos de relajación en T2 que reflejaron daño del hipocampo por las crisis. Dos pacientes más tuvieron cambios significativos, probablemente relacionados a disminución del edema o inflamación, posterior al control adecuado de las crisis. Ninguno de los pacientes con alteración en el hipocampo distinta a la esclerosis desarrollaron incremento en los tiempos de relajación de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

T2 durante el periodo de seguimiento, no obstante la presencia de crisis recurrentes. Esto último apoya la posibilidad de que las crisis recurrentes no condicionan, al menos en el corto plazo, la presencia de EH.

Recientemente, se ha utilizado la IRM para examinar la corteza temporal y la sustancia blanca subyacente, para determinar si las crisis del lóbulo temporal alteran las características de estas estructuras. En un estudio realizado por Lee (1998) hubo una reducción bilateral en el volumen total del lóbulo y en el volumen cortical temporal. En cambio, el volumen de la sustancia blanca se encontró disminuido ipsilateralmente al foco epileptógeno, lo cual sugiere que estos cambios están relacionados a la duración de la epilepsia y pueden ser debidos a la presencia misma de las crisis.

1.6.2.2 Espectroscopia por Resonancia Magnética (MRS)

La MRS utiliza la información que proporciona la frecuencia de resonancia de determinado elemento para brindar información química. En el caso de pacientes con epilepsia se ha usado la espectroscopía de protones de hidrógeno (^1H). La información obtenida en la espectroscopía se representa en una gráfica con la intensidad de la señal contra la frecuencia de resonancia, en donde el área bajo la curva significa la amplitud de la señal a determinada frecuencia.

Los elementos más útiles en pacientes con ELT son el N-acetilaspártato (NAA), la creatina+fosfocreatina (Cr) y los compuestos que contienen colina (Cho). El NAA se encuentra predominantemente en las neuronas, mientras que la creatina y colina se encuentran en las neuronas y sobre todo en las células de la glía. En estudios experimentales se ha demostrado que el NAA es producido a nivel mitocondrial; así los compuestos que bloquean la cadena respiratoria disminuyen los niveles de NAA. Por lo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

tanto la disminución del NAA traduce un decremento o daño en la población neuronal o bien un bloqueo en la producción de energía a nivel celular. Estas alteraciones han sido encontradas en tumores, epilepsia, traumatismo craneoencefálicos e infartos (Duncan, 1998).

Es muy probable que en el caso de la epilepsia los cambios metabólicos precedan a los cambios anatomopatológicos, de tal forma que bajo este principio se inició el uso diagnóstico de la MRS.

En algunos pacientes con ELT e IRM normal, la RMS puede detectar anomalías en el metabolismo del lóbulo temporal. Connelly *et al.* (1998) estudiaron siete pacientes con ELT de difícil control, con IRM cerebral normal, volumen normal del hipocampo y valores normales de T2 de la amígdala y del hipocampo. Los resultados se compararon con 13 personas controles y con 15 pacientes con EH. El índice de N-Acetil aspartato/ (colina - creatinina + fosfocreatina) fue anormalmente bajo en cinco de los siete pacientes. En dos la disminución fue bilateral. Estas alteraciones fueron similares a las del grupo de pacientes con EH. Estos resultados corroboran la hipótesis de que la MRS puede ser útil en detectar anomalías que no han sido detectadas en estudios de IRM.

Por otra parte, Kuzniecky *et al.* (1998) efectuaron la correlación entre el grado de esclerosis del hipocampo y la alteración en el índice de N-Acetil aspartato / (colina - creatina + fosfocreatina). Para tal efecto se estudiaron 30 pacientes antes de someterlos a lobectomía temporal. Encontraron que en el 93% las mediciones volumétricas temporales concordaron con el lado afectado y en el 97% al utilizar la MRS. El coeficiente de Pearson entre el grado de la pérdida del volumen del hipocampo con el índice de N-Acetil aspartato / (colina - creatina + fosfocreatina) no demostró correlación alguna, de tal forma que concluyeron que no existe concordancia entre las alteraciones estructurales del hipocampo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

y las alteraciones metabólicas y que por lo tanto estas técnicas examinan procesos distintos en la epilepsia de lóbulo temporal.

1.6.2.3 Tomografía por Emisión de Fotón Unico

En la última década SPECT y PET han permitido el estudio del flujo sanguíneo y del metabolismo cerebral en pacientes con epilepsia. Estos métodos han aportado información valiosa que complementa la obtenida por los métodos diagnósticos referidos previamente (Aihara *et al.*, 1997).

En el SPECT se utilizan diversos radiofármacos para medir el flujo sanguíneo cerebral regional. De los más utilizados es el ^{99m}Tc (HMPAO) debido a que puede ser utilizado tanto en estudios en etapa interictal como en la ictal. Sin embargo, tiene el inconveniente de que tiene que ser preparado justo antes de su aplicación, por lo que requiere de mayor infraestructura técnica para su preparación (Berkovic y Newton, 1998).

Por medio de PET interictal, se pudieron determinar zonas de hipometabolismo de glucosa que concordaban en una alta proporción con los resultados postquirúrgicos (Engel *et al.*, 1982). Con SPECT, los mejores resultados han sido obtenidos cuando el estudio se realiza en la etapa ictal o posictal. El SPECT es anormal por la existencia de incremento del flujo sanguíneo regional en pacientes con crisis parciales (Theodore *et al.*, 1983).

Los estudios interictales en pacientes con ELT han demostrado zonas de hipoperfusión en el lado del foco epiléptico. Se ha referido que el 50% de los pacientes tienen zonas de hipoperfusión en el mismo lado de la zona epileptógena. Cuando se analiza la concordancia en las regiones afectadas la precisión en la localización es aún menor, sobre todo cuando se trata de casos de epilepsias con crisis parciales a nivel extratemporal (Newton *et al.*, 1995).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En los estudios que citan casos con SPECT iciales, se ha demostrado una sensibilidad del 95%. Sin embargo debe de contarse con personal técnico capacitado en el manejo y preparación de radiofármacos y tener la oportunidad de administrarlo en la etapa ictal que es muy breve en el caso de las CPC. En aquellos pacientes que presentan crisis parciales simples o bien crisis parciales complejas secundariamente generalizadas, los cambios en la perfusión son muy inconstantes y de escasa utilidad en la localización (Newton *et al.*, 1992).

1.6.3 Evaluación diagnóstica prequirúrgica

Se considera que en los Estados Unidos existen aproximadamente 100000 pacientes con epilepsia que son candidatos a tratamiento quirúrgico; entre 5000 a 10000 pacientes se agregan a este grupo anualmente. Sin embargo, actualmente sólo se realizan 2000 cirugías anuales para el tratamiento de la epilepsia (Engel, Heinz-Gregor y Spencer, 1998). En nuestro país existen algunos Centros Hospitalarios que han conformado grupos dedicados al tratamiento quirúrgico de la epilepsia.

Se considera que en este momento el tratamiento quirúrgico de la epilepsia está siendo subutilizado debido a la necesidad de una evaluación prequirúrgica muy compleja y costosa, además de una escasa difusión y conocimiento de esta opción terapéutica. Afortunadamente ambas situaciones se están modificando.

En términos generales son candidatos a tratamiento quirúrgico de la epilepsia, aquellos pacientes con crisis de difícil control. Este grupo de pacientes comprende entre el 5 al 10 % de todos los pacientes con epilepsia. En las epilepsias de difícil control las crisis ocurren a pesar de un tratamiento médico apropiado y bien llevado, con dos esquemas

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

terapéuticos específicos, que incluyen cuando menos dos antiepilépticos cada uno y por un mínimo de seis meses (Velasco y Velasco, 1985).

Existen factores de riesgo que indican la probabilidad de persistencia de las crisis. El principal criterio es una frecuencia alta de crisis diarias o semanales. La presencia de crisis agrupadas incrementa aún más este riesgo. El inicio en los primeros años de vida y la presencia de daño cerebral estructural también han sido asociado a un mayor riesgo de persistencia de las crisis (Duchowny, 1993).

En este punto es necesario señalar que existen algunos eventos que simulan crisis de difícil control. La falta de adherencia terapéutica es una de las situaciones más frecuentes que impiden un control adecuado; este punto se soluciona con la medición de los niveles séricos y los coeficientes de variación de los antiepilépticos. Crisis no epilépticas como los trastornos somatoformes pueden simular crisis de difícil control, pero cuando se realizan estudios de Video-EEG suelen diagnosticarse adecuadamente.

Es conveniente en este momento precisar algunos de los términos que se usan para referirnos a la zona responsable de la actividad epiléptica. Para tal fin describiremos la terminología propuesta por Engel y Pedley (1998):

Zona irritativa. Es el área de la corteza cerebral que genera las puntas interictales registradas por medio del EEG. Esta zona está íntimamente relacionada con otra región denominada

Zona de inicio ictal. Es el área de la corteza cerebral que genera las puntas registradas por medio de EEG durante una crisis epiléptica. Se encuentra íntimamente relacionada con la zona irritativa.

Lesión epileptogénica. Es la zona patológica responsable de la epilepsia. Puede ser localizada con bastante precisión por medio de Imagen por Resonancia Magnética (IRM),

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

pero es necesario el uso del EEG para determinar la epileptogenicidad de dicha lesión. En algunas ocasiones la epileptogenicidad puede provenir de la lesión misma, de áreas adyacentes (lo más frecuente) y en muy raras ocasiones de zonas distantes a la lesión.

Zona sintomatogénica. Es el área responsable de la producción de los primeros signos y síntomas durante una crisis epiléptica.

Zona epileptogénica es el área necesaria y suficiente para la producción de las crisis epilépticas y cuya resección suprime las crisis.

Dentro de todos los tipos de epilepsia, los pacientes con ELT de difícil control son los principales candidatos a tratamiento quirúrgico. A continuación describiremos los procedimientos diagnósticos prequirúrgicos en estos pacientes.

Con fines prequirúrgicos se han clasificado a las ELT en tres tipos. La ELT mesial, la ELT neocortical lesional y la ELT neocortical no lesional (Duchowny *et al.*, 1998).

La ELT mesial es el tipo que con mayor frecuencia se somete a tratamiento quirúrgico con resultados exitosos. Se caracteriza por el antecedente de crisis febriles en la infancia, el inicio de CPC en la primera o segunda década de la vida, un EEG con puntas en la región temporal media o anterior y atrofia del hipocampo en la IRM. En forma adicional existen zonas de hipometabolismo temporal en el PET y zonas de hipoperfusión temporal en el SPECT interictal. Todos los pacientes con ELT mesial, con crisis de difícil control son candidatos a tratamiento quirúrgico. En la mayoría de los Centros se efectúa una lobectomía temporal anterior, en la cual la amígdala, el hipocampo anterior y la neocorteza temporal anterior son reseçados.

La ELT neocortical lesional se produce cuando existe una lesión neocortical, como tumores, malformaciones vasculares o displasias corticales focales. En este tipo de epilepsia las lesiones son identificadas por medio de IRM y la epileptogenicidad de la

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

neocorteza circundante mediante EEG. Es posible efectuar una resección de la lesión y de la corteza adyacente, después de realizar un análisis cuidadoso con Electrocorticografía, prueba de Wada (1960) y pruebas neuropsicológicas que permitan determinar la función de la zona afectada.

El grupo de la ELT neocortical no lesional está integrado por pacientes en los que no es posible localizar una lesión en la IRM. En estos pacientes y no obstante que el EEG interictal e ictal demuestra una zona de focalización, es necesario planear el tratamiento quirúrgico con métodos invasivos como la Electrocorticografía o la colocación de electrodos subdurales.

Una vez que se ha establecido el diagnóstico de ELT y que el paciente cumple los criterios de crisis de difícil control, es necesario definir la zona epileptógena, su localización, extensión, la naturaleza de la lesión subyacente y la capacidad funcional de las regiones cerebrales adyacentes. Para tal fin se usan la mayoría de los métodos diagnósticos descritos en la sección previa. Algunos son más precisos que otros, sin embargo, con la combinación del EEG interictal, EEG ictal con electrodos de superficie y de la IRM es posible lograr una precisión del 85 al 90% comparados con los resultados de los estudios histopatológicos de las piezas quirúrgicas resecaadas (Guilliam *et al.*, 1997)

Se ha publicado guías de los procesos diagnósticos para establecer la zona epileptogénica. Los más aceptados son los propuestos por Spencer (1993). Ella define criterios primarios y secundarios. Los primarios incluyen la alteración detectada por métodos electrofisiológicos y de IRM; los secundarios son métodos funcionales.

Criterios primarios.

a) El EEG convencional es el primer estudio necesario. La mayoría de los pacientes con ELT tienen puntas interictales en la región temporal anterior y con menor frecuencia en la

región temporal media y posterior. Se han utilizado registros interictales e ictales, la mayoría de los centros utilizan una combinación de los dos. Cuando se analizan en forma aislada se ha observado que los registros interictales presentan actividad paroxística hasta en el 96% de los casos que son sometidos a monitoreo continuo por 24 horas. En estos pacientes, la concordancia con la lesión epileptógena es del 75 %. En el 25 % restante, no existe concordancia o bien se registra actividad paroxística bilateral (Williamson, 1993). A partir de puntas interictales, Merlet *et al.* (1996) compararon la localización de dipolos y la obtenida por medio de PET en ocho pacientes con ELT. Sus resultados mostraron que seis pacientes tuvieron concordancia total de la zona de hipometabolismo cerebral y la zona en donde se encontraron los dipolos interictales; en un paciente la zona de hipometabolismo fué bilateral y no se encontraron alteraciones metabólicas en un paciente. Boon y D'Have (1995) con un grupo de 15 pacientes, compararon la localización obtenida con dipolos de puntas interictales y la localización con registros de EEG intracraneal; sus resultados son concordantes en todos los casos. Cuando se comparó la localización interictal contra la ictal, existió concordancia en el 61% de 90 pacientes estudiados por Gilliam *et al.* (1997) y el 77% de estos pacientes estuvieron libres de crisis después de la realización de una lobectomía temporal anterior. Por lo anterior, las puntas u ondas agudas obtenidas en registros interictales son susceptibles de ser modeladas con técnicas que permiten una mayor resolución espacial, como son el uso del análisis de dipolos y la tomografía eléctrica cerebral.

Por otra parte, los registros ictales son necesarios en los casos con actividad epileptogénica interictal que afecta a las dos regiones temporales. En estos casos se ha observado que los registros ictales tienen una mayor concordancia con la zona epileptogénica, alcanzando hasta un 83%. Los registros ictales tienen el inconveniente de una alta variabilidad

interobservador y gran contaminación con actividad extracerebral provocada por la presencia de las crisis. Al parecer la colocación de electrodos esfenoidales no incrementan significativamente la precisión de los registros de EEG, de tal forma que se usan únicamente para establecer la lateralización en casos con registro ictal bilateral (Spencer *et al.*, 1985).

b) Los registros de EEG intracraneal son necesarios cuando el EEG superficial no detecta actividad paroxística definida o bien los registros no coinciden con la lesión epileptogénica localizada por IRM.

Los registros intracraneales se pueden llevar a cabo mediante electrodos intracerebrales, rejillas subdurales, electrodos colocados a través del foramen oval etc. La técnica depende en gran parte de la experiencia del centro encargado de su realización. Cada una de estas técnicas tienen limitación en la resolución espacial, por lo tanto su uso debe de ser guiado por los estudios previos y nunca utilizar sus resultados en forma aislada para decidir la localización de la zona epileptogénica (Spencer *et al.*, 1998).

De las técnicas referidas, la más precisa es la colocación de electrodos de profundidad, sin embargo su uso no está muy extendido. Por el contrario, la colocación de electrodos a través del foramen oval es usada ampliamente (Weiser y Morris, 1998).

Existen dos patrones de actividad ictal registrada en la ELT: El primero es un registro de actividad de alta frecuencia y bajo voltaje, el segundo consiste en puntas periódicas. El primer patrón concuerda en un alto porcentaje con la presencia de esclerosis mesial del hipocampo en las muestras de tejido cerebral resecado quirúrgicamente.

c) IRM. Cuando se analiza en forma aislada, este método diagnóstico tienen la precisión mas alta, de hecho, define la lesión epileptogénica. Las alteraciones del hipocampo son las

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

mas frecuentes, ya sea atrofia o bien incremento de la señal en T2. Cuando se comparan los resultados de IRM contra los obtenidos en el estudio histopatológico, la concordancia es del 80 al 85%.

Criterios Secundarios.

Como hemos referido previamente estos criterios son funcionales y utilizan diversas técnicas diagnósticas que describiremos a continuación:

a) Datos clínicos. Las características clínicas referidas en la sección correspondiente permiten sólo una aproximación a la zona del lóbulo temporal afectada. En la práctica el uso de las diversas clasificaciones clínicas de la ELT no ha dado resultados satisfactorios. De tal forma que los datos clínicos son considerados únicamente como criterio secundario para fines de evaluación prequirúrgica.

b) Estudios neuropsicológicos. El substrato neuronal de la memoria y de otras funciones cognitivas no es bien conocido. En el caso de pacientes con ELT que son candidatos a tratamiento quirúrgico, es importante determinar el grado de afectación potencial de funciones como la memoria y el lenguaje. Para tal fin se han diseñado múltiples pruebas neuropsicológicas que permiten inferir el resultado funcional al someter a pacientes con ELT a lobectomía temporal. Una prueba adicional muy útil es la administración intracarotidea de amital (Wada, 1960). La alteración de la memoria con la administración unilateral de amital es un dato que contraindica la resección del hipocampo (Jones-Gotman, Smith y Heinz-Gregor, 1998).

c) Estudios funcionales. Aunque estos métodos tienen escasa disponibilidad, cada vez son mas usados, lo que justifica su inclusión como criterios secundarios. El PET con fluoro-d-oxiglucosa es la técnica más estudiada. Como se ha referido previamente, en la ELT se detectan zonas de hipometabolismo que concuerdan con la zona epileptogénica. Estudios

de PET interictal, realizados por Engel *et al.* (1990), reportan una concordancia del 86%; incluso, dicho grupo lo considera como un criterio primario.

Los estudios de medición del flujo sanguíneo realizados por medio de SPECT, como se ha mencionado previamente, tienen una sensibilidad del 50 al 95 % dependiendo de la realización en etapa interictal o ictal (Newton, 1992 y Newton, 1995).

Podemos resumir los criterios previos de la siguiente manera. Los pacientes con diagnóstico de ELT y con criterios de crisis de difícil control, son todos candidatos a tratamiento quirúrgico. Deben de tener un registro de EEG interictal con actividad paroxística focal unilateral en la región temporal, que concuerde con los datos de esclerosis del hipocampo obtenidos con IRM y sin información contradictoria en los estudios referidos en los criterios secundarios.

En los casos donde no exista concordancia entre los registros del EEG interictal y la lesión epileptogénica detectada por IRM, deberá de realizarse un registro de EEG con electrodos intracraneales con cualquiera de las técnicas referidas previamente con el objetivo de determinar la epileptogenicidad de la lesión. En casos de excepción, se puede indicar el tratamiento quirúrgico siempre y cuando exista total concordancia de todos los criterios secundarios y del EEG con electrodos intracraneales, no obstante que no se identifique una lesión epileptogénica por IRM.

A pesar de todos los avances diagnósticos logrados en años recientes (Gevins, 1998), no siempre ha sido posible determinar en forma no invasiva la localización de la zona epileptogénica; de tal forma que métodos como la electrotomografía cerebral y el análisis de dipolos son sumamente promisorios en incrementar la precisión diagnóstica por medio de técnicas no invasivas. En este contexto se inscribe el presente estudio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2. PROBLEMA, HIPOTESIS Y OBJETIVO

PROBLEMAS

- 1.- ¿ Que concordancia existe entre las características morfológicas, metabólicas y de flujo sanguíneo cerebral regional con la actividad paroxística focal y sus fuentes de corriente intracerebrales, en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal?
- 2.- ¿ Como se propagan las fuentes de corriente cerebrales en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal ?
- 3.- ¿Cuál es el origen y como se propagan las fuentes de corriente cerebrales en pacientes con epilepsia con crisis generalizadas?
- 4.- ¿ Que relación existe entre las características de los registros de EEG con electrodos intracraneales, los potenciales eléctricos registrados en la superficie craneal y las fuentes de corriente intracerebrales de la actividad paroxística focal, en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal?

HIPOTESIS

- 1.1 La hipotrofia del hipocampo, la disminución de los Indices NAA/Cho+Cr, NAA/Cr y la hipoperfusión del lóbulo temporal, son características que coinciden con el sitio localizado por el análisis de dipolos y la tomografía eléctrica cerebral en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal
- 1.2 La magnitud de la hipotrofia del hipocampo, del decremento en el N-acetilaspártato y de la hipoperfusión del lóbulo temporal tiene una relación directa con la magnitud de la actividad paroxística focal en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 2.- En pacientes con epilepsia del lóbulo temporal existe propagación a estructuras corticales temporales contralaterales y a la región frontal.
- 3.- En pacientes con epilepsia con crisis generalizadas existe un origen frontal bilateral, con propagación cortical generalizada.
- 4.- El análisis de dipolos y la tomografía eléctrica cerebral permiten la detección de las fuentes de corriente intracerebral responsables de la actividad paroxística focal en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y concuerdan con el sitio localizado con electrodos intracerebrales.

OBJETIVOS

- 1.- Analizar la relación que existe entre las características morfológicas, metabólicas y de flujo sanguíneo cerebral regional con la actividad eléctrica cerebral registrada en la superficie craneal, en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal.
- 2.- Determinar las características de la propagación de las fuentes de corriente cerebrales en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal.
- 3.- Conocer el origen y la propagación de las fuentes de corriente cerebrales en pacientes con epilepsia con crisis generalizadas.
- 4.- Determinar la relación entre las características de los registros con electrodos intracerebrales, los potenciales eléctricos registrados en la superficie craneal y las fuentes de corriente intracerebrales en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3. MATERIAL Y METODO

Descripción General del Estudio.

Realizamos un estudio prospectivo, transversal en tres grupos de enfermos. El primero con epilepsia del lóbulo temporal; el segundo con crisis generalizadas y el tercero con epilepsia del lóbulo temporal de difícil control. Los dos primeros estuvieron conformados por pacientes provenientes de la consulta externa del Hospital General de Querétaro S.S., con el diagnóstico clínico de epilepsia; se incluyeron casos prevalentes e incidentes.

Los dos grupos se conformaron con base a datos clínicos y electroencefalográficos. Para tal fin se efectuó historia clínica neurológica para determinar si el paciente candidato a ingresar al estudio cumplía con los criterios de inclusión para ser catalogado como paciente con epilepsia del lóbulo temporal o con crisis generalizadas. En una segunda etapa se le realizó un estudio de EEG convencional para determinar la presencia de actividad paroxística focal en la región temporal o actividad paroxística generalizada. Los pacientes que no presentaron actividad paroxística no se incluyeron en el estudio. La actividad paroxística focal debía estar conformada por puntas y/o ondas agudas bien definidas, persistentes, con o sin generalización secundaria. En el grupo de pacientes con crisis generalizadas la actividad paroxística debía estar conformada por puntas y ondas agudas mezcladas o no con ondas lentas; se toleró la presencia inicial de actividad focal. Los EEG de los pacientes fueron revisados por dos de los participantes en el estudio. Con base en estos datos se efectuó un análisis de localización de fuentes de la actividad paroxística focal utilizando los métodos BESA y VARETA. En los dos grupos de pacientes se realizó un estudio de Imagen por Resonancia Magnética y SPECT cerebral en la Fundación Clínica Médica Sur.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El tercer grupo de pacientes se conformó para determinar el grado de precisión de los métodos de localización de fuentes de corriente intracerebrales, por lo tanto se realizó con pacientes que sufrían crisis de difícil control y ameritaron evaluación prequirúrgica con colocación de electrodos de registro intracraneal. Los pacientes provenían de la Unidad de Neurocirugía Funcional del Hospital General de México, S.S. Se efectuó un registro de EEG interictal con electrodos de superficie y en forma simultánea el registro de la actividad eléctrica cerebral con 20 electrodos intracraneales colocados en una rejilla subdural sobre el lóbulo temporal. El EEG obtenido se analizó con los métodos BESA y VARETA para obtener las fuentes de corriente intracerebrales y compararlas con las características de los registros obtenidos por los electrodos intracraneales.

Todos los pacientes fueron informados de los procedimientos y dieron su consentimiento para ingresar al estudio.

Historia Clínica.

Se realizó historia clínica que incluyó el registro de los antecedentes de importancia y la exploración neurológica completa de nervios craneales, sistema motor, sensitivo, cerebelo-vestibular y de las funciones cerebrales superiores. El diagnóstico clínico de epilepsia y del tipo de crisis se realizó siguiendo los lineamientos de la Clasificación Internacional de las Crisis y Síndromes Epilépticos (ILAE, 1989).

EEG Convencional.

Se efectuó por medio de un equipo Medicid 3E, en un ambiente tranquilo, en reposo y con desvelo de 4 hrs. durante la noche previa. Se colocaron 19 electrodos de superficie según el Sistema Internacional 10-20, referidos a A1 y A2 cortocircuitados. Durante la edición se

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

efectuaron montajes con referencia promedio, Laplaciano y bipolares transversales y longitudinales. Los electrodos de superficie tuvieron una impedancia menor a 5 000 ohms. Los amplificadores una ganancia de 10 000, los filtros de altas frecuencias en 30 Hz y filtro de bajas frecuencias en 0.5 Hz. El EEG se registró con 200 muestras por segundo. La duración del estudio fue de 20 minutos, cubriendo las etapas de reposo, ojos cerrados, ojos abiertos, hiperventilación de 3 minutos y recuperación. Se efectuaron mapas de voltaje del inicio focal de la actividad paroxística.

En el grupo de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal con crisis intratables, el estudio se realizó en condiciones similares, con una duración de 15 minutos. El registro se efectuó por medio de un Equipo NeuroScan4 de 64 canales. Se colocaron 20 electrodos de superficie siguiendo el esquema 10-20 Internacional, referidos a A1-A2 cortocircuitados. El registro por medio de electrodos intracraneales se efectuó utilizando una rejilla colocada en el espacio subdural. La colocación de la rejilla se realizó en la superficie medial, basal y lateral del lóbulo temporal a través de una craneotomía efectuada en la región temporal, en el lado donde registros previos extracraneales habían detectado actividad paroxística focal. La rejilla estaba conformada por una matriz de 20 electrodos de 5 x 4, con una distancia interelectrodo de 10 mm. Cada uno de los 20 electrodos fue referido a A1-A2 y durante la edición se efectuaron derivaciones bipolares entre los electrodos. En los pacientes que presentaron eventos ictales, fueron tratados farmacológicamente y el registro fue suspendido.

BESA

Se utilizó la versión 1.1 para MS-DOS. Para obtener el modelo de dipolos realizamos el siguiente procedimiento: se revisaron todos los eventos paroxísticos en cada uno de los EEGs, se seleccionó el evento más representativo de la actividad paroxística focal o

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

generalizada. Se utilizó una ventana de análisis de un segundo de duración, con 200 muestras, una cada 5 ms, incluyendo en todos los casos el inicio de la actividad paroxística. Se realizó la conversión a archivos texto para su lectura en BESA utilizando el programa Calseg (Neurosoft, 1991).

Se utilizó un modelo de una fuente regional con tres dipolos orientados ortogonalmente para efectuar un análisis inicial de la región en donde se registraron las fuentes con menor varianza residual. En un segundo paso, a partir de localización detectada con la fuente regional, se colocaron los dipolos necesarios y se adecuó la orientación de cada uno de ellos para disminuir aún más la varianza residual. En los casos en donde un dipolo no fue suficiente para disminuir la varianza residual por debajo de 10%, se agregó un segundo dipolo al modelo.

VARETA

Los mismos segmentos de EEG con la actividad paroxística generalizada o focal utilizados en el análisis de dipolos fueron usados para calcular las fuentes de corriente con VARETA. Se utilizó una ventana temporal con 50 ms previos de actividad normal y 50 ms posteriores al evento paroxístico. Se calcularon soluciones cada 5 ms. Se utilizó una escala de máximos y mínimos y se efectuó un ajuste para valores en toda la secuencia de soluciones obtenidas. Se tomó en cuenta la solución calculada para el máximo de electronegatividad de la punta, onda aguda u onda lenta analizada. Las fuentes de corriente se restringieron a la corteza cerebral por el uso de una máscara probabilística que no permitió soluciones donde la máscara tuvo valores de 0, por ejemplo en el líquido cefalorraquídeo del sistema ventricular o en la sustancia blanca. El cerebro promedio usado fue obtenido de 305 IRM normales transformadas al espacio de Talairach. Se utilizaron proyecciones de máxima intensidad y en cortes ortogonales.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Imagen por Resonancia Magnética

Los estudios de RM se efectuaron en la Unidad de Resonancia Magnética de la Fundación Clínica Médica Sur, con un equipo de 1.5 T, General Electric, con cortes contiguos cada 5 mm, en secuencias T1 y T2 primer y segundo eco, con cortes axiales, sagitales y coronales. En forma adicional se realizaron cortes de alta resolución del lóbulo temporal en secuencia T2.

Todos los estudios se realizaron en etapa interictal. Las imágenes fueron almacenadas en cinta magnética para ser utilizadas en los procesos de análisis volumétrico del hipocampo.

Espectroscopía por RM

Se realizó en el lóbulo temporal, específicamente en la región del hipocampo. Se utilizaron volúmenes de 2 ml. en forma bilateral. El espectrograma registró los patrones correspondientes a los picos de Colina, Creatina, N-Acetil-Aspartato y Lactato. El análisis se efectuó por medio del programa ScionImage (NIH,1998), se midió la magnitud de los picos espectrales y se calcularon los índices NAA/Cho+Cr y NAA/Cr. Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para evaluar la relación entre el tiempo de evolución de la epilepsia y la frecuencia de las crisis epilépticas.

Análisis Morfométrico del Hipocampo.

Se utilizó el programa MedEx que se desempeña bajo una plataforma Unix en una estación de trabajo Silicon Graphics en donde se efectuaron los procesos de visualización y análisis cualitativo de las imágenes de IRM por dos observadores en forma separada. En primer término se efectuó la reconstrucción tridimensional de cada uno de los cortes coronales. Posteriormente se efectuó el proceso de segmentación manual del hipocampo en los cortes

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

coronales, teniendo como apoyo la visualización ortogonal de cortes axiales y sagitales. Para el límite anterior del hipocampo en su unión con la amígdala se tomó como referencia la parte más anterior del cuerno temporal de los ventrículos laterales. Posterior a la segmentación manual se efectuó el cálculo de las áreas bidimensionales y posteriormente al cálculo de volumen tridimensional del hipocampo. Los volúmenes están expresados en mm^3 . La medición se efectuó únicamente por medio del número del estudio, sin conocer el nombre del paciente y si pertenecía al grupo de crisis parciales o generalizadas.

Tomografía por Emisión de Fotón Único

El estudio de SPECT interictal se efectuó con un equipo Siemens de un cabezal. El registro de los cortes tomográficos se realizó 30 minutos después de la administración intravenosa de 25 mCi de Tc99. La evaluación de la perfusión cerebral regional se realizó tomando como parámetro de 100 % de perfusión al cerebelo. Las imágenes se almacenaron en formato TIFF para ser utilizadas en el proceso de co-registro.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4. RESULTADOS

En el grupo uno y dos, provenientes del Hospital General de Querétaro estudiamos a 63 pacientes con diagnóstico clínico de epilepsia. No se incluyeron a 19 (30.1%) pacientes por ausencia de actividad paroxística durante el registro del EEG. De los 44 (69.9%) pacientes restantes, 23 tuvieron diagnóstico de crisis parciales complejas y 21 de crisis generalizadas. Se eliminaron cuatro pacientes, tres con crisis parciales complejas y uno con crisis generalizadas por no asistir a todos los estudios. Cada grupo quedó finalmente conformado por 20 pacientes con crisis parciales complejas y 20 con crisis generalizadas. El rango de edad fue de 12 a 45 años y una media de 23.2 ± 7.3 . A continuación describiremos los resultados de cada grupo por separado.

Grupo de pacientes con crisis parciales complejas.

Manifestaciones clínicas

Los 20 pacientes estudiados tuvieron una edad promedio de 27.3 ± 8.7 años. Existió antecedente de crisis febriles en 6 (30%) de los 20 pacientes. En 5 (25%) pacientes se presentaron crisis TCG en forma adicional a las CPC. La edad de inicio de las crisis fue de 17.2 ± 5.3 años. El tiempo promedio de evolución de la epilepsia fue de 14.6 ± 7.8 años. En este grupo los pacientes tuvieron una media 19 ± 14 crisis por año. El tratamiento antiepiléptico incluyó el uso de dos fármacos en 14 pacientes y uno en 6 pacientes.

Electroencefalograma

El EEG registró actividad paroxística focal unilateral en todos los pacientes. Dicha actividad consistió en puntas y ondas agudas, seguidas en ocasiones por ondas lentas. En cuatro casos existió generalización secundaria. La actividad focal se registró en la región frontal en un caso, en la región temporal en 18 pacientes y en la parietal en uno. En nueve pacientes la actividad focal fue derecha y en 11 izquierda. La comparación entre los

diferente montajes mostró que el Laplaciano es el montaje en donde las puntas son mas circunscritas y los mapas de voltaje demuestran una zona de electronegatividad más localizada. En los montajes bipolares sagitales y transversales la inversión de fase determinó la localización del foco epileptógeno. La figura 2 muestra el EEG de un caso representativo de este grupo de pacientes.



Figura 2. EEG y mapa de voltaje de un paciente con crisis parciales complejas. Se observa actividad paroxística focal en T3 y T5

Análisis de Dipolos

Los modelos de dipolos para cada uno de los pacientes ameritaron un dipolo en siete casos y dos dipolos en los 13 casos restantes. La varianza residual tuvo rangos de 1.92 a 6.24% con una media de $4.92 \pm 1.71\%$. La localización del dipolo primario, que es el que en mayor porcentaje explica la variabilidad del modelo, fue la siguiente: en 18 pacientes en el lóbulo temporal, en uno en el frontal y en un paciente en el lóbulo occipital. Los pacientes tuvieron una localización temporal izquierda en 11 casos, en el lado derecho en siete. Las

circunvoluciones temporales más afectadas fueron: La 5ª temporal en 9 casos, la 4ª temporal en tres ; la 3ª temporal en dos, la 2ª temporal en dos, y la 1ª temporal en dos casos. Hubo localizaciones en la región polar temporal en tres casos, en la región media en 10 y en la posterior en cinco. Los dipolos secundarios siempre tuvieron una contribución menor al modelo, estuvieron localizados en el lóbulo temporal en 9 casos, dos en el frontal y dos en el occipital. La Figura 3 muestra un caso representativo.

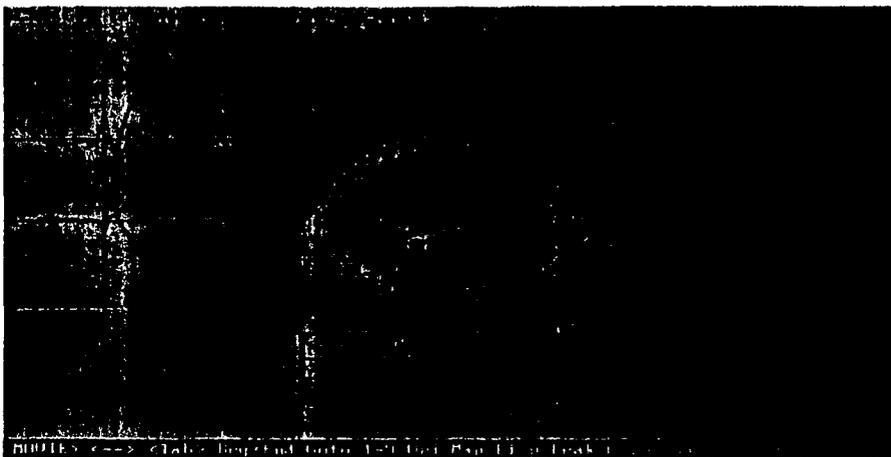


Figura 3. Análisis de Dipolos (BESA) de la actividad paroxística de un paciente con crisis parciales complejas. Se observan dos dipolos localizados en la 5ª y 3ª circunvoluciones temporales izquierdas, con una varianza residual de 6.98%

Tomografía Eléctrica Cerebral (VARETA)

Efectuamos el análisis de las fuentes de corriente utilizando la técnica de VARETA en los 20 pacientes con crisis parciales complejas. En 19 pacientes la fuente de corriente tuvo su máximo localizado en la región temporal, en uno solo en la región parietal. Ocho pacientes tuvieron una localización temporal derecha y 12 izquierda. La localización en la 1ª

circunvolución temporal fue la más frecuente, en 15 casos; la segunda en tres, y la tercera en un caso. Las fuentes se localizaron en la región temporal media en 10 casos, en la polar y la posterior en cinco casos cada región. La Figura 4 representa un caso de ELT.

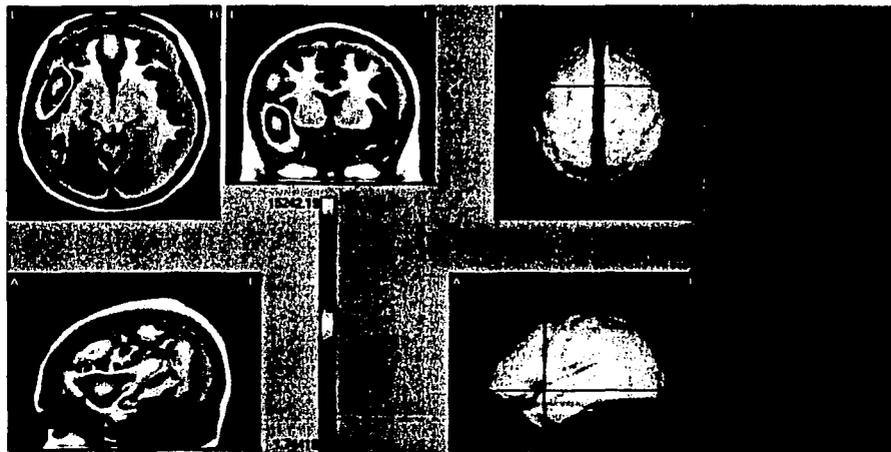


Figura 4. Tomografía Eléctrica Cerebral (VARETA) de un paciente con crisis parciales complejas.

La fuente eléctrica se localiza en la 2ª circunvolución temporal izquierda.

SPECT

En los estudios de SPECT interictal, los pacientes presentaron zonas de hipoperfusión en 19 casos y en un paciente la perfusión cerebral fue normal. Once pacientes tuvieron una localización temporal, seis frontal y dos parietal. La región temporal izquierda se encontró hipoperfundida en 2 pacientes, la derecha en 8 pacientes y en forma bilateral en 1 paciente. El porcentaje de hipoperfusión tuvo un rango de 64 al 89 % en relación a la perfusión del 100% tomada como control, en este caso el cerebelo. La figura 5 muestra un caso con hipoperfusión temporal izquierda.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

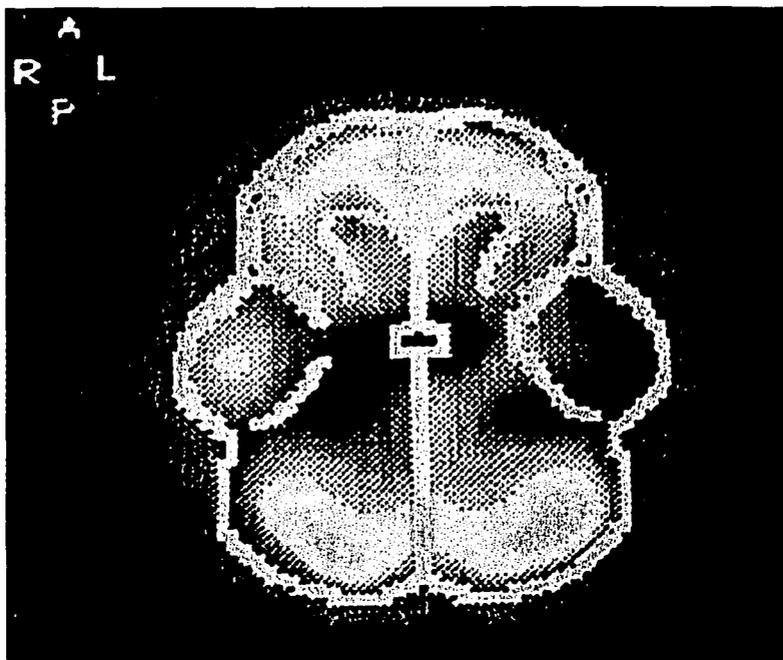


Figura 5. SPECT interictal con Tc 99 de uno de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. Se observa una zona de hipoperfusión temporal izquierda del 68 % en relación al 100 % del tejido cerebeloso tomado como referencia.

Espectroscopía por Resonancia Magnética.

Se realizaron estudios de RMS. Se tomaron en cuenta los valores de los índices de NAA/Cr y de NAA/Cho+Cr. En cada paciente se midieron estos índices en las regiones temporales izquierda y derecha y se asumió que los valores mas bajos de dichos índices reflejaban el lado afectado. La media de los valores mas bajos para el índice NAA/Cho+Cr fue de 0.68 ± 0.14 y para los valores altos 0.85 ± 0.19 . Para el Índice NAA/Cr la media de los valores mas bajos fue de 1.81 ± 0.41 y para los valores mas altos de 2.22 ± 0.42 . La media de la

diferencia entre el lado con los valores bajos y altos para el índice de NAA/Cho+Cr fue de 0.16 y para el índice de NAA/Cr de 0.40. Al comparar el lado de los valores más bajos con el lado afectado en el EEG existió concordancia en 16 de los 20 pacientes. La comparación de las diferencias obtenidas con los pacientes con crisis generalizadas se describe en la sección correspondiente.

Se determinó la correlación entre el tiempo de evolución de la enfermedad así como la frecuencia con la que se presentaron las crisis parciales complejas. No se encontró correlación entre ambas variables y los valores de los índices de NAA/Cho+Cr y NAA/Cr. El índice de correlación de Pearson entre el tiempo de evolución y el índice de NAA/Cho+Cr fue de -0.22 y para el índice de NAA/Cr de -0.09 . La correlación para la frecuencia de las crisis y el índice de NAA/Cho+Cr fue de -0.03 y de 0.08 para el índice de NAA/Cr. La figura 6 muestra una espectroscopía característica del grupo con crisis parciales complejas y la tabla IV resume los valores obtenidos en las espectroscopías.

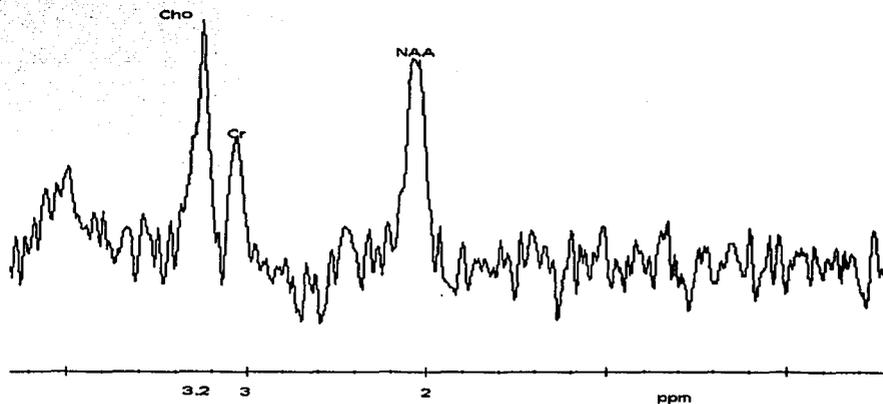


Fig. 6 Espectroscopía por Resonancia Magnética de un paciente con epilepsia del lóbulo temporal. Se observa el decremento del NAA con relación a la magnitud espectral de Cho y Cr

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Paciente	Duración de la Epilepsia	No. de crisis por año	valores bajos		valores altos		diferencia		Lado
			NAA/Cho+Cr	NAA/Cr	NAA/Cho+Cr	NAA/Cr	NAA/C ho+Cr	NAA/Cr	
1	10	18	0.69	2.00	0.88	2.22	0.19	0.22	I
2	7	12	0.78	2.14	0.87	2.33	0.09	0.19	D
3	21	52	0.57	1.70	0.68	2.04	0.11	0.34	I
4	14	15	0.67	2.01	0.95	2.53	0.28	0.52	I
5	24	6	0.89	2.24	1.13	3.02	0.24	0.78	I
6	11	24	0.86	1.80	1.21	2.86	0.35	1.06	I
7	26	12	0.61	1.88	0.61	1.98	0	0.10	I
8	16	2	0.67	1.51	0.67	1.52	0	0.01	D
9	9	6	0.85	1.85	0.86	2.42	0.10	0.57	I
10	11	52	0.61	1.36	0.68	1.65	0.07	0.29	D
11	24	24	0.61	1.37	0.77	2.03	0.16	0.66	D
12	16	18	1.00	2.71	1.23	2.97	0.23	0.26	I
13	25	24	0.70	2.17	1.07	2.57	0.37	0.4	I
14	4	6	0.83	1.88	0.94	2.14	0.11	0.26	D
15	10	6	0.43	1.12	0.67	1.94	0.24	0.82	I
16	21	24	0.65	1.85	0.68	1.86	0.03	0.01	D
17	1	15	0.50	1.30	0.82	2.14	0.32	0.84	D
18	16	36	0.51	1.40	0.68	1.88	0.17	0.48	D
19	23	24	0.70	1.97	0.73	2.57	0.03	0.6	D
20	3	12	0.65	1.51	0.96	2.38	0.31	0.87	I
Media	14.6	19	0.68	1.81	0.85	2.22	0.16	0.40	
D.E.	7.82	14	0.14	0.41	0.19	0.42	0.12	0.38	

Tabla IV. Espectroscopía por Resonancia Magnética en pacientes con crisis parciales complejas. Se observa la diferencia entre los valores bajos y altos de N-Acetil-Aspartato (NAA), Colina (Cho), Creatina (Cr), el tiempo de evolución y el número de crisis por año. El lado con los índices más bajos se consideró el afectado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Volumetría del hipocampo

En el grupo de pacientes con crisis parciales complejas la media del volumen de los hipocampos derechos fue de 2999.15 y la del lado izquierdo 3094.5 mm³. Se reagruparon los valores del volumen de cada uno de los hipocampos, colocando en un grupo el lado con menor volumen (asumiendo que es el lado hipotrófico) y en el otro grupo los hipocampos con mayor volumen. Los valores del lado con menor volumen tuvieron una media de 2792.05 ± 358.98 con un rango de 2140 a 3440 mm³; los valores con un volumen mayor tuvieron una media de 3301.6 ± 461.88 con rango de 2505 a 4204 mm³. La media de las diferencias de entre ambos lados fue de 509 + 270 mm³. Se efectuó la correlación entre el tiempo de evolución de la enfermedad, la frecuencia de las crisis y el volumen del hipocampo del lado afectado. No se detectó correlación entre dichas variables. El índice de correlación de Pearson entre el tiempo de evolución de la enfermedad y el volumen del hipocampo fue 0.10; para la frecuencia de las crisis y el volumen del hipocampo fue de 0.05. Al tomar el lado con menor volumen como el que presenta hipotrofia, la concordancia con el EEG se presentó en 15 de los 20 pacientes. Los volúmenes del hipocampo y su relación con el tiempo de evolución y frecuencia de las crisis se muestran en la tabla V. La comparación de los volúmenes del hipocampo entre el grupo de pacientes con crisis parciales complejas y crisis generalizadas se presenta en la sección correspondiente.

Comparación de los métodos de diagnóstico

Para el EEG, BESA, VARETA y SPECT se evaluó la concordancia por lado y región. La concordancia para la MRS y el volumen del hipocampo se evaluó para el lado afectado. El análisis de concordancia en la localización de la zona epileptógena entre los seis métodos diagnósticos mostró concordancia total del lado y región afectada en 6 pacientes, en 9 pacientes existe discordancia en uno de los métodos diagnósticos, en 2 pacientes en 2 y 3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

pacientes tuvieron discordancia en 3. Los métodos diagnósticos con mayor discordancia fueron el SPECT y la medición de los volúmenes del hipocampo en 7 y 6 casos respectivamente. Por el contrario, BESA y VARETA fueron los métodos diagnósticos con menor discordancia, con 1 y dos pacientes respectivamente. Al analizar estos dos métodos entre sí, observamos que existe concordancia en 16 de los 20 pacientes en cuanto a la localización en el mismo lóbulo; sin embargo, al comparar la localización según las circunvoluciones de cada lóbulo observamos concordancia únicamente en 2 de los 16 pacientes. La concordancia entre todos los métodos se resume en la tabla VI.

Paciente	Duración de la Epilepsia	No. crisis por año	Volumen menor (mm ³)	Volumen mayor (mm ³)	Diferencia en volumen (mm ³)	Lado con menor volumen
1	10	18	2714	3237	523	I
2	7	12	2639	3298	659	I
3	21	52	2698	3198	500	I
4	14	15	2589	2991	402	D
5	24	6	3090	3770	680	D
6	11	24	2490	3563	1073	I
7	26	12	2345	3020	675	D
8	16	2	3440	4205	765	D
9	9	6	2410	2540	130	I
10	11	52	3165	3950	785	D
11	24	24	2650	3305	655	D
12	16	18	3395	4145	750	I
13	25	24	2744	3198	454	D
14	4	6	2735	2825	90	D
15	10	6	2510	3060	550	D
16	21	24	3180	3365	185	D
17	1	15	2687	3347	660	D
18	16	36	2995	3025	30	D
19	23	24	2140	2505	365	D
20	3	12	3225	3485	260	D
Media	14.6	19	2792.05	3301.6	509	
D.E.	7.82	14	358.985	461.88	270	

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Tabla V. Tiempo de evolución, frecuencia de las crisis epilépticas y volumen de los hipocampos en pacientes con crisis parciales complejas. El lado con menor volumen se consideró el afectado.

P	S	E	EEG	BESA	VARETA	SPECT (% de hipoperfusión)	MRS	HH	Concordancia
1	F	15	P3	5ª Temporal Izq-Post	Parietal sup D- Post	Normal	I	I	3/6
2	F	41	T3	1ª Temporal Izq-Media	1ª Temporal I-Post	Frontal y temporal Izq (83,89%)	D	I	5/6
3	F	30	T5	4ª Temporal Izq- Media	1ª Temporal I -Polo	Bitemporal (D 85, I 84%)	I	I	6/6
4	F	30	T4	5ª Temporal Der-Ant	1ª Temporal D-Media	Temporal Derecho (79%)	I	D	5/6
5	F	30	T5	2ª Occipital Izq y 5ª Temporal Izq-post	3ª Temporal Izq- Post	Frontal Izq (80%)	I	D	4/6
6	F	33	T5	5ª Temporal Izq Media 3ª Temporal Izq Media	2ª Temporal Izq- Post	Temporal Derecho (72%)	I	I	5/6
7	F	32	T3	5ª Temporal Izq- Post 3ª Temporal Izq- Media	2ª Temporal Izq Media	Parietal y Temporal Izq (64,68%)	I	D	5/6
8	F	24	T4	2ª Temporal Der-Media	1ª Temporal Der-Post	Temporal Derecho (88%)	D	D	6/6
9	F	45	T3-F7	2ª Temporal Izq Media Frontal Izq Polar	1ª Temporal Izq Media	Frontal Izquierdo (65%)	I	I	5/6
10	M	35	F4	2ª Frontal Der Media	1ª Temporal Der Media	Frontal Derecho (84%)	D	D	3/6
11	F	24	T4,F8	4ª Temporal Der Polar Occipital Izq Polo	1ª Temporal Der Media	Temporal Derecho (85%)	D	D	6/6
12	F	31	T3	3 Temporal Izq Post 1ª Temporal Izq Media	1ª Temporal Izq Media	Parietal Izquierdo (89%)	I	I	5/6
13	F	36	T4,F8	4ª Temporal Der Media 1ª Temporal Der Media	2ª Temporal Der Post	Temporal Derecho (81%)	I	D	5/6
14	M	23	T4	1ª Temporal Der Post 4ª Temporal Izq Polo	1ª Temporal Der Media	Frontal Izquierdo (87%)	D	D	5/6
15	M	13	F7Fp1	5ª Temporal Izq Polo 4ª Temporal Izq Post	1ª Temporal Izq Med	Temporal Izquierdo (86%)	I	D	5/6
16	F	27	F7	5ª Temporal Izq Polo	1ª Temporal Izq Polo	Temporal Izquierdo (83%)	D	D	4/6
17	F	24	F8	5ª Temporal Der Polo 2ª Frontal Der Post	1ª Temporal Der Polo	Temporal Derecho (77%)	D	D	6/6
18	M	28	F8	5ª Temporal Der Post 2ª Frontal Der Med	1ª Temporal Der Polo	Temporal Derecho (76%)	D	D	6/6
19	F	39	T4	5ª Temporal Der Ant 3ª Temporal Izq Med	1ª Temporal Der Ant	Temporal Derecho (80%)	D	D	6/6
20	M	21	T3	3ª Temporal Izq Med 5ª Temporal Der Ant	1ª Temporal Izq Med	Frontal Izquierdo (82%)	I	D	4/6

Tabla VI. Concordancia diagnóstica en pacientes con crisis parciales complejas. Se compara la localización de la actividad paroxística obtenida por EEG, BESA y VARETA con SPECT, MRS y medición volumétrica del hipocampo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Propagación de las fuentes de corriente en los pacientes con crisis parciales complejas

El análisis de la propagación se realizó con VARETA en el dominio del tiempo. La frecuencia de muestreo de 200 Hz permitió realizar una solución de fuentes distribuidas cada 5 ms, para determinar la evolución durante el evento paroxístico que generalmente estuvo conformado por puntas u ondas agudas en el EEG. En los 20 pacientes se registraron fuentes de corriente distribuidas en tres regiones principales: la prefrontal derecha, la temporal ipsilateral (al lado donde se registró la máxima intensidad) y la temporal contralateral. La fuente de corriente con mayor intensidad estuvo localizada en la mayoría de los casos en el lóbulo temporal, como ha sido descrito en la sección de localización de las fuentes de corriente. Las fuentes de corriente prefrontales y temporales contralaterales fueron de menor intensidad. Cuando en una sola muestra se detectaron dos o tres fuentes de corriente, se asumió que la más intensa precedía temporalmente a las de menor intensidad. La secuencia de activación más frecuente fué aquella que inició con la activación de la fuente de corriente en la región temporal (que más tarde alcanzará la máxima intensidad) y se propagó a la región temporal contralateral o bien a la región prefrontal. Esta secuencia se presentó en 15 pacientes (75%). En 9 de los 15 pacientes (60%) existió propagación a la región temporal contralateral y en 6 (40%) a la región prefrontal derecha. En 3 de los 20 pacientes (15%), la activación de la región temporal fué precedida por una débil activación de la región prefrontal derecha, con propagación posterior a la región temporal contralateral. Secuencias menos relevantes se presentaron en dos pacientes más; en uno de ellos inició con la activación prefrontal derecha, continuó con la activación temporal contralateral y finalizó con la temporal ipsilateral. En el otro paciente inició con la

activación temporal contralateral, posteriormente la región prefrontal derecha y finalmente la temporal ipsilateral.

La secuencia de activación temporal de las tres fuentes de corriente es muy rápida. En el patrón de activación temporal ipsilateral-temporal contralateral-región prefrontal, el tiempo de propagación entre las regiones temporales fué de 5 a 35 ms con una media de 10 ms. Hacia la región prefrontal derecha el tiempo de propagación tuvo un rango de 5 a 50 ms con una media de 18 ms.

Paciente	R prefrontal D (F)	L. temporal ipsi (TI)	L. temporal contra (TC)	Máxima intensidad	Patrón de propagación
1	5 ms	15 ms (+)	15 ms (++)	45 ms L. temporal D	
2	5 ms	95 ms	105 ms	120 ms L. temporal I	
3	5 ms (+)	5 ms (+++)	5 ms (++)	35 ms L. temporal I	TI-TC-F
4	5 ms (+)	5 ms (++)	70 ms	75 ms L. temporal D	
5	5 ms (++)	5 ms (+++)	5 ms (+)	10 ms L. temporal D	
6	15 ms	5 ms (++)	5 ms (+)	95 ms L. temporal I	TI-TC-F
7	5 ms (+)	5 (+++)	5 (++)	90 ms R Prefrontal D	TI-TC-F
8	5 ms (+)	45 ms	5 ms (++)	55 ms L temporal D	
9	5 (+)	5 ms (++)	15 ms	20 ms L temporal I	
10	5 ms (++)	5 ms (+++)	5 ms (+)	20 ms L temporal D	
11	20 ms (++)	5 ms	20 ms (+)	50 ms L temporal D	
12	Sin propagación	5 ms	35 ms	160 ms L temporal I	TI-TC
13	85 ms (++)	5 ms	85 ms (+)	85 ms R prefrontal D	
14	20 ms	5 ms (++)	5 (+)	20 ms L temporal D	TI-TC-F
15	25 ms	5 ms	10 ms	25 ms L temporal D	TI-TC-F
16	5 ms (+)	5 ms (++)	20 ms	35 ms L temporal I	
17	10 ms (+)	5 ms	10 ms (++)	30 ms L temporal D	TI-TC-F
18	50 ms	5 ms	10 ms	15 ms L temporal D	TI-TC-F
19	15 ms	5 ms (++)	5 ms (+)	15 ms L temporal D	TI-TC-F
20	5 ms (++)	5 ms (+++)	5 ms (+)	15 ms L temporal D	

Tabla VII. Patrones y tiempo de activación de las diversas fuentes de corriente evaluadas por medio de VARETA en el grupo de pacientes con crisis parciales complejas. (+) = Cuantificación de la intensidad de corriente cuando existió activación simultánea en una misma solución.

En el grupo de pacientes con patrón de propagación de la región temporal a la región prefrontal ipsilateral y posteriormente a la temporal contralateral, la latencia de activación

hacia la región prefrontal tuvo un rango muy amplio de 5 a 85 ms, aunque en 4 de los 6 pacientes tuvieron 5 ms. Hacia la región temporal contralateral los rangos de tiempo fueron de 5 a 85 ms. En ambos casos si excluimos al paciente con el valor de 85 ms (que puede considerarse un outlayer) los rangos no superan los 20 ms.

Las secuencias de activación de las fuentes de corriente de los 20 pacientes se muestran en la figura 7. Los tiempos y las secuencias de activación se resumen en la tabla VII.

Pacientes con crisis generalizadas.

En el grupo de 20 pacientes con crisis generalizadas, el EEG mostró en 13 actividad paroxística generalizada, 9 de ellos con inicio focal. En los 7 pacientes restantes existió exclusivamente actividad paroxística focal. En los 16 pacientes que presentaron actividad focal, las regiones afectadas fueron la frontal en 9, la parietal en 4 y la temporal en un paciente. Dentro del grupo de pacientes con crisis generalizadas, se diagnosticaron cinco con Epilepsia Mioclónica Juvenil (EMJ) que presentaron en su registro de EEG el patrón característico de polipuntas-ondas lentas. Este grupo se analiza posteriormente en forma separada por ser un síndrome representativo del grupo de las epilepsias idiopáticas generalizadas y que puede ser utilizado en el análisis de la actividad paroxística generalizada.

SPECT

Se realizaron estudios de SPECT interictal en 10 de los 20 pacientes con crisis generalizadas. Se registraron zonas de hipoperfusión en todos los casos. Las regiones más frecuentes fueron las siguientes: lóbulos temporales en 8 pacientes, frontal y parietal en otros dos pacientes. Sin embargo, cuando se efectuó la comparación contra las regiones en donde se detectaron los casos de inicio focal, existió concordancia en un solo caso.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Figura 7. Análisis de la propagación de las fuentes de corriente con VARETA en los 20 pacientes con crisis parciales complejas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Espectroscopia por Resonancia Magnética.

En el grupo de crisis generalizadas se realizó MRS sin esperar alteración en los resultados, sirviendo como control del grupo con crisis parciales. Los índices de NAA/Cho+Cr y NAA/Cr tuvieron valores más bajos en el lado derecho en 12 casos y en el lado izquierdo en 8 casos. En los casos con los valores más bajos la media del índice NAA/Cho+Cr fue 0.83 ± 0.09 y para el índice NAA/Cr de 2.22 ± 0.32 . En las mediciones del lado con valores más altos el índice NAA/Cho+Cr fue de 0.91 ± 0.11 y para el índice NAA/Cr de 2.34 ± 0.30 . La media de las diferencias entre el lado con los valores altos y bajos para cada uno de los índices fue de 0.08 y de 0.12 respectivamente. Se compararon los valores de las diferencias interlado entre el grupo de pacientes con crisis parciales complejas y el de crisis generalizadas; para el índice de NAA/Cho+Cr $p = 0.0043$, para el índice de NAA/Cr $p = 0.00021$. Las diferencias interlado mayores estuvieron en el grupo de pacientes con crisis parciales. Cuando se compararon los valores mas bajos en los índices de la espectroscopía contra el lado del inicio focal existió concordancia en 1 de los 16 pacientes con focalización. Lo anterior se muestra en la tabla VIII.

Volumetría del Hipocampo

El grupo de pacientes con crisis generalizadas también se utilizó como control del grupo con crisis parciales. La media de los valores con menor volumen fue de 3025 ± 313 con un rango de 2530 a 3851 mm^3 . En los valores con volúmenes mas altos la media fue de 3329 ± 322 con un rango de 2785 a 4325 mm^3 . La media de las diferencias entre los valores altos y bajos fue de $303.85 \pm 220.27 \text{ mm}^3$. La prueba de t para evaluar las diferencias de volúmenes entre el grupo de crisis parciales y crisis generalizadas tuvo un valor de $p = 0.0022$. Las diferencias interlado mayores estuvieron el grupo de crisis parciales complejas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Paciente	valores bajos		valores altos		diferencia		
	NAA/Cho+Cr	NAA/Cr	NAA/Cho+Cr	NAA/Cr	NAA/C ho+Cr	NAA/Cr	Lado
1	0.86	2.29	0.95	2.7	0.09	0.41	D
2	0.71	1.9	0.72	1.91	0.01	0.01	I
3	0.62	1.66	0.78	1.89	0.16	0.23	I
4	0.75	1.42	0.75	1.91	0	0.49	I
5	0.73	2.13	1.14	2.87	0.41	0.74	D
6	0.79	1.95	0.85	2.27	0.06	0.32	D
7	0.77	2.29	0.79	2.16	0.02	-0.13	I
8	0.9	2.51	0.96	2.59	0.06	0.08	D
9	1.03	2.87	1.05	3.02	0.02	0.15	D
10	0.96	2.46	1.12	2.48	0.16	0.02	I
11	0.85	2.53	0.91	2.32	0.06	-0.21	D
12	0.86	2.1	0.93	2.28	0.07	0.18	I
13	0.88	2.34	0.89	2.54	0.01	0.2	D
14	0.93	2.58	0.96	2.26	0.03	-0.32	I
15	0.82	2.01	0.96	2.37	0.14	0.36	D
16	0.88	2.21	0.89	2.39	0.01	0.18	D
17	0.82	2.34	0.95	2.24	0.13	-0.1	D
18	0.85	2.42	0.86	2.03	0.01	-0.39	I
19	0.83	2.19	0.87	2.35	0.04	0.16	D
20	0.84	2.23	0.99	2.31	0.15	0.08	D
Media	0.83	2.22	0.91	2.34	0.08	0.12	
D.E.	0.09	0.32	0.11	0.30	0.09	0.27	

Tabla VIII. Espectroscopia del grupo de pacientes con crisis generalizada.

El lado derecho mostró volúmenes más bajos en 10 pacientes y el izquierdo en los 10 restantes. En los pacientes con inicio focal no existió concordancia con la región afectada.

La tabla IX muestra los volúmenes de los hipocampos.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

PACIENTE	VOLUMEN MENOR	VOLUMEN MAYOR	DIFERENCIA EN VOLUMEN	LADO CON MENOR VOLUMEN
1	3132	3223	91	I
2	3851	4325	474	I
3	2635	2785	150	D
4	2760	3050	290	D
5	2790	2990	200	I
6	2570	3205	635	D
7	3210	3340	130	D
8	2530	3400	870	I
9	3390	3690	300	I
10	2830	2985	155	D
11	3129	3221	92	D
12	3430	3675	245	D
13	2985	3430	445	I
14	3131	3219	88	D
15	3021	3356	335	I
16	3121	3215	94	D
17	2919	3461	542	I
18	3027	3319	292	D
19	3132	3219	87	I
20	2909	3471	562	I
MEDIA	3025	3329	303.85	
D.E.	313	322	220.27	

Tabla IX. Medición del volumen de los hipocampos en el grupo de pacientes con crisis generalizadas.

Comparación de los métodos de diagnóstico

En el grupo de pacientes con crisis generalizadas la localización de la zona epileptógena entre los seis métodos diagnósticos mostró la siguiente concordancia: en 15 pacientes concordancia en 3 métodos, en 4 pacientes concordancia de solo dos métodos y en un paciente concordancia de 4 métodos diagnósticos. La concordancia entre los métodos electrofisiológicos (EEG, BESA y VARETA) se registró en 19 de los 20 pacientes. La concordancia entre todos los métodos se resume en la tabla X.

76-A

FALTA DE ORIGEN
 TESIS CON

P	S	E	EEG	BESA	VARETA	SPECT (% de hipoperfusion)	Concordancia
1	M	13	(F4)POL	C. Frontal interna bilateral	C. frontal interna bilateral	Temporal derecho (77%)	3/4
2	M	20	F4	2ª Frontal derecha	2ª Frontal der	Frontal izquierdo (78%)	3/4
3	F	13	F3	1ª Frontal izquierda	2 Frontal izquierda	Temporal derecho (83%)	3/4
4	F	24	F4	2ª Frontal derecha	1ª Frontal derecha	Temporal izquierdo (78%)	3/4
5	F	20	F3-GE	1ª Frontal izquierda	1ª Frontal izquierda	Temporal derecho (72%)	3/4
6	F	41	POL	C. Fronto-orbitaria bilateral	C. Frontal interna bilateral	Temporal derecho (81%)	3/4
7	M	37	F4*	3ª Frontal derecha	2ª Frontal derecha	Temp. d (79%) temp. i (79%)	3/4
8	F	43	F3	1ª Frontal izquierda	2ª Frontal izquierda	Temporal derecho (79%)	3/4
9	F	24	POL	C. Frontal interna bilateral	C. Frontal interna bilateral	Temporal derecho (79%)	3/4
10	M	18	P3	C. Parietal postcentral	C. Parietal postcentral	Parietal izquierdo (89%)	4/4
11	M	17	P3-GE	C. Parietal izquierda	C. Parietal izquierda		3/3
12	F	21	F3-GE	C. Precentral izquierda	2ª Frontal izquierda		3/3
13	F	19	F4-GE	1ª Frontal derecha	2ª Frontal derecha		3/3
14	M	17	F7	Temporal polar izquierda	2ª Temporal izquierda		3/3
15	F	18	(F3)POL	C. Frontal interna bilateral	C. Frontal interna		3/3
16	M	19	POL	C. Fronto-orbitaria bilateral	C. Frontal interna bilateral		2/3
17	F	24	P4-GE	C. Parietal postcentral der	C. Parietal poscentral der		3/3
18	M	28	F3-GE	1ª Frontal izquierda	1ª Frontal izquierda		3/3
19	F	39	GE-OL	1ª Frontal izquierda	C. Frontal interna bilateral		2/3
20	M	21	P3-GE	c. Parietal postcentral izq	C. Frontal precentral izq		2/3

Tabla X. Concordancia diagnóstica en pacientes con crisis generalizadas. Se compara la localización de la actividad paroxística obtenida por EEG, BESA y VARETA con SPECT. (POL= polipuntas ondas lentas, GE= Actividad paroxística generalizada).

Pacientes con Epilepsia Mioclónica Juvenil

Manifestaciones clínicas

Dentro del grupo de 20 pacientes con crisis generalizadas, 5 correspondieron a EMJ. La edad promedio de estos pacientes fue de 23 ± 11 años, con un rango de 13 a 41 años. Cuatro pacientes fueron del sexo femenino y uno del masculino. En promedio, los pacientes iniciaron con crisis epilépticas a los 13 años. Tres pacientes iniciaron con mioclonias, uno con ausencias y el otro con crisis TCG. En el curso de su enfermedad, todos los pacientes tuvieron crisis TCG y mioclónicas. Las crisis en todos los casos fueron durante la primera hora después del despertar. Todos los pacientes tuvieron exploración neurológica normal y tenían tratamiento antiepiléptico en el momento del estudio.

Electroencefalograma

Todos los EEG tuvieron actividad paroxística generalizada, caracterizada por complejos de polipuntas-ondas lentas, con una duración de 2 a 6 seg. La frecuencia media de los complejos fue de 4 Hz. La mayor amplitud y definición más precisa de los complejos se observó sobre los electrodos F3, Fz y F4. El montaje Laplaciano fue el que localizó mejor esta predominancia en las regiones frontales. Los mapas de voltaje muestran una zona más circunscrita de máxima electronegatividad en las regiones frontales. En los cinco pacientes se detectó un inicio asimétrico de la actividad paroxística; lo anterior es más evidente cuando se cambia el despliegue horizontal, permitiendo un tiempo de análisis más corto. De esta forma es posible observar que aunque existe asimetría en la amplitud de las puntas observada en F3 y F4, generalmente existe sincronía entre las mismas sin diferencia temporal entre ellas. Sin embargo, entre las puntas observadas en F3 y F4 y las observadas en Fp1 y Fp2, así como en F7 y F8 existe un retraso temporal de 15 a 20 ms, en todos los casos. Las regiones en donde los complejos de polipuntas-ondas lentas no se definen con

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

tanta precisión son las regiones occipitales. Las polipuntas predominaron en los dos o tres primeros complejos de los eventos paroxísticos. En la parte final de estos eventos, las polipuntas son de menor amplitud y se observan mejor las ondas lentas. La figura 8 muestra un caso representativo.

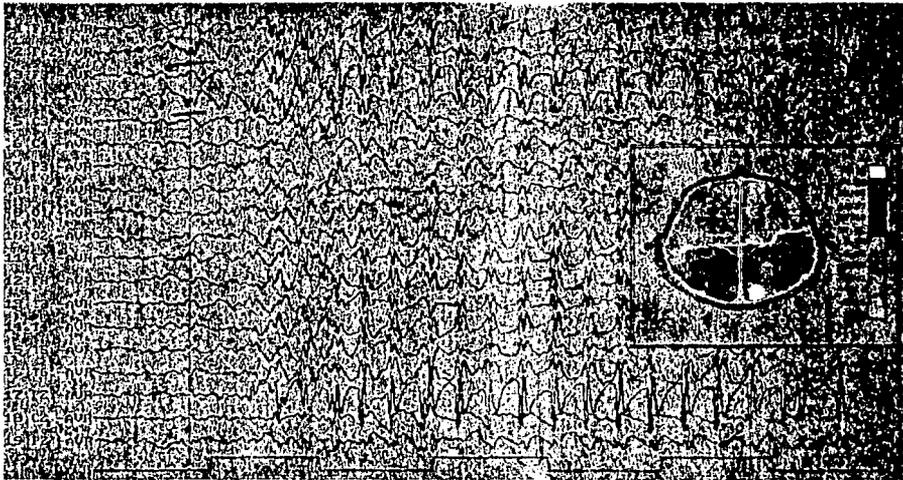


Figura 8 EEG y mapa de voltaje de un paciente con EMJ. Se observa un inicio focal en Fp2,F4 y generalización secundaria con complejos de punta-onda lenta y polipuntas-onda lenta.

Análisis de Dipolos

Un modelo con dos dipolos fue necesario en los cinco pacientes. La varianza residual promedio fue de 3.55 ± 0.75 con un rango de 2.71 a 4.28. La localización de los dipolos fue en los lóbulos frontales y parietales. Sin embargo, los dipolos con localización frontal fueron siempre los que mejor explicaron la varianza del modelo de dipolos. Los dipolos de localización parietal fueron secundarios en todos los casos. Cuando los diez dipolos de los cinco pacientes se proyectaron en forma simultánea, siete dipolos estuvieron localizados en el lóbulo frontal y tres en el parietal. Los dipolos frontales estuvieron agrupados en dos

regiones: tres en la circunvolución frontal interna y cuatro en la región fronto-orbitaria muy cerca de la línea en ambos casos. Se registró una orientación vertical en cinco de los siete dipolos frontales. Por otra parte, los dipolos localizados en la región parietal tuvieron una magnitud baja y una localización menos cercana a la línea media. En la Figura 9 se observa la proyección de los diez dipolos de los cinco pacientes.

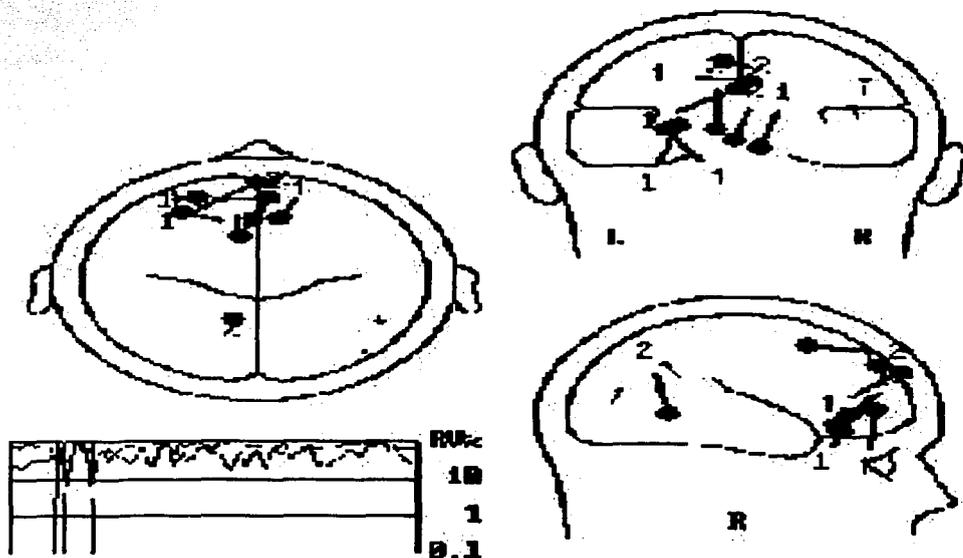


Figura 9. Dipolos correspondientes a los 5 pacientes con EMJ agrupados en dos regiones: la circunvolución frontal interna y fronto-orbitaria.

Análisis de fuentes distribuidas con VARETA

Se analizaron las polipuntas, se encontraron fuentes de corriente bilaterales localizadas en el giro frontal interno en todos los pacientes. Sólo en un paciente se registró una fuente adicional en las regiones parietales. Las fuentes de corriente siempre fueron simétricas, a pesar de la asimetría inicial observada en los diferentes montajes del EEG. Las fuentes de

corriente se localizaron en la zona más anterior de la circunvolución frontal interna en cuatro pacientes y sólo en un caso en la parte posterior de dicha circunvolución. La figura 10 muestra las fuentes de corriente registradas en los cinco pacientes.

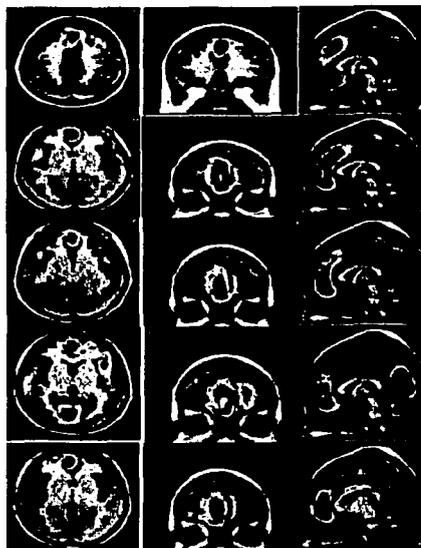


Figura 10. Fuentes de corriente de las polipuntas en los pacientes con EMJ calculadas por medio de VARETA.

Cuando las ondas lentas de los complejos de polipuntas-ondas lentas fueron analizadas, las fuentes de corriente se localizaron en forma simultánea en varias regiones corticales. Esta localización de las fuentes de corriente se observó en una amplia zona que abarca la circunvolución frontal interna, el lóbulo paracentral, la circunvolución orbitaria y regiones tan lejanas como los lóbulos temporales. La Figura 11 muestra las fuentes de corriente correspondientes a las ondas lentas de un caso.

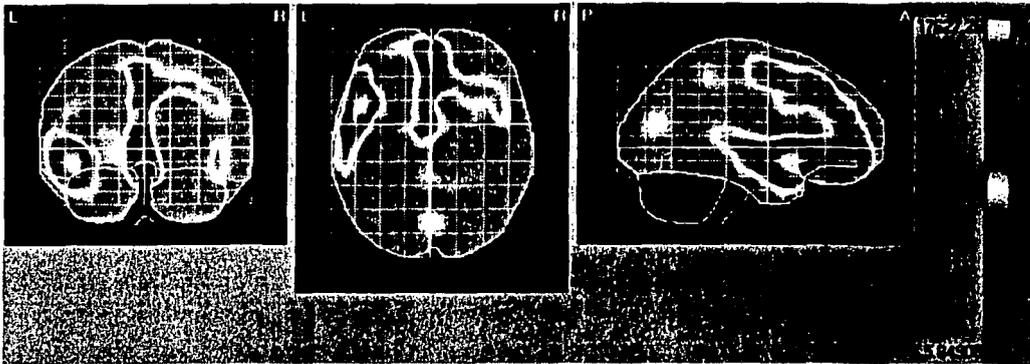


Figura 11 Fuentes de corriente analizadas con VARETA de las ondas lentas de un complejo de polipuntas-ondas lentas. Se localizan en amplias zonas de la corteza cerebral.

Propagación de la actividad epiléptica en pacientes con crisis generalizadas.

El análisis se efectuó en los pacientes que presentaron EEG con actividad paroxística generalizada. Se seleccionaron a los que presentaron complejos de polipuntas-ondas lentas que correspondieron a los cinco pacientes con diagnóstico clínico de EMJ. Se analizaron los eventos paroxísticos registrados durante el estudio de EEG. Se registraron 23 eventos, todos constituidos por complejos de polipuntas ondas lentas, con una media de 4.6 eventos por cada paciente. La duración de los eventos paroxísticos tuvo un rango entre 2 a 9 seg con una media de 3.8 seg. La frecuencia media de los complejos de polipuntas-ondas lentas fué de 3.7 Hz. Como se ha referido previamente, todos los eventos paroxísticos presentaron mayor amplitud en los electodos F3, Fz y F4; en 7 eventos (30.43%) existió una lateralización de los complejos consistente en una mayor amplitud de las puntas. Cuatro eventos tuvieron lateralización derecha y tres izquierda. Todos los pacientes presentaron eventos paroxísticos de inicio tanto sincrónico como asincrónico en el mismo registro.

En forma inicial se efectuó el análisis de la propagación con el registro de EEG, disminuyendo el tiempo de barrido para obtener mayor resolución temporal. En los registros que mostraron lateralización inicial de las puntas derechas e izquierdas, también mostraron asincronía de las mismas entre 30 a 40 ms. La evolución temporal durante los primeros 3 a 5 complejos (1 a 2 seg) fué hacia la sincronización de las puntas y de las ondas lentas. Una vez alcanzada la sincronía, ésta permanece durante dos a tres complejos y se registran nuevamente puntas asincrónicas. Lo anterior muestra un patrón de complejos inicialmente asincrónicos (Figura 12a,b), que posteriormente alcanzan la sincronía (Figura 12c), pero son interrumpidos en forma esporádica por complejos de puntas asincrónicas. Por otra parte, en los eventos paroxísticos donde no existió lateralización, se registró asimetría en la amplitud de las puntas derechas e izquierdas pero con sincronía de las mismas. Sin embargo, posterior a dos a cuatro complejos sincrónicos se presentaron nuevamente complejos con puntas asincrónicas y con incremento en la asimetría de la amplitud. Este tipo de evento paroxístico se muestra en la figura 12d. En los dos tipos de eventos paroxísticos, los complejos con puntas asincrónicas son los que conforman los complejos de polipuntas-ondas lentas, en tanto que los complejos de puntas sincrónicas conforman los complejos de punta-onda lenta.

Para el análisis de la propagación de las fuentes de corriente se utilizó el análisis con VARETA por su capacidad para mostrar fuentes distribuidas en diversas regiones corticales. Para tal efecto se seleccionaron períodos de 1280 seg, con una frecuencia de muestreo de 200 Hz, calculando una solución cada 5 ms.

Al efectuar el análisis de las fuentes de corriente de los eventos paroxísticos con lateralización, la localización en los complejos iniciales fué la circunvolución frontal interna en forma bilateral, pero de mayor intensidad en el lado correspondiente al registrado

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

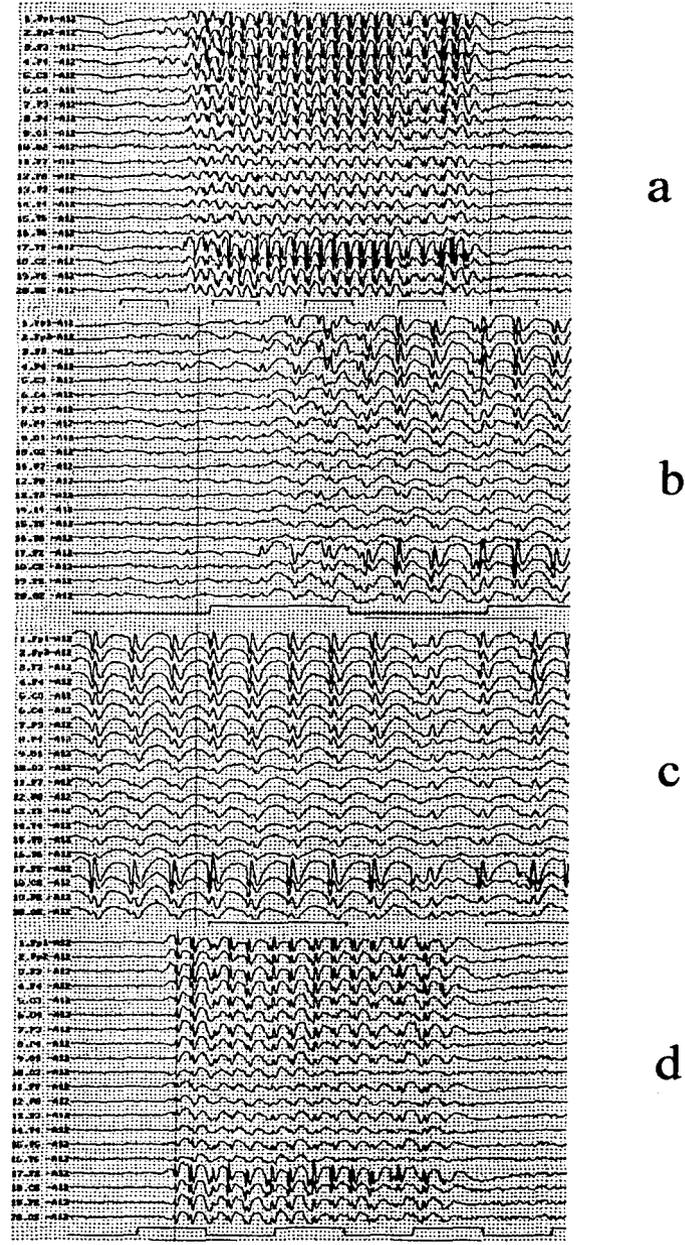


Figura 12. a Evento paroxístico con lateralización. b Parte inicial del evento paroxístico, con disminución en el barrido. c.- Parte media del evento, con sincronización de las puntas y ondas lentas. d.- Evento paroxístico de inicio simétrico.

en el EEG. Este patrón se repitió por los dos a tres complejos en donde existió lateralización. Dentro de los 5 a 10 ms posteriores a la activación de la región frontal interna, se registraron fuentes de corriente de menor intensidad en la región temporal anterior, ipsilateral a la fuente de corriente frontal y al lado donde las puntas tuvieron mayor amplitud. En cuanto las puntas contralaterales eran visibles en el EEG, las fuentes de corriente en la región frontal interna mantenían su localización pero incrementaban su intensidad y se acompañaban de activación de la fuente de corriente temporal contralateral. Resumiendo, en los eventos paroxísticos con lateralización, se identificó un patrón de activación que se inició con ciclos de activación frontal interna, con propagación creciente a la región temporal ipsilateral y que, posteriormente, mostró ciclos que alternaban la propagación a la región temporal derecha e izquierda, con intervalos cada vez más cortos, hasta alcanzar el tiempo mínimo de alternancia que es de 30 ms. En éstos ciclos cortos, en el análisis visual del EEG no era posible detectar asincronía de las puntas. Lo anterior se muestra en la figura 13.

En el análisis de los eventos paroxísticos que no presentaron lateralización y sí un inicio sincrónico, las fuentes de corriente correspondientes a las puntas estuvieron localizadas en la región frontal interna en forma bilateral y simétrica. De 5 a 10 ms se registró propagación hacia la región temporal anterior derecha o izquierda, dentro de los 30 ms alcanzó su máxima intensidad la fuente localizada en la región frontal y se acompañó sólo de una propagación muy leve a la región temporal contralateral. Sin embargo, en los siguientes 5 a 10 ms y durante 30 ms ocurrió el proceso de propagación a la región temporal contralateral; en el EEG esto correspondió a la parte descendente de las puntas. Por lo tanto es posible definir un patrón cíclico de activación muy intenso en la región frontal interna, que se acompañaba en forma alterna de fuentes de corriente de menor

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

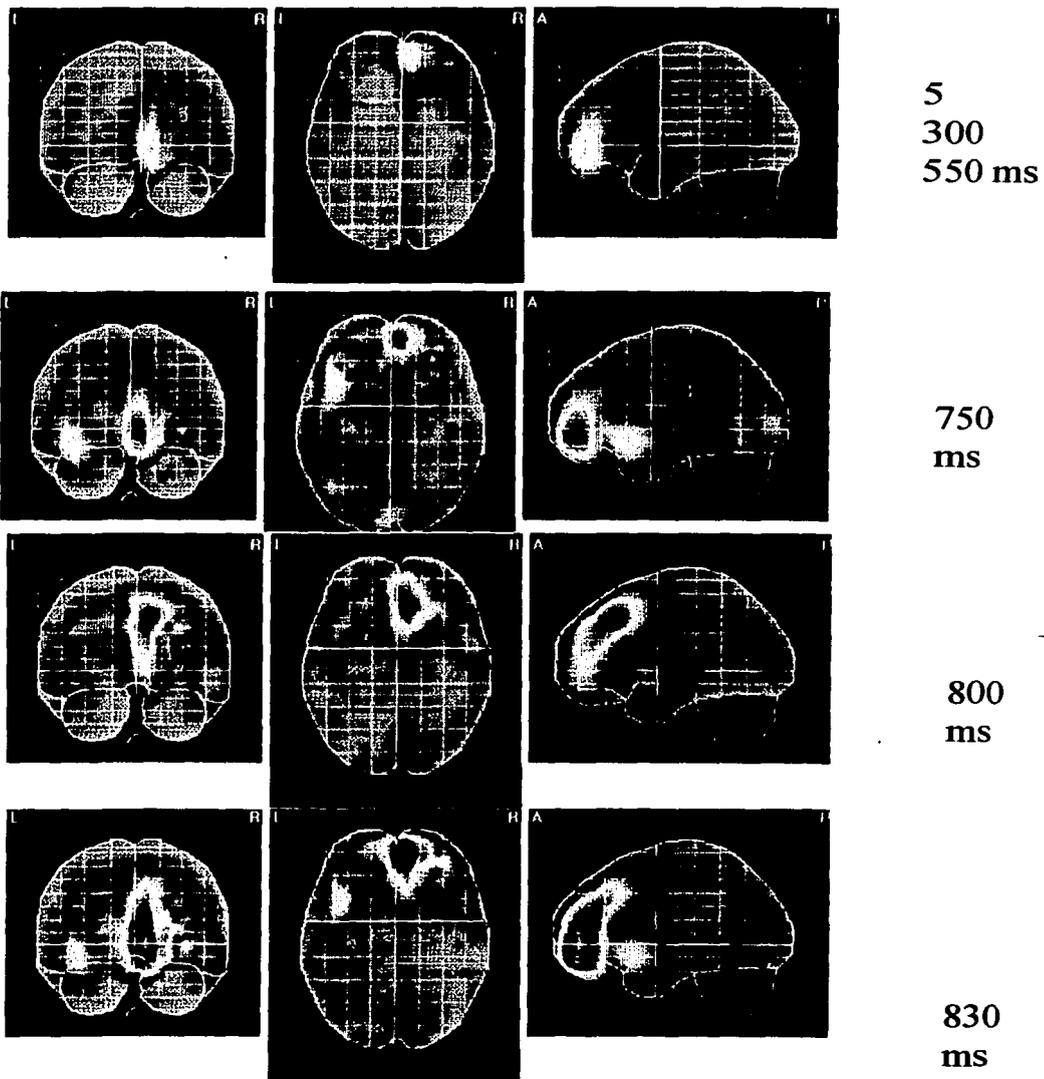


Figura 13. Soluciones distribuidas con VARETA de un evento paroxístico con lateralización derecha en la fase inicial.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

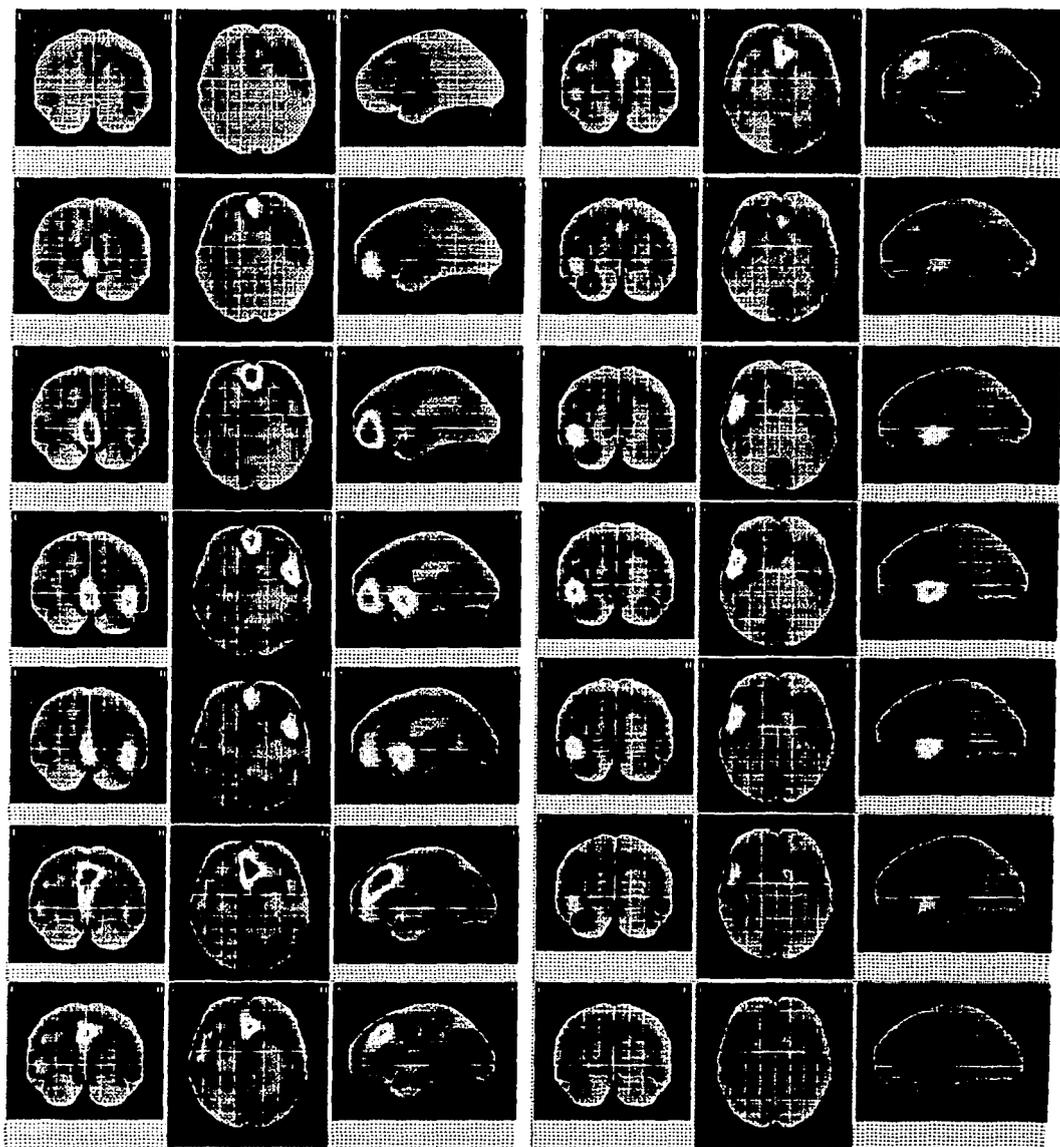


Figura 14. Soluciones distribuidas con VARETA de un evento paroxístico de polipuntas-ondas lentas de inicio simétrico. En la primera columna 7 soluciones secuenciales cada 5 ms, corresponden a la fase ascendente de las puntas. En la segunda columna las de la fase descendente. .

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

intensidad localizadas en las regiones temporales anteriores derechas e izquierdas. Estos ciclos son muy regulares y sumamente rápidos en relación a los registrados en los eventos paroxísticos de inicio asimétrico. Las fuentes de corriente se muestran en la figura 14.

Pacientes con electrodos intracraneales.

En el tercer grupo de pacientes, con epilepsia del lóbulo temporal, crisis intratables y registro con electrodos intracerebrales, se incluyeron a 3 pacientes. Uno de ellos presentó durante el estudio una crisis epiléptica, por lo que se considera también un registro ictal. En los 3 pacientes se registraron puntas y ondas agudas proyectadas persistentemente en los electrodos T4 y F8 en el EEG convencional.

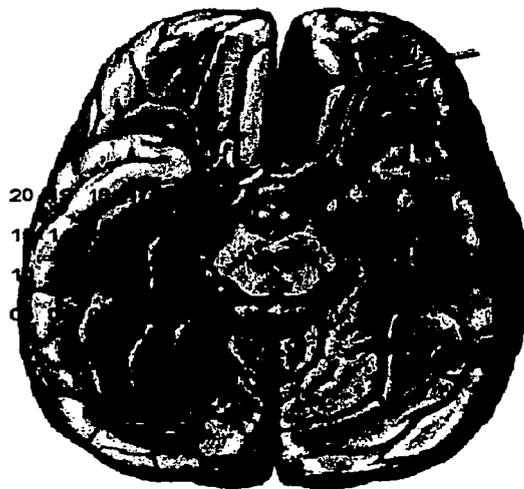


Figura 15. Colocación de la matriz de 20 electrodos intracerebrales sobre el lóbulo temporal derecho



Figura 16. Registro interictal de uno de los pacientes con electrodos intracerebrales y ELT. En la parte superior el EEG de superficie y el registro con electrodos intracerebrales. En la parte media sólo el EEG con electrodos de superficie y en la parte baja el registro con electrodos intracerebrales

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En el registro interictal se observaron puntas distribuidas principalmente sobre los electrodos 13 y 15 y sobre el 11 en forma esporádica. La disposición de la matriz de electrodos (ver figura 15) determinó que el electrodo 13 estuviera sobre la parte intermedia del surco temporo-occipital externo y el 15 sobre la parte intermedia de la 3ª circunvolución temporal en su parte correspondiente a la cara lateral del lóbulo temporal. El electrodo 11 estuvo dispuesto sobre la 5ª temporal, específicamente sobre la circunvolución parahipocámpica.

Las puntas provenientes de los electrodos 13 y 15 son totalmente sincrónicas. Las registradas en el electrodo 13 siempre con mayor amplitud que las del electrodo 15. Un promedio de 64.7% se observó en los electrodos de superficie. Las puntas que no se observaron con electrodos de superficie fueron aquellas que tuvieron la más baja amplitud y que se presentaron en forma aislada en uno de los dos electrodos. Por otra parte con las puntas detectadas en el electrodo 11, sólo en forma esporádica se registró actividad paroxística en los electrodos de superficie. Este tipo de puntas no sigue una relación temporal definida con las registradas en los electrodos 13 y 15, las preceden o suceden y por excepción son sincrónicas.

En uno de los tres pacientes se presentó una crisis epiléptica. Esta se inició con un incremento en la frecuencia de las puntas en el electrodo 11 hasta ser continuas a una frecuencia de 5 Hz, en esta fase no se observa modificaciones en los electrodos de superficie. Rápidamente se propagaron a los electrodos adyacentes y es entonces cuando se observaron ondas agudas mal definidas de distribución generalizada en los electrodos de superficie. Sin embargo, para este momento se registró actividad extracerebral de origen muscular y por movimiento de electrodos que no permiten la identificación adecuada en los electrodos extracerebrales.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

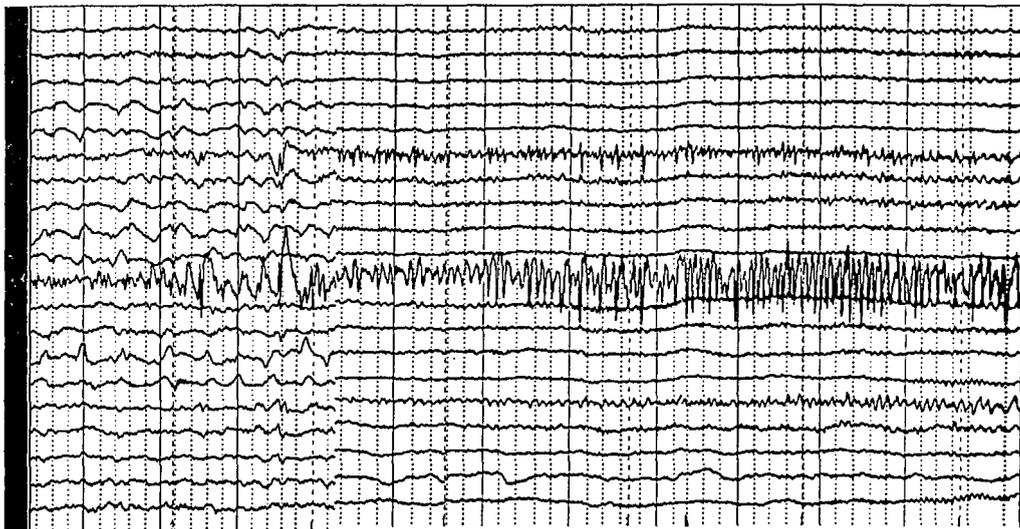


Figura 17. Registro ictal con electrodos intracerebrales. Se observa el inicio de la actividad paroxística en el electrodo 11 y su propagación a electrodos adyacentes.

El análisis de dipolos efectuado a los segmentos en donde se presentaron las puntas y ondas agudas del registro con electrodos de superficie, determinó un dipolo con orientación vertical localizado en el lóbulo temporal derecho, específicamente en la parte intermedia de la región basal temporal. La media de la varianza residual fue de 2.90 % para el instante de tiempo que comprende el pico de la punta. La figura 18 muestra un caso representativo.



Figura 18. Análisis de dipolos de las puntas registradas en los electrodos de superficie de uno de los tres pacientes con registro intracranial.

Con la misma ventana de análisis se efectuó el cálculo de las fuentes de corriente con la Tomografía Eléctrica Cerebral. La fuente de máxima corriente se localizó en los tres pacientes en la parte neocortical del lóbulo temporal, en la 2ª circunvolución temporal derecha.

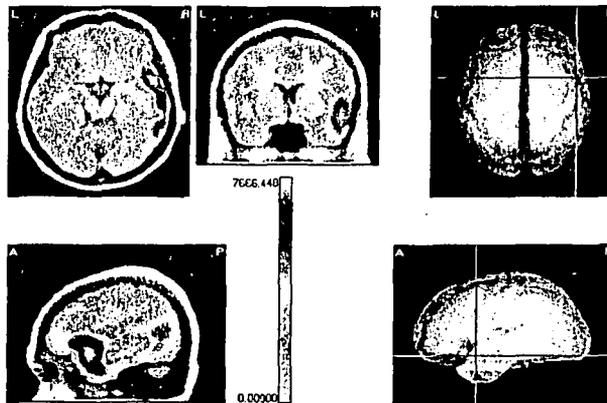


Figura 19. VARETA realizado con EEG de superficie de uno de los pacientes con registro de electrodos intracerebrales.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5. DISCUSION

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos mas frecuentes. Del diagnóstico preciso depende un tratamiento y control adecuado de las crisis epilépticas. Tradicionalmente la interpretación visual del EEG ha sido el método más usado en el diagnóstico de esta enfermedad. Sin embargo, en el curso de los años se han incorporado nuevos métodos de diagnóstico con el objetivo de tener más precisión en detectar las regiones que presentan las alteraciones responsables de la actividad epiléptica. Cada método diagnóstico proporciona información diferente del trastorno epiléptico y es recomendable determinar en que grado dichos métodos concuerdan entre sí. Además, existe un interés creciente en el grupo de pacientes con epilepsias de difícil control, para proporcionarles tratamiento quirúrgico para la resección de la zona epileptogénica. Una de las limitantes para la realización del procedimiento quirúrgico es la escasa disposición de los estudios electrofisiológico pre o transoperatorios para delimitar la zona a resecar. Por lo tanto, existe un gran interés en poder determinar sí con el análisis de las fuentes de corriente, tanto con el método de dipolos como con el de fuentes distribuidas es posible determinar la ubicación, extensión y comportamiento de la zona epileptógena y poder así evitar el uso de métodos invasivos como la electrocorticografía y los registros de EEG con electrodos intracraneales.

En las siguientes páginas se realizará un análisis de cada uno de los resultados obtenidos con los diferentes métodos, utilizando como grupo de estudio a los pacientes con crisis parciales complejas y como control al grupo con crisis generalizadas.

5.1 Crisis parciales complejas

En el presente estudio los registros electroencefalográficos mostraron actividad paroxística en el 69.9 %, porcentaje que está dentro de la sensibilidad diagnóstica reportada cuando se

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

realiza un sólo estudio de EEG en pacientes con epilepsia. Un incremento del 5 al 10% en la sensibilidad puede obtenerse cuando se realizan EEG seriados (Carpay, 1977).

En el grupo de pacientes con crisis parciales complejas el hecho de encontrar un bajo porcentaje (25%) de pacientes con crisis TCG concuerda con el concepto de que las crisis originadas en el lóbulo temporal habitualmente no presentan generalización secundaria (Engel *et al.*, 1998).

La media de 14.6 años de evolución de la enfermedad indica que el grupo de pacientes con crisis parciales complejas tuvo una evolución crónica de la enfermedad. El grado de control de las crisis no fué bueno, ya que el promedio de las mismas fue de 19 crisis por año a pesar de que la mayoría (70%) ingería dos medicamentos antiepilépticos. No obstante lo anterior, ninguno de los pacientes cumplió criterios para calificarlo como epilepsia de difícil control. Lo anterior es importante, ya que la mayoría de los estudios publicados sobre la utilidad de los métodos diagnósticos electrofisiológicos y de neuroimagen en ELT están conformados por pacientes de difícil control en vía de ser sometidos a tratamiento quirúrgico de la epilepsia (Sperling y Shewmon, 1998).

El antecedente de crisis febriles se ha asociado a la presencia de ELT (Falconer, 1971); en el grupo de pacientes con crisis parciales complejas el 30% tuvo antecedente de crisis febriles; por el contrario, en el grupo de pacientes con crisis generalizadas no se detectó este antecedente. Estudios posteriores propusieron a las crisis febriles como factor causal de la ELT; además, otros factores tempranos de daño cerebral como neuroinfecciones, traumatismos y status epiléptico también han sido implicados en la producción de ELT (Cendes *et al.*, 1993; Cendes y Andermann, 1993). Se ha propuesto que las crisis febriles y los factores de daño neurológico temprano provocan la pérdida neuronal y la reorganización de los circuitos neuronales necesaria para dar origen a la ELT (McNamara,

1994; Mathern *et al.*, 1995). En nuestro grupo de pacientes con crisis parciales complejas, no fué identificado ningún otro factor adicional a las crisis febriles.

5.1.1 Crisis parciales complejas. Origen de las fuentes de corriente.

Los estudios de EEG convencional mostraron que podemos registrar actividad paroxística focal o generalizada, proyectada en determinados electrodos y con los mapas de voltaje delimitar la zona de distribución de la máxima electronegatividad sobre la superficie del cuero cabelludo, sin embargo no podemos precisar la conformación tridimensional de la fuente de corriente anormal. Con los mapas de voltaje, el montaje de densidad de corriente (Laplaciano) mostró en todos los casos una zona mas restringida de máxima electronegatividad, correspondiente a las puntas u ondas agudas. El montaje Laplaciano actúa como un filtro espacial que aumenta las fuentes de corriente corticales locales, mientras que disminuye fuentes de corriente lejanas (Nunez y Pilgreen, 1991). Las ventajas del montaje de densidad de corriente ha sido probada en otras enfermedades neurológicas (Harmony *et al.*, 1993; Fernández-Bouzas *et al.*, 1995) y en algunos tipos de epilepsias (Rodin, 1999).

En el grupo de pacientes con crisis parciales complejas, como era de esperarse, la localización de las fuentes de corriente y origen de los dipolos se encuentra en la mayoría de los casos en el lóbulo temporal. Observamos que los pacientes que presentan localización de las fuentes de corriente en la región temporal polar tienen un EEG con máximo de electronegatividad en los electrodos F7 o F8. Como ya se sabe, éstos electrodos reciben la proyección de gran parte de las fuentes de corriente localizadas en el polo temporal (Walczak y Jayakar, 1998).

En el análisis del lado afectado, se observó una distribución muy cercana a la dicotómica, con concordancia total entre el lado donde se registraron las puntas y el lado donde se

ubicaron las fuentes de corriente, situación que no es de extrañar debido a que las fuentes de corriente y dipolos provienen de la señal del EEG. BESA y VARETA también mostraron concordancia en el lóbulo cerebral donde estuvo situado el origen de los dipolos y las fuentes de corriente. Sin embargo, un análisis más preciso del sitio donde se localizó la fuente de corriente detectada con VARETA o el origen de los dipolos con BESA, mostró escasa concordancia entre sí. VARETA tiende a localizar las fuentes de corriente hacia la parte neocortical del lóbulo temporal, sobre todo en la 1ª circunvolución temporal, donde 15 de los 20 pacientes tuvieron la fuente de corriente anormal. En cambio, BESA tiende a localizar el origen de los dipolos con más frecuencia en la 5ª temporal, situación que se presentó en 9 de los 20 pacientes. Esta falta de concordancia en la localización puede tener las siguientes explicaciones:

En estudios previos realizados con registros ictales e interictales por medio de electrodos intracerebrales y análisis de dipolos, se ha detectado un origen en la región mesial del hipocampo (Boon P y D'Have M;1995). Sin embargo, un estudio mas reciente, realizado con registros ictales, ha demostrado una discordancia entre la localización mesial y neocortical (Merlet y Gotman, 1999). En este estudio se reporta que en el inicio de la actividad ictal se registraron puntas tanto en la región mesial como en la neocortical, en forma sincrónica, pero las neocorticales son las que más contribuyeron a las puntas registradas a nivel de los electrodos de superficie. Por lo tanto, una posibilidad es que BESA haya detectado las fuentes de corriente de origen mesial y VARETA las de origen neocortical. Otra posibilidad de la discordancia en la localización entre el análisis de dipolos y VARETA es que éste último método tuviera una limitación intrínseca para la localización de fuentes de corriente corticales profundas.

TESIS CON
ALLA DE ORIGEN

Por lo anterior, un paso necesario es determinar el grado de precisión que BESA y VARETA tiene en la localización de las fuentes de corriente responsables de la actividad paroxística en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. Un estudio previo ha demostrado que BESA tiene una precisión aceptable cuando se comparan sus resultados contra los obtenidos con electrodos intracerebrales (Merlet y Gotman, 1999). En el caso de VARETA aún no se han realizado estudios comparativos de este tipo. Los resultados obtenidos en los tres paciente del grupo con registros de electrodos intracraneales, muestran que no todas las puntas interictales que se generaron en el lóbulo temporal tuvieron una traducción en la superficie craneal. De hecho en el paciente que tuvo un registro ictal, las puntas que se generaron en el mismo electrodo, que posteriormente iniciaron la actividad ictal, no tuvieron traducción a nivel superficial.

Por otra parte las puntas registradas en los electrodos corticales 13 y 15, dependiendo de su amplitud y sincronía, fueron susceptibles de ser registradas a nivel superficial; ocurrió en el 63.7 % de las puntas registradas a nivel intracraneal. Se ha reportado, que las puntas que no son visibles a nivel superficial, pueden llegar a serlo cuando se utiliza la promediación de la actividad eléctrica superficial tomando como punto de sincronía el pico de las puntas registradas a nivel intracraneal. Esto apoya la posibilidad de que estas puntas no son visibles debido a su baja amplitud y la mezcla con la actividad de base del EEG. Por lo tanto, en este tipo de pacientes las fuentes de corriente solo pueden ser establecidas para aquellas que tienen una magnitud y sincronía tal, que les permite modificar la actividad de base del EEG y manifestarse como puntas u ondas agudas. A partir de esta información, es posible con el uso de BESA y VARETA determinar el lado y la región en donde se encuentran las fuentes de corriente y dipolos responsables de dicha actividad paroxística. Con la transformación de las coordenadas cartesianas de BESA a coordenadas de un

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

modelo realístico de IRM será posible determinar con precisión la diferencia que existe entre cada uno de los métodos. Los resultados en los tres pacientes con registros de electrodos intracraneales mostraron que la localización obtenida con BESA es más precisa, ya que el origen de los dipolos estuvo en la región basal del lóbulo temporal en tanto que el análisis de fuentes distribuidas con VARETA localizó las fuentes de corriente en la región neocortical del lóbulo temporal, sobre la 2ª circunvolución temporal. Por lo que confirmamos que BESA tiene mayor exactitud en la localización de las fuentes de corriente y que VARETA presenta una limitación intrínseca para la localización adecuada de las fuentes de corriente con mayor profundidad cortical.

Por otra parte, para explicar por qué las puntas registradas intracranealmente no tuvieron traducción superficial existen los siguientes argumentos. Sabemos que la orientación de los dipolos generados por las columnas celulares es muy importante para su registro superficial. De tal forma que los dipolos con orientación paralela a la superficie cortical no son registrados con electrodos de superficie. Otras posibilidades son que las puntas no tuvieran amplitud o sincronía suficientes. Sin embargo pudimos observar que en los registros intracraneales la amplitud tanto de las puntas en el electrodo cortical 11 como las registradas en los electrodos 13 y 15 tienen una amplitud similar, alrededor de 1 mV. Por lo tanto este no parece ser un problema de amplitud. La posibilidad de que se trate de un fenómeno de sincronía es la más viable. Reportes previos han demostrado que se necesita un volumen mínimo de 6 a 8 cm³ de neuronas corticales despolarizadas en forma sincrónica para poder generar un potencial susceptible de ser registrado a nivel superficial. De hecho, en los estudios realizados con electrodos intracerebrales se ha observado, que puntas focales que sólo se registran en un contacto de los 6 u 8 que tienen cada uno de los

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

electrodos, no generan potenciales a nivel superficial, independientemente de su amplitud (Merlet y Gotman, 1999).

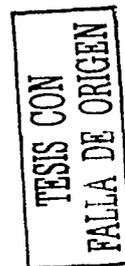
Dentro de las ventajas de VARETA se encuentra que las fuentes de corriente se determinaron con toda precisión sobre el cerebro promedio y tienen una conformación volumétrica y no puntual. Con el análisis de dipolos sólo el punto central de esta área puede ser determinado. Además, es conveniente mencionar, que VARETA fue un método rápido y fácil de realizar en oposición al análisis de dipolos con BESA que consumió mucho tiempo y es siempre influenciado por el conocimiento a priori que se tiene de la posible localización de las fuentes de corriente.

5.1.2 Comparación de Métodos.

Otro de nuestros objetivos era determinar en qué grado existía concordancia entre las alteraciones estructurales, metabólicas y del flujo sanguíneo regional del lóbulo temporal con las fuentes de corriente y dipolos localizados por métodos electrofisiológicos.

Al comparar BESA y VARETA con el SPECT observamos que la zona de hipoperfusión concordó bien con el lado afectado, sin embargo al analizar el lóbulo afectado la precisión disminuyó con una concordancia del 65%. Hay que recordar que los estudios se han efectuado en la etapa interictal, en donde los cambios de perfusión son menos evidentes, comparados con aquellos que son realizados en etapa ictal. La sensibilidad registrada es similar a la registrada en estudios interictales previos (Newton, 1995).

En cuanto a la espectroscopía por resonancia magnética, observamos que en el grupo de pacientes con crisis parciales complejas existió concordancia en el 80% de los pacientes entre el lado con la actividad paroxística focal y el lado con los índices más bajos. Los valores tanto del Índice de NAA/Cho+Cr y NAA/Cr son notablemente diferentes a los valores obtenidos en el lado opuesto. De hecho los valores en el lado no afectado se



encuentran dentro de los valores reportados como normales. Como era de esperar, en pacientes con crisis generalizadas la diferencia en el Índice de NAA/Cho+Cr entre uno y otro lado es muy pequeña de 0.83 a 0.91; en cambio en el grupo de crisis parciales complejas es de 0.68 a 0.85. En el grupo de pacientes con crisis generalizadas no se esperaba que tuvieran alteración temporal, por lo que se utilizó como grupo control de los pacientes con crisis parciales complejas.

Los resultados indican que los niveles de NAA se encuentra disminuidos específicamente en el lóbulo temporal en donde la actividad paroxística se encuentra localizada. En cambio, en el caso de las crisis generalizadas esta alteración es más difusa y probablemente no afecta a los lóbulos temporales.

El tiempo de evolución de la epilepsia y el grado de descontrol de la misma no correlacionaron con el grado de decremento en los niveles de NAA, por lo que podemos inferir que los niveles de NAA se mantienen estables independientemente del tiempo de evolución de la enfermedad.

Por otra parte las mediciones volumétricas del hipocampo permitieron identificar el lado que cursa con disminución del volumen (hipotrofia). La media de los hipocampos no hipotróficos tanto en el grupo con crisis parciales complejas como en el de crisis generalizadas fue muy similar: 3301 y 3329 mm³. Sin embargo, los volúmenes de los hipocampos con menor volumen fueron diferentes, en el grupo de pacientes con crisis parciales complejas fue de 2792 y en el grupo de crisis generalizadas (tomado como grupo control) fue de 3025 mm³. Una diferencia que fué significativa ($p = 0.0022$). En sujetos sanos se han reportado volúmenes de 3013 por medio de segmentación automática y de 3063 con segmentación manual (Haller *et al.*, 1997). No se encontró correlación entre los volúmenes del hipocampo y el tiempo de evolución y el grado de control de la epilepsia. Al

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

comparar el lado afectado por hipotrofia del hipocampo con los métodos electrofisiológicos el grado de concordancia fue del 75%.

5.1.3 Crisis parciales complejas. Propagación de las fuentes de corriente.

Un problema sin resolver es el de los mecanismos que ocurren en la propagación de la actividad epiléptica en los pacientes con crisis parciales complejas. Dichos mecanismos se han estudiado en modelos experimentales sobre todo de kindling amigdalino y en menor proporción en el humano, en quienes han sido realizados casi exclusivamente por medio de electrocorticografías o por medio de electrodos intracerebrales. Estas técnicas tienen la ventaja de que los electrodos están muy cerca de las fuentes de corriente, pero tienen una limitación espacial en cuanto al número de regiones cerebrales donde se pueden colocar dichos electrodos y por lo tanto una pobre capacidad para detectar la propagación a regiones corticales distantes. Nuevamente, el uso de métodos de análisis de fuentes de corriente y sobre todo el uso de métodos de fuentes distribuidas promete un enfoque adicional para el estudio de la propagación de la actividad epiléptica, ya que conserva la alta resolución temporal del EEG pero incorpora mayor resolución espacial para el análisis de fuentes que pueden activarse en forma simultánea o con escaso intervalo de tiempo entre sí.

Por su resolución temporal el EEG es un método diagnóstico ideal para el análisis de la propagación de la actividad epiléptica, proceso que ocurre en el orden de milisegundos. El análisis con VARETA mostró consistentemente que al menos tres fuentes de corriente se activan en secuencias determinadas. La región prefrontal derecha, la región temporal que más tarde es la que despliega la máxima intensidad de corriente y la región temporal contralateral. La secuencia más frecuente inició en el lóbulo temporal, se propagó a la región temporal contralateral en un tiempo promedio de 10 ms y a la región prefrontal

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

derecha con una media de 18 ms. La propagación temporal contralateral y prefrontal medial ya han sido reportadas en trabajos experimentales de kindling amigdalino en monos Rhesus (Wada *et al.*, 1981) y en el gato (Fernández-Guardiola *et al.*, 1991; 1992). En un modelo de kindling amigdalino en la rata Condes-Lara *et al.* (2001) detectaron que las regiones prefrontal medial y amigdalina contralateral son marcadas por medio de peroxidasa de rábano. Es importante mencionar que en los trabajos experimentales referidos previamente la activación de la región prefrontal contralateral precedió a la activación de la región amigdalina contralateral. Situación que fué contraria en nuestros resultados, en donde la activación temporal contralateral precedió a la activación prefrontal en la mayoría de los casos. Otro aspecto relevante es que la activación prefrontal, al igual que en los modelos experimentales fue siempre asimétrica, sólo que en nuestro grupo de pacientes la región prefrontal activada fue siempre la prefrontal derecha independientemente de si la activación temporal fué ipsi o contralateral. Lo anterior sugiere la existencia de redes neuronales selectivas a la región prefrontal derecha o bien mecanismos de facilitación a dicha región. En los estudios experimentales en la rata se ha propuesto que las vías responsables de la propagación prefrontal medial son las estudiadas por Sarter y Markowitz (1984) y que comprenden las proyecciones del núcleo amigdalino basolateral al núcleo mediodorsal del tálamo, que a su vez proyecta a la región prefrontal medial.

Como se ha mencionado previamente, uno de los mecanismos principales de epileptogénesis son los defectos en las redes neuronales y dentro de ellos la sincronización anormal de un grupo neuronal, las conexiones aberrantes y la propagación neuronal anormal, de tal forma que nuestros resultados sugieren la presencia de interacciones anómalas entre dichas regiones.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Por otra parte la propagación a la región temporal contralateral estuvo presente en la mayoría de los pacientes estudiados, con una latencia media de 10 ms. En modelos experimentales y con técnicas de congelación, Morrell (1959) provocó zonas epileptogénicas; un foco secundario "en espejo" se desarrolló en las terminaciones de las conexiones intracallosas de la zona primariamente epileptogénica. Sin embargo, el papel de este mecanismo en el humano es aún controversial (Morrell, 1985). Desde la década de los 50s Jasper (1951) determinó por medio de electrocorticografía en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal de difícil control, que la actividad paroxística era unilateral en el 34%, la propagación de un lado a otro se presentó en el 24%, la sincronía en el 19% y bilateral independiente en el 23%. En un principio la técnica utilizada para determinar la sincronía o propagación consistía en la medición de la diferencia del tiempo entre las diversas puntas y ondas agudas registradas en los diferentes canales de registro. Posteriormente, con el advenimiento del EEG digital, surgen nuevas posibilidades de análisis. Gotman (1981, 1983) utilizó la coherencia entre dos canales de registro del EEG para diferenciar, tanto en modelos experimentales como en pacientes con actividad paroxística de polipuntas-ondas lentas, las puntas que presentaron un inicio focal o las que tuvieron sincronía bilateral. En el primer caso existió una diferencia de fase de 15 ms o más entre electrodos homólogos en tanto que no existió diferencia en el caso de sincronía bilateral.

En pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y con registro de electrodos intracerebrales y de EEG se determinó que la coherencia entre las puntas se mantiene baja durante la crisis, excepto al principio y al final de la misma. Se concluyó que la coherencia estaba dada por las fibras que conforman el cuerpo caloso y la comisura anterior (Gotman, 1987).

Algunas investigaciones apoyan el hecho de que mientras menor es el tiempo de propagación interhemisférica, definido como el tiempo necesario para la propagación del

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

sitio de inicio al lado contrario, los resultados postquirúrgicos son peores (Lieb, Engel y Babb, 1986). Spanedda, Cendes y Gotman (1997) demostraron que no existe relación entre el grado de hipotrofia del hipocampo contralateral y el grado de propagación hacia el lado contrario; de hecho sus resultados sugieren que la actividad epiléptica se propaga más fácilmente a una región contralateral sana que a una con hipotrofia y con esclerosis mesial del hipocampo.

El análisis no-lineal se ha incorporado como una nueva herramienta de análisis del EEG. Lopes da Silva (1993) postuló que el EEG refleja la actividad de un sistema complejo dinámico no lineal conformado por un gran número de neuronas. Su aplicación al estudio de las diversas oscilaciones de los circuitos neuronales y de la actividad epiléptica ha tenido auge en años recientes (Valdés, 1999; Wendling, 2000; Miwakeichi, 2001). Este enfoque promete ser un método alternativo en el análisis del origen y la propagación de la actividad paroxística en el EEG.

5.2 Crisis generalizadas.

Contrariamente al grupo de pacientes con crisis parciales complejas, el grupo de pacientes con crisis generalizadas es muy heterogéneo. Se observó concordancia entre los métodos electrofisiológicos pero no con las alteraciones de flujo sanguíneo evaluadas con el SPECT en donde existió concordancia con el lado afectado en solo 3 de 10 pacientes y un sólo paciente cuando se analizó por región. La MRS y la volumetría del hipocampo sólo se realizó como control del grupo de crisis parciales. De tal forma que en las crisis generalizadas se identificó un amplio espectro clínico; en un extremo los pacientes con crisis realmente generalizadas (los pacientes con EMJ) y en el otro los pacientes que presentan crisis parciales secundariamente generalizadas. El subgrupo de pacientes con

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

epilepsia mioclónica juvenil aportó resultados interesantes de ser analizados en forma separada, lo que se hará a continuación.

5.2.1 Origen de las fuentes de corriente en pacientes con EMJ.

La EMJ se clasifica dentro del grupo de las epilepsias generalizadas idiopáticas (EGI). En pacientes con crisis de ausencias, también pertenecientes al grupo de EGI, se ha demostrado previamente que los complejos de punta-onda lenta tienen un máximo sobre los electrodos colocados sobre las regiones frontales (Dondey, 1983; Lemieux y Blume, 1986; Rodin y Ancheta, 1987; Hughes, 1990). En nuestro estudio, donde sólo complejos de polipuntas-ondas lentas fueron analizados, también los EEG mostraron un máximo de amplitud sobre los electrodos frontales. Lo anterior refuerza el concepto de que el grupo de pacientes con EGI es un continuo neurobiológico (Berkovic, 1987). Como era de esperar, de todos los montajes, el Laplaciano muestra la zona más circunscrita a los electrodos F3-F4-Fz. Las ventajas del montaje Laplaciano sobre los montajes con referencia promedio o a A1 y A2 en la localización de zonas anormales han sido probadas en otros tipos de enfermedades (Harmony *et al.*, 1993; Fernández-Bouzas *et al.*, 1997) y también en epilepsia con crisis de ausencia (Rodin, 1999). Ha sido aceptado que el montaje Laplaciano actúa como un filtro espacial que refuerza las fuentes de corriente cercanas y minimiza las fuentes lejanas (Nunez y Pilgreen, 1991).

En cuanto al análisis de dipolos y de fuentes distribuidas, una de sus ventajas es su capacidad para la localización tridimensional. Con estos métodos detectamos fuentes de corriente en las regiones prefrontales en este grupo de pacientes. En general existe concordancia entre BESA y VARETA, sobre todo cuando se compara con el dipolo principal del modelo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En pacientes con ausencias y complejos de punta-onda, se ha localizado el origen por medio del análisis de dipolos de fuentes de corriente en las regiones prefrontales, orbitofrontales y frotopolares (Rodin,1994)

Por otra parte, en pacientes con EMJ se han detectado alteraciones en las regiones prefrontales por medio de estudios neuropatológicos, de MRI, de PET y con tareas cognitivas, pero hasta la fecha no se han realizado estudios para determinar las fuentes de corriente subyacentes a los complejos de polipuntas-ondas lentas.

Nuestros resultados mostraron, sobre todo con el análisis de fuentes distribuidas con VARETA, que las fuentes de corriente se encuentra localizadas en forma bilateral y simétrica, en las regiones prefrontales mediales, dentro de la circunvolución frontal interna y respeta las regiones polares y la circunvolución del cíngulo.

Se han demostrado alteraciones estructurales corticales en las regiones prefrontales de pacientes con EMJ. Janz and Meencke (Janz y Neimanis,1961; Meencke y Janz, 1984) encontraron microdisgenesias e incremento en la densidad neuronal en la corteza frontal por medio de estudios neuropatológicos de pacientes con EMJ. Sin embargo, estos resultados han sido controversiales (Lyon y Gastaut, 1985) y sin solución hasta el momento, en parte por la dificultad de realizar estudios neuropatológicos en este tipo de pacientes. De esta manera, estudios "in vivo" con diferentes estudios de neuroimagen son muy promisorios en resolver este problema.

Woermann (1999) encontró por medio de estudios de IRM y mapeo estadístico paramétrico (SPM) basado en análisis voxel a voxel, un incremento en la sustancia gris cortical en la región mesial del lóbulo frontal de 20 pacientes con EMJ. Es interesante que las imágenes SPMz, sobre todo en las proyecciones de máxima intensidad son muy similares a las fuentes de corriente obtenidas con VARETA, de las polipuntas registradas en los pacientes

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

con EMJ. De esta manera los resultados electrofisiológicos tienen un posible asiento estructural en la misma región.

Los estudios con MRS en pacientes con EMJ han mostrado un decremento en el NAA en las regiones prefrontales (Savic *et al.*, 2000). El NAA se encuentra localizado primordialmente en las neuronas y una reducción del mismo ha sido interpretada como indicativa de pérdida o disfunción neuronal.

De esta manera, hay suficientes evidencias de una alteración en las regiones prefrontales en los pacientes con EMJ. Se han reportado algunas repercusiones funcionales y cognitivas por estas alteraciones. Se han publicado estudios que exploran las repercusiones cognitivas de los complejos de punta-onda lenta y polipuntas-ondas lentas de este tipo de pacientes. El proceso mas estudiado ha sido la memoria de trabajo (MT). Baddeley (1998) definió a la MT como un sistema encargado del mantenimiento temporal y de la manipulación de la información necesaria para la realización de procesos cognitivos complejos.

Estudios previos han mostrado que la corteza prefrontal esta involucrada en las redes neuronales que participan en la memoria de trabajo (D'Esposito, 1995). En pacientes con EMJ se ha detectado un decremento regional en la toma de glucosa en estudios de PET con 18-FDG-PET. Cuando se efectúan tareas de memoria de trabajo visual, los pacientes con EMJ no muestran el incremento característico en el metabolismo de la glucosa en las regiones dorsolaterales prefrontales (Swartz, 1996). Aunque los síndromes epilépticos de las EGI tienen algunas similitudes, la alteración de la MT puede ser diferente. En las crisis de ausencias se ha propuesto que los complejos de punta-onda alteran el funcionamiento de las redes neurales corticales prefrontales, interrumpiendo brusca y repentinamente el funcionamiento de la memoria de trabajo con la restauración inmediata de la conciencia después de cesar el evento paroxístico (Niedermeyer, 1998; Pavone y Niedermeyer, 2000).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Por el contrario, en la EMJ las ausencias son más infrecuentes y más sutiles. Cuando los pacientes tienen las crisis mioclónicas generalmente la conciencia se conserva, sin embargo estudios más acuciosos muestran una alteración de la memoria de trabajo visual en este tipo de pacientes (Swartz, 1994). Por otra parte las crisis mioclónicas pueden ser el fenómeno clínico de la propagación de la actividad paroxística a regiones premotoras.

5.2.2. Crisis generalizadas. Propagación de las fuentes de corriente.

No obstante que los pacientes con EMJ se encuentran clasificados dentro de las epilepsias generalizadas, en nuestro estudio se detectó un inicio lateralizado en el 30.43 % de los eventos paroxísticos registrados. Se ha reportado en estudios previos que existe hasta un 35 % de pacientes con EMJ que presentan lateralización en los eventos paroxísticos (Panzica F *et al.*, 2001). Nuestros resultados muestran que en un mismo paciente se pueden registrar eventos lateralizados o simétricos en su inicio. Identificamos dos patrones de propagación correspondientes a los eventos de inicio simétrico o lateralizado. Se tiende a la simetría en amplitud cuando más sincrónicas son las puntas de los complejos registrados, lo cual se logra en los primeros complejos de los eventos paroxísticos. Sin embargo, aún en los eventos paroxísticos de inicio simétrico se presentaron complejos asimétricos esporádicos en el curso del evento paroxístico. Lo anterior sugiere que existe un proceso de sincronización unilateral independiente en cierto grado del contralateral y el inicio del evento paroxístico puede ocurrir en cualquier momento del ciclo sincronización y desincronización derecha-izquierda.

Dondey (1983) utilizó la distribución topográfica de los complejos de punta-onda lenta para clasificar las crisis de ausencia en dos tipos. El grupo lateral tenía dos máximos simétricos en cada lado de la línea media, estos pacientes tuvieron ausencias simples, un buen pronóstico y no se asociaron a otros tipos de crisis. Por el contrario, en el grupo medial, que

mostró un máximo de amplitud sobre la línea media, los pacientes tuvieron ausencias complejas, un pronóstico menos favorable y una asociación muy frecuente a otros tipos de crisis. Quizá este tipo de pacientes incluyó a pacientes con EMJ, debido a que en este síndrome es frecuente el inicio temprano, a los 8 o 9 años de edad con crisis de ausencia. Lemieux y Blume (1986) describieron que las puntas de los complejos de punta-onda lenta tenían un origen bilateral y una propagación a la línea media o hacia las regiones frontales anteriores. Otro patrón es el origen unilateral, propagación contralateral y finalmente una propagación anterior. Un patrón menos frecuente, implica una propagación anterior antes que la contralateral. El tiempo en cualquiera de los patrones de propagación siempre fue menor a 15 ms. En los pacientes de nuestro grupo el tiempo de propagación fue muy similar. Los tiempos cortos de propagación concuerdan con el concepto de que el grupo de pacientes con EGI con complejos de punta-onda lenta y polipuntas-ondas lentas tienen un origen cortical.

Al analizar los dos patrones de inicio y propagación de los complejos de polipuntas ondas lentas con VARETA, se confirmó que la región frontal interna es la que se activa inicialmente, en forma bilateral en los complejos simétricos y unilateral en los eventos paroxísticos de inicio lateralizado. A partir de esta activación frontal inicial existe una propagación hacia la región temporal anterior ipsilateral, siempre de menor intensidad, que se alterna con la propagación temporal contralateral en una secuencia que se mantiene y que varía únicamente en el tiempo de duración de dicha propagación. Pero aún cuando en el registro de EEG se observa sincronía de las puntas, no existe tal en las fuentes de corriente que aún en este momento presentan alternancia en la propagación hacia la región temporal anterior, sí bien, con un tiempo de propagación muy corto de 5 a 10 ms.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Es conveniente mencionar que las fuentes de corriente bilaterales, simétricas y sincrónicas pueden originar campos eléctricos que se manifiesten por potenciales localizados en la línea en el EEG convencional. Puede ocurrir un fenómeno parecido al registrado con potenciales de origen auditivo temporal bilateral que son registrados a nivel superficial como potenciales electronegativos a nivel del vértex. Lo anterior sucede en la N100 de los potenciales evocados auditivos y probablemente en la P300. Si este fuera el caso, la activación casi sincrónica de las fuentes temporales generaría potenciales electronegativos en la superficie registrada en los electrodos colocados en la línea media.

Cabe recordar que con el EEG y con el análisis con VARETA estamos registrando únicamente los potenciales o en las fuentes de corriente a nivel de la corteza cerebral, de tal forma que sólo tenemos una visión parcial de los circuitos y estructuras que por conocimientos previos sabemos se encuentran implicadas en las epilepsias generalizadas. No conocemos el comportamiento de los circuitos talámico y sólo parcialmente la actividad de los circuitos talamo-corticales y cortico-talámicos.

Se ha propuesto que las puntas de los complejos de punta-onda lenta traducen un período corto de excitación de las neuronas (Gloor, 1978), por lo que los resultados de nuestro estudio traducen una zona de neuronas hiperexcitables localizadas en la región prefrontal medial. Esta hiperexcitabilidad cortical ha sido corroborada por medio de potenciales evocados motores con estimulación magnética transcraneal. Se ha registrado un umbral de estimulación disminuido cuando la estimulación es sincronizada a las polipuntas y un incremento en el umbral cuando se sincronizan a las ondas lentas, esto último en concordancia con el concepto de que las ondas lentas corresponden a periodos de inhibición cortical prolongada (Gianelli, 1994). En estudios experimentales Neckelmann y cols. (1998) registraron el inicio de los complejos de punta-onda lenta y polipuntas-ondas lentas

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

a nivel cortical, con una propagación muy rápida hacia el tálamo ipsilateral, lo que concordaría con nuestros resultados en donde se identifica un proceso de sincronía inicialmente unilateral. De tal forma que la activación de la circonvolución frontal interna puede corresponder al inicio de la activación cortical, que posteriormente lleva a los fenómenos de sincronización unilateral corticotalámica

Nuestros resultados con VARETA mostraron que las fuentes de corriente de las ondas lentas abarcaron regiones corticales extensas, reflejando un proceso inhibitorio más difuso que el excitatorio. En los complejos de punta-onda lenta se ha demostrado que la distribución de las ondas lentas es diferente a las puntas, siendo las ondas lentas más difusas, simétricas en su propagación y colocadas mas posteriormente que las puntas. Rodin y Ancheta (1987), describieron que las ondas lentas tienen un máximo sobre Fz y propusieron que la distribución radial de los campos eléctricos encontrados, sugiere un origen cortical profundo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

6.- CONCLUSIONES

Con los resultados obtenidos hasta el momento podemos afirmar que BESA y VARETA son métodos precisos para la localización tridimensional de fuentes de corriente, en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, cuando éstas tienen una orientación, sincronización y amplitud suficiente para ser visualizadas como puntas y ondas agudas en los registros con electrodos de superficie. Los resultados obtenidos en los tres pacientes con electrodos intracerebrales apoyan el hecho de que BESA tiene mayor precisión en la localización de las fuentes de corriente en tanto que VARETA presenta una limitación intrínseca en la localización de fuentes de corriente situadas profundamente. VARETA presenta una enorme ventaja en el análisis de eventos donde se activan simultáneamente o en forma secuencial varias fuentes de corriente, por lo que es útil en el estudio de los fenómenos de propagación de la actividad eléctrica cortical anormal.

Existe un alto grado de concordancia entre el lado y región de la actividad epiléptica detectada por BESA y VARETA con las alteraciones espectroscópicas y volumétricas obtenidas con resonancia magnética. La utilidad del SPECT interictal es buena en cuanto al lado afectado y menos precisa para localizar la zona anormal. En los pacientes con crisis generalizadas su utilidad es muy baja.

En pacientes con crisis parciales complejas existe una activación inicial de la región temporal que más tarde alcanzará su máxima intensidad, posteriormente se propaga a la región temporal contralateral y a la región prefrontal medial derecha, con una latencia media de 10 y 18 ms respectivamente. .

En los pacientes con crisis generalizadas, específicamente con EMJ, nuestros resultados muestran evidencias de que las fuentes de corriente correspondientes a las polipuntas de los complejos de polipuntas-ondas lentas se encuentran situadas en forma bilateral y simétrica

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

en las regiones prefrontales mediales, en concordancia con las alteraciones estructurales encontradas en estas regiones. Existen dos patrones de activación, uno lateralizado y otro simétrico. Existe propagación a las regiones temporales anteriores. Por el contrario las fuentes de corriente correspondientes a las ondas lentas, son más difusas y afectan a las regiones prefrontales mediales, pero también regiones más alejadas como los lóbulos temporales.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7. REFERENCIAS

- Adrian ED, Matthews BHC. The Berger rhythm: potential changes from the occipital lobes in man. *Brain* 1934;57:355-385.
- Aihara M, Hatakeyama K, Koizumi K, Nakazawa S. Ictal EEG and single photon emission computed tomography in a patient with cortical dysplasia presenting with atonic seizure. *Epilepsia* 1997; 38: 723-27.
- Anderer P, Pascual-Marqui RD, Semlitsch HV, Saletu B Differential effects of normal aging on sources of standard N1, target N1 and target P300 auditory event-related brain potentials revealed by low resolution electromagnetic tomography (LORETA). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108:160-74
- Assaf BA, Ebersole JS. Continuous source imaging of scalp ictal rhythms in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:1114-23
- Babb TL, Pretorius JK, Kupfer WR, Crandall PH. Glutamate decarboxylase-immunoreactive neurons are preserved in human epileptic hippocampus. *J Neurosci* 1989;9:2562-2574.
- Baddeley AD, Human Memory. Theory and Practice. USA: Allyn & Bacon Press; 1998. p. 85-101.
- Berkovic SF, Andermann F, Anderman E, Gloor P. Concepts of absence epilepsies: discrete syndromes or biological continuum?. *Neurology* 1987; 37: 993-1000.
- Berger H. Uber das Electrenkephalogram des Menschen. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1929;87:527-570

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Berger H. On the electroencephalogram of the man. Arch Psychiatr Nervenkr 1933;100:301-320
- Berkovic SF, Newton MR. Single photon Emission Computed Tomography in Epilepsy. En Engel J, Ed. Epilepsy: A Comprehensive Textbook. Lippincott-Raven Publishers. 1998:969-975.
- Boon P, D'Have M. Interictal and ictal dipole modelling in patients with refractory partial epilepsy. Acta Neurol Scand 1995;92:7-18.
- Carpay JA, de Weerd AW, Schimsheimer RJ, Stroink H, Brouwer OF, Peters AC, van Donselaar CA, Geerts AT, Arts WF. The diagnostic yield of a second EEG after partial sleep deprivation: a prospective study in children with newly diagnosed seizure. Epilepsia 1997;38:595-9
- Cascino GD, Magnetic resonance imaging based volume studies in temporal lobe epilepsy: pathological correlation. AnnNeurol 1991;30:31-36.
- Cendes F, Andermann F. Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial structures and temporal lobe epilepsy: an MRI volumetric study. Neurology 1993; 43: 1083-1087.
- Cendes F, Andermann F, Gloor P. Atrophy of mesial structures in patients with temporal lobe epilepsy: cause or consequence of repeated seizure? Ann Neurol 1993; 34:795-801.
- Commission on Classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for Revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizure. Epilepsia 1981; 22:489-94.
- Commission on Classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for epilepsies and epilepsy syndromes. Epilepsia 1985;26:268-78.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Commission on Classification and terminology of the International League Against Epilepsy Proposal for revised Classification for epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-99.

Condés-Lara M, Talavera-Cuevas E, Larriva-Sahd J, Martínez-Lorenzana G. Different wheat germ agglutinin-horseradish peroxidase labeling in structures related to the development of amygdaline kindling in the rat. *Neuroscience Letters* 2001;299:13-16

Connelly A, Van Paesschen W, Porter DA, Johnson CL, Duncan JS, Gadian DG. Et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1998;51:61-66.

Coulter, D. Thalamocortical anatomy and physiology. En Engel J, Ed. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Lippincott-Raven Publishers. 1998:341-352.

Delgado-Escueta AV, Walsh GO. Type I complex partial seizure of hippocampal origin: Excellent results of anterior temporal lobectomy. *Neurology* 1985;35:143-54.

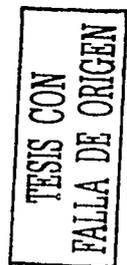
D'Esposito M, Detre JA, Alsop DC, Shin RK, Atlas S, Grossman M. The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature* 1995; 378: 279-81.

Dondey M. Transverse topographical analysis of petit mal discharges: diagnostic and pathological implications. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983; 55: 361-71.

Duchowny M. Identification of surgical candidates and timing of operation: An Overview. En Willie E. Ed. *The treatment of epilepsy: Principles and practice*. Philadelphia: Lea & Febiger. 1993:999-1006

Duchowny M, Hervey S, Sperling M, Williamson PD, Indication and criteria for surgical intervention in epilepsy. En Engel J, Ed. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Lippincott-Raven Publishers. 1998:1677-1685.

Duncan JS. Imaging and epilepsy. *Brain* 1997;120:339-77



- Duncan JS. Magnetic Resonance Spectroscopy in Epilepsy. En Engel J, Ed. Epilepsy: A Comprehensive Textbook. Lippincott-Raven Publishers. 1998:1045-1051.
- Ebersole JS. EEG and MEG dipole source modeling. En Engel J, Ed. Epilepsy: A Comprehensive Textbook. Lippincott-Raven Publishers. 1998:919-935.
- Ebersole JS, Wade PB. Spike voltaje topography and equivalent dipole localization in complex parcial epilepsy. Brain Topography 1990;3:21-34
- Ebersole PJ, Wade PB. Spike voltaje topography identifies two types of fronto-temporal epileptic foci. Neurology 1991;41:1425-1433.
- Engel J, Kuhl DE, Ohelps ME. Patterns of human local cerebral glucose metabolism during epileptic seizures. Science 1982b;218:64-66.
- Engel J, Henry TR, Risinger MW, Mazziotta JC, Presurgical evaluation for epilepsy: relative contribution of chronic depth-electrode recording versus FDG-PET and scalp-sphenoidal ictal EEG. Neurology 1990;40:1670-1677.
- Engel J, Heinz-Gregor W, Spencer D. Overview: Surgical Therapy in Epilepsy. En Engel J, Ed. Epilepsy: A Comprehensive Textbook. Lippincott-Raven Publishers. 1998:1673-1676
- Engel J, Pedley TA: What is epilepsy ? En Engel J, Ed. Epilepsy: A Comprehensive Textbook. Lippincott-Raven Publishers. 1998:1-7.
- Engel J, Williamson PD, Wieser HG. Mesial Temporal Lobe Epilepsy. En Engel J, Ed. Epilepsy: A Comprehensive Textbook. Lippincott-Raven Publishers. 1998:2417-2426.
- Falconer, MA. Genetic and related etiological factors in temporal lobe epilepsy: a review. Epilepsia 1971; 12:13-31.
- Fernandez-Bouzas A, Harmony T, Bosch J, Aubert E, Fernandez T, Valdes P, Silva J, Marosi E, Martinez-Lopez M, Casian G. Sources of abnormal EEG activity in the presence of brain lesions. Clin Electroencephalogr 1999;30:46-52.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Fernández-Bouzas A, Harmony T, Marosi E, Fernandez T, Silva J, Rodriguez M. Evolution of cerebral edema and its relationship with power in the theta band. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 102: 279-85.
- Fernández-Guardiola A. Reminiscences elicited by electrical stimulation of the temporal lobe in humans. En: *Neurobiology of the sleep and memory*. McCough JR and Drucker-Colin Eds,-Academic Press Inc. New York 1977.
- Fernández-Guardiola A, Fernández-Mas R, Martínez A, Rocha L, Gutierrez R. Análisis topográfico del EEG en los dominios del tiempo y de la frecuencia durante la evolución del kindling amigdalino en el gato. *Anales del Instituto Mexicano de Psiquiatría* 1990;1:161-170.
- Fernández-Mas R, Martínez A, Gutiérrez R, Fernández-Guardiola A. EEG frequency and domain mapping study of the cortical projections of temporal lobe amygdala afterdischarge during kindling in the cat. *Epilepsy Res* 1992; 13: 23-34.
- Fernandez T, Harmony T, Silva J, Galan L, Diaz-Comas L, Bosch J, Rodriguez M, Fernandez-Bouzas A, Yanez G, Otero G, Marosi E Relationship of specific EEG frequencies at specific brain areas with performance. *Neuroreport* 1998;9:3681-7
- Gevins A. The future of electroencephalography in assessing neurocognitive functioning. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol* 1998;106:165-72
- Gianelli M, Cantello R, Civardi C, Naldi P, Bettucci D, Schiavella MP, et al. Idiopathic generalized epilepsy: magnetic stimulation of motor cortex time-locked and unlocked to 3-Hz spike-and-wave discharges. *Epilepsia* 1994; 35: 53-60.
- Glaser GH. Historical perspectives and future directions in epilepsy. En Willie E. Ed. *The treatment of epilepsy : Principles and practice*. Philadelphia: Lea & Febiger. 1993:3-9

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Gloor P. Generalized epilepsy with bilateral synchronous spike and wave discharge. New findings concerning its physiological mechanisms. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1978; 34: 245-9.
- Gloor P. The role of limbic system and the experimental phenomena of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1982;12:129-44.
- Gloor P, Fariello RG. Generalized epilepsy: some of its cellular mechanisms differ from those of focal epilepsy. *Trends Neurosci* 1998; 11: 63-68.
- Goddard GV. Development of epileptic seizure through brain stimulation at low intensity. *Nature* 1967;214:1020-1023.
- Goldensohn ES. Historical Perspectives. En Engel J, Ed. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Lippincott-Raven Publishers. 1998: 15-39.
- Gotman J. Interhemispheric relations during bilateral spike-and-wave activity. *Epilepsia* 1981;22:453-66.
- Gotman J. Measurement of small time differences between EEG channels: method and application to epileptic seizure propagation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983; 56:501-14
- Gotman J. Interhemispheric interactions in seizures of focal onset: data from human intracranial recordings. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987;67:120-33.
- Gowers WR. *Epilepsy and Other Chronic Convulsive Diseases*. London: Churchill Press, 1881.
- Guilliam F, Bowling S, Bilier E, Thomas J, Faught E, Morawtz R, Palmer C, Hugg J, Kuzniecky R, Association of combined MRI, interictal EEG, and ictal EEG results with outcome and pathology after temporal lobectomy. *Epilepsia* 1997; 38: 1315-1320

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Gutiérrez-Avila JH. Epidemiología de la epilepsia. En Velasco M. Ed Epilepsia, principios y práctica. México: IMSS. 1985:33-50.
- Haller JW, Banerjee A, Christensen GE. Three-dimensional hippocampal MR morphometry with High-dimensional transformation of a neuroanatomic atlas. *Radiology* 1997; 202:504-510.
- Harmony T, Fernández-Bouzas A, Marosi E, Fernández T, Bernal J, Rodríguez M, Reyes. Correlation between computed tomography and voltage and current source density spectral EEG parameters in patients with brain lesions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993; 87: 196-205.
- Harmony T, Fernandez T, Silva J, Bosch J, Valdes P, Fernandez-Bouzas A, Galan L, Aubert E, Rodriguez D. Do specific EEG frequencies indicate different processes during mental calculation? *Neurosci Lett* 1999;266:25-8
- Heinemann U, Eder C.: Control of Neuronal excitability. En Engel J, Ed. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Lippincott-Raven Publishers. 1998:237-250.
- Herrendorf G, Steinhoff BJ, Kollé R, Baudewig J, Waberski TD, Buchner H, Paulus W. Dipole-source analysis in a realistic head model in patients with focal epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:71-80.
- Janz D, Neimanis G. Clinico-anatomical study of a case of idiopathic epilepsy with impulsive petit mal ('Impulsiv-Petit mal') and grand mal ('Aufwach-Grand mal') on awakening. *Epilepsia* 1961; 2: 251-69.
- Jasper HH, Chermichael L. Electrical potentials from the intact human brain. *Science* 1935;81:51-53.
- Jasper HH, Pertuiset B, Flanigin H. EEG and cortical electrograms in patients with temporal lobe seizures. *Arch Neurol* 1951; 5:572-290.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Jasper HH. Mechanisms of propagation. Extracellular studies. En Jasper HH, Ward, Jr y Pope A. Eds. Basic Mechanisms of the epilepsies. Boston: Little Brown and Co. 1969:421-438.
- Jones-Gotman M, Smith ML, Heinz-Gregor W. Intra-arterial amobarbital procedure. En Engel J, Ed. Epilepsy: A Comprehensive Textbook. Lippincott-Raven Publishers. 1998:1767-1675.
- Knowlton RC.: Coregistration in epilepsy ? En Engel J, Ed. Epilepsy: A Comprehensive Textbook. Lippincott-Raven Publishers. 1998:1081-1097.
- Koles ZJ. Trends in EEG source localization. Electroenph. Clin. Neurophysiol. 1998; 106:127-137
- Kuzniecky R, Hugg JW, Hetherington H, Butterworth E, Bilir E, Faught E, Gilliam F Et al. Relative utility of H1 spectroscopic imaging and hippocampal volumetry in the lateralization of mesial temporal lobe epilepsy. Neurology 1998; 51:66-71.
- Lantz G, Michel CM, Pascual-Marqui RD, Spinelli L, Seeck M, Seri S, Landis T, Rosen I. Extracranial localization of intracranial interictal epileptiform activity using LORETA (low resolution electromagnetic tomography). Electroenceph. Clin. Neurophysiol 1997;102:414-422.
- Leahy RM, Mosher JC, Spencer ME, Huang MX, Lewine JD. A study of dipole localization accuracy for MEG and EEG using a human skull phantom. Electroenceph. Clin. Neurophysiol 1998;107: 159-73.
- Lee JW, Andermann F, Dubeau F, Bernasconi A, MacDonald D, Evans A, Reutens DC. Morphometric analysis of the temporal lobe in temporal lobe epilepsy. Epilepsia 1998;39:727-36.

- Lemieux JF, Blume WT. Topographical evolution of spike-wave complexes. *Brain Res* 1986; 373: 275-87.
- Lieb JP, Engel J, Babb TL. Interhemispheric propagation time of human hippocampal seizures. Relationship to surgical outcome. *Epilepsia* 1986; 27:286-93.
- Lopez da Silva FH. Dynamics of EEG as signal of neuronal populations: models and theoretical considerations. En: Niedermeyer E, Lopes da Silva FH. Eds. *Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields*. 1993. Williams Wilkins. Baltimore.
- Lyon G, Gastaut H. Considerations on the significance attributed to unusual cerebral histological findings recently described in eight patients with primary generalized epilepsy. *Epilepsia* 1985; 26: 365-7.
- Llamas A, Avendaño C, Reynoso-Suarez F. Amygdaloide projections to prfefrontal and motor cortex. *Science* 1977;195:794-796.
- Manganotti P, Miniussi C, Santorum E, Tinazzi M, Bonato C, Polo A, Marzi CA, Fiaschi A, Dalla Bernardina B, Zanette G. Scalp topography and source analysis of interictal spontaneous spikes and evoked spikes by digital stimulation in benign rolandic epilepsy. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol* 1998;107:18-26
- Mathern GW, Babb TL, Vickrey BG, Melendez M, Pretorius JK. The clinical-pathogenic mechanisms of hippocampal neuron loss and surgical outcomes in temporal lobe epilepsy. *Brain* 1995: 118:105-118.
- McNamara JO. Cellular and molecular basis of epilepsy. *J Neurosci* 1994; 14: 3413-3423.
- McNamara JO, Wada JA. Kindling Model. En Engel J, Ed. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Lippincott-Raven Publishers. 1998:419-425.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Meencke HJ, Janz D. Neuropathological findings in primary generalized epilepsy: a study of eight cases. *Epilepsia* 1984; 25: 8-21.
- Merlet I, Garcia-Larrea L, Gregoire MC, Lavanne F, Manguire F. Source propagation of interictal spikes in temporal lobe epilepsy. Correlation between spike dipole modelling and 18F-fluorodeoxyglucose PET data. *Brain* 1996;119:377-92
- Merlet I, Garcia-Larrea L, Ryvlin P, Isnard M, Sindou F, Manguire F. Topographical reliability of mesio-temporal sources of interictal spikes in temporal lobe epilepsy. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol* 1998;107:206-12
- Merlet I, Gotman J. Reliability of dipole models of epileptic spikes. *Clin. Neurophysiol* 1999;110:1013-1028.
- Mine S, Yamamura A, Iwasa H, Nakajima Y, Shibata T, Itoh T. Dipole source localization of ictal epileptiform activity. *Neuroreport* 1998; 9:4007-4013.
- Miwakeichi F, Ramirez-Padron R, Valdes-Sosa PA, Ozaki T. A comparison of non-linear non-parametric models for epilepsy data. *Comput Biol Med* 2001;31:41-57
- Morrel F. Secondary epileptogenic lesion. *Epilepsia* 1959; 1:538-560.
- Morrell F. Secondary epileptogenesis in man. *Arch Neurol* 1985;42:318-335.
- Morrell F, Whisler WW, Bleck TP. Multiple subpial transection: a new approach to the surgical treatment of focal epilepsy. *J. Neurosurg* 1989; 70:231-239
- Mosher JC, Baillet S, Leahy RM. EEG source localization and imaging using multiple signal classification approaches. *J Clin Neurophysiol* 1999;3:225-38
- Muller MM, Picton TW, Valdes-Sosa P, Riera J, Teder-Salejarvi WA, Hillyard SA. Effects of spatial selective attention on the steady-state visual evoked potential in the 20-28 Hz range. *Brain Res Cogn Brain Res* 1998; 6:249-61

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Neckelmann D, Amzica F, Steriade, M. Spike-wave complexes and fast components of cortically generated seizures. III. Synchronizing mechanisms. *J Neurophysiol* 1998; 80: 1480-1494 .
- Newton MR, Berkovic SF, Austin MC, Rowe CC, McKay WJ, Blandin PF. SPECT in the localization of temporal and extratemporal seizure foci. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:26-30.
- Newton MR, Berkovic SF, Austin MC. Dystonia, clinical lateralization and cerebral regional blood flow in temporal lobe seizures. *Neurology* 1992;42:371-377.
- Niedermeyer E, Lopes da Silva. *Electroencephalography*. 1993. Williams Wilkins. Baltimore.
- Niedermeyer E. Frontal lobe epilepsy: the next frontier. *Clin Electroencephalogr* 1998; 29: 163-9.
- Nunez PL. Estimation of large scalp neocortical source activity with EEG surface Laplacians. *Brain Topography* 1989;2:141-54.
- Nunez PL. Localization of brain activity with electroencephalography . *Advances in Neurology* 1990;54:39-65.
- Nunez PL, Pilgreen KL. The spline-Laplacian in clinical neurophysiology: a method to improve EEG spatial resolution. *J Clin Neurophysiol* 1991; 8: 397-413.
- Obesso JA. Therapy of myoclonus. *Clin Neurosci* 1995;3:253-57
- Pacia SV, Ebersole JS: Intracranial EEG substrate of scalp ictal patterns from temporal lobe foci. *Epilepsia* 1997;38:642-54.
- Panzica F, Rubboli G, Franceschetti S, Avanzini G, Meletti S, Pozzi A, Tassinari CA. Cortical myoclonus in Janz syndrome. *Clin Neurophysiol* 2001; 112:1803-1809.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Pascual-Marqui RD, Michel CM. LORETA (Low resolution electromagnetic tomography):

New authentic functional images of the brain. ISBET Newsletter 1994;5:4-8.

Pascual-Marqui RD. Michel CM. Lehmann D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing activity in the brain. Int J Psychophysiol 1994;18:49-65.

Pavone A, Niedermeyer E. Absence seizures and the frontal lobe. Clin Electroencephalogr 2000; 31: 153-6.

Penfield W. Perot P. The brain's record of auditory and visual experience: a final summary and discussion. Brain 1963;86:595-696.

Picton TW, Alain C, Woods DL, John MS, Scherg M, Valdes-Sosa P, Bosch-Bayard J, Trujillo NJ. Intracerebral sources of human auditory-evoked potentials. Audiol Neurootol 1999;4:64-79

Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation. II Motor seizures. Electroenceph clin Neurophysiol 1972;32:281-294.

Rodin E, Ancheta O. Cerebral electrical fields during petit mal absences. Electroenceph clin Neurophysiol 1987; 66: 457-66.

Rodin E, Cornellier D, Source derivation recording of generalized spike-wave complexes. Electroenceph Clin Neurophysiol 1989; 73: 20-29.

Rodin E, Rodin M, Thompson J. Source analysis of generalized spike-wave complexes. Brain Topography 1994; 7; 113-119.

Rodin E. Decomposition and mapping of generalized spike-wave complexes. Clin Neurophysiol 1999; 110: 1868-75.

Sagar HJ, Oxbury JM. Hippocampal neuron loss in temporal lobe epilepsy: correlation with early childhood convulsions. Ann Neurol 1987;22:334-340.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Sarter M, Markowitsch HJ. Collateral innervation of the medial and lateral prefrontal cortex by amygdaloid, thalamic, and brain-stem neurons. *J. Comp. Neurol* 1984;224:445-460.
- Savic I, Lekvall A, Greitz D, Helms G. MR spectroscopy shows reduced frontal lobe concentrations of N-acetyl aspartate in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 290-96.
- Scherg M, Cramon V. Two bilateral sources of the late AEP as identified by spatio-temporal dipole model. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol* 1985;62:32-44
- Scherg M. from EEG source localization to source imaging. *Acta Neurol Scand Suppl* 1994;152:29-30
- Scherg M, Ebersole JS. Brain source imaging of focal and multifocal epileptiform EEG activity. *Neurophysiol Clin* 1994;24;51-60
- Serles W, Li LM, Antel SB, Cendes F, Gotman J, Olivier A, Andermann F, Dubeau F, Arnold DL. Time course of postoperative recovery of N-acetyl-aspartate in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42:190-7
- Slovotier RS. Decreased hippocampal inhibition and selective loss of interneurons in experimental epilepsy. *Science* 1987;235:73-76.
- Slovotier RS. Possible functional consequences of synaptic reorganization in the dentate gyrus of kainate-treated rats. *Neurosci Lett* 1992;137:91-96.
- So NK. Epileptic auras. En Wyllie E. (Ed). *The treatment of Epilepsy. Principles and Practice*. Philadelphia:Lea & Febiger.1993:369-377.
- Spanedda F, Cendes F, Gotman J. Relations between EEG seizure morphology, interhemispheric spread and mesial temporal atrophy in bitemporal epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:1300-1314.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Spencer SS, Williamson PD, Bridgers SL, Mattson RH, Chicchetti DV, Spencer DD. Reliability and accuracy of localization by scalp ictal EEG. *Neurology* 1985; 35: 1567-1575.
- Spencer SS. Temporal Lobectomy. Selection of candidates. En Willie E. Ed. *The treatment of epilepsy: Principles and practice*. Philadelphia: Lea & Febiger. 1993:1062-1074.
- Spencer SS, Sperling MR, Shewmon AD. Intracranial electrodes. En Engel J, Ed. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Lippincott-Raven Publishers. 1998:1719-1748.
- Sperling MR, Shewmon DA. General Principles for Presurgical Evaluation. En Engel J, Ed. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Lippincott-Raven Publishers. 1998:1697-1706.
- Steriade M, Contreras D. Relations between cortical and thalamic cellular events during transition from sleep patterns to paroxysmal activity. *J Neurosci* 1995;15: 623-642.
- Steriade M, Contreras D. Spike-Wave complexes and fast components of cortically generated seizures. I. Role of neocortex and thalamus. *J. Neurophysiol* 1998;80:1439-1455.
- Steriade M, Amzica F. Intracellular study of excitability in the seizure-prone neocortex in vivo. *J. Neurophysiol* 1999;82:3108-3122.
- Steriade M. Impact of network activities on neuronal properties in corticothalamic systems. *J Neurophysiol* 2001; 86: 1-39
- Strik WK, Fallgatter AJ, Brandeis D, Pascual-Marqui RD. Three-dimensional tomography of event-related potentials during response inhibition: evidence for phasic frontal lobe activation. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol* 1998;108:406-13.
- Swartz BE, Halgren E, Simpkins F, Syndulko K. Primary memory in patients with frontal and frontal and primary generalized epilepsy. *J Epilepsy* 1994; 7: 232-41.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Swartz BE, Simpkins F, Halgren E, Mandelkern M, Brown C, Krisdakumtorn T, et al. Visual working memory in primary generalized epilepsy: an 18FDG PET study. *Neurology* 1996; 47: 1203-12.
- Theodore WH, Newmark ME, Sato S. (18F) Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in refractory complex partial seizures. *Ann Neurol* 1983;14: 429-437.
- Valdés-Sosa P. Quantitative Electroencephalography Tomography. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol* 1997;103:28
- Valdés-Sosa P, Martin F, Casanova R Variable Resolution Electromagnetic Tomography. En Proceedings of the Tenth International Conference on Biomagnetism, BIOMAG'96, Santa Fe New Mexico. February 1996, De C. Wood.
- Valdés PA, Jiménez JC, Riera J, Biscay R, Ozaki T. Nonlinear EEG analysis based on a neural mass model. *Biol. Cybern* 1999;81: 415-424.
- Van der Meij W, Van der Dussen D, Van Huffelen AC, Wieneke GH, Van Nieuwenhuizen O. Dipole source analysis may differentiate benign focal epilepsy of childhood with occipital paroxysms from symptomatic occipital lobe epilepsy. *Brain Topography* 1997;10;115-120
- Van Dijk BW, Spekrijse H. Localization of electric and magnetic sources of brain activity. In *Visual Evoked Potentials*. Desment JE. 1990 Elsevier Science Publishers.
- Velasco F, Velasco M. Cirugía en la epilepsia. En: Velasco M. Ed *Epilepsia, principios y práctica*. México: IMSS.1985:311-332
- Wada J, Rasmussen T. Intracarotid injection of sodium Amytal for the lateralization of cerebral speech dominance: Experimental and Clinical observations. *J Neurosurg* 1960;17:226-286.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Wada J, Mizoguchi T, Komai S. Cortical motor activation in amygdaloid kindling observation in no epileptic rhesus monkeys with anterior two-thirds callosal bisection. En Wada J. Kindling, Raven Press, New York, 1981.
- Walzak TS, Jayakar P. Interictal EEG in Epilepsy. En Engel J, Ed. Epilepsy: A Comprehensive Textbook. Lippincott-Raven Publishers. 1998:831-848.
- Wang J, Jin Y, Xiao F, Fan S, Chen L. Attention-sensitive visual event-related potentials elicited by kinetic forms. Clin Neurophysiol 1999;110:329-41
- Weiser HG. Electroclinical features of the psychomotor seizure. New York Gustav Fischer 1983.
- Weiser HG, Morris H. Foramen ovale and Peg Electrodes. En Engel J, Ed. Epilepsy: A Comprehensive Textbook. Lippincott-Raven Publishers. 1998:1707-1718.
- Wendling F, Bellanger JJ, Bartolomei F, Chauvel P. Relevance of nonlinear lumped-parameter models in the analysis of depth-EEG epileptic signals. Biol. Cybern 2000;83:367-378.
- Williamson PD, Spencer SS. Clinical and EEG features of complex parcial seizures of extratemporal origin. Epilepsia 1986; 27:S46-S66.
- Williamson PD, French JA, Thandani VM, Kim JH, Novelly RA, Spencer SS, Spencer DD, Mattson RH. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, Neuroimaging, Surgical results, and Pathology. Ann Neurol 1993;34:781-787.
- Woermann FG, Free SL, Koepp MJ, Sisodiya SM, Duncan JS. Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI. Brain 1999; 122: 2101-2107.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Wong PK, Gregory D. Clinical relevance of dipole field in Rolandic spikes. *Epilepsia* 1992;33:36-44

Wong PK. The importance of source behavior in distinguishing population of epileptic foci. *J Clin Neurophysiol* 1993; 10:314-322.

Wong PK Potential fields, EEG maps and cortical spike generators. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1998; 106:138-141.

Yoshinaga H, Amano R, Oka E, Ohtahara S. Dipole tracing in childhood epilepsy with special reference to rolandic epilepsy. *Brain Topography* 1992;4:193-199

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN