



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

**ANORMALIDADES DE LA CONECTIVIDAD CEREBRAL Y DETERIORO
COGNITIVO EN LA EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA:

RAÚL RODRÍGUEZ CRUCES

DIRECTOR DE TESIS:

**DR. LUIS CONCHA LOYOLA
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA**

COMITÉ TUTOR:

**DRA. ANA LUISA VELASCO MONROY
CLÍNICA DE EPILEPSIA HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

**DR. VICTOR HUGO DE LAFUENTE
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA**

QUÉRETARO, MÉXICO, 19 DE AGOSTO DE 2019



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.

Índice

Agradecimientos	i
Resumen	v
Abstract	vi
Lista de figuras	vii
Lista de tablas	viii
1 Introducción	1
Epilepsia del Lóbulo Temporal (ELT)	2
Imagen de Resonancia Magnética en la ELT	4
Alteraciones en Sustancia Blanca en la ELT	6
Implicaciones cognitivas de las alteraciones estructurales en la ELT	8
Topología de Redes complejas	14
Topología de red en la ELT	17
2 Justificación del Proyecto	19
Relevancia	20
Hipótesis	21
Objetivos	21
3 Metodología	22
Plan de Trabajo	23
Participantes	24
Criterios de Inclusión, Exclusión y Eliminación	24
Adquisición de Datos	26
Evaluación Neuropsicométrica	26
Entrevista clínica	27
Imagen por Resonancia Magnética	27
Procesamiento de Imágenes de Resonancia Magnética	29
Procesamiento de T1	29
Procesamiento de imágenes de difusión DWI	29

Procesamiento T2	32
IRM cuantitativas	32
Análisis Estadísticos	33
Análisis cuantitativo de la esclerosis hipocampal	33
Diferencias entre grupos	33
Análisis cualitativo de las correlaciones estructurales	33
Clasificación de Perfiles Cognitivos	34
Clasificación Robusta de Perfiles Cognitivos	34
Análisis de las diferencias entre clases	35
Medidas de red complejas	37
Análisis de correlación canónica regularizada	39
Disponibilidad de datos y código	41
4 Resultados	42
Base de Datos	43
Análisis Cuantitativo de la Esclerosis Hipocampal	45
Análisis cualitativo de matrices de correlación estructural de MRI multimodal	47
Prueba de identidad con una transformación de procesos estocásticos	50
Caracterización cognitiva y estructural de la ELT: izquierda y derecha	54
ELT: Datos clínicos	54
ELT: Evaluaciones cognitivas	54
ELT: Interacciones clínicas y psicométricas	54
ELT: Características de difusión de la Sustancia Blanca	56
ELT: Correlaciones entre las evaluaciones cognitivas y las características de difusión de la sustancia blanca	56
ELT: Relación entre la FA y el rendimiento cognitivo modulado por grupo	59
Caracterización cognitiva y estructural de la ELT con Esclerosis Mesial Temporal	61
EMT: Datos clínicos	61
EMT: Evaluaciones cognitivas	61
EMT: Interacciones clínicas y neuropsicológicas	61
EMT: Características de difusión de la Sustancia Blanca	61
EMT: Correlatos Estructurales-Neuropsicométricos	63
Relación entre la FA y el rendimiento cognitivo modulado por grupo	64
Clasificación de Perfiles Cognitivos en ELT	67
Clasificación Robusta de Perfiles Cognitivos en ELT	70
Perfiles cognitivos y su asociados con el compromiso de red y morfológico	70
Compromiso la sustancia blanca entre perfiles cognitivos	71

Organización <i>Rich-Club</i> entre perfiles cognitivos	73
Compromiso del conectoma estructural entre perfiles cognitivos	73
Análisis de asociaciones multivariadas: Correlaciones canónicas	76
Análisis de Convergencia	80
Trayectorias cognitivas	81
5 Discusión y Conclusiones	82
Aspectos destacados	83
Discusión	84
Conclusiones Generales	89
Limitantes y Prospectivas del Estudio	90
Referencias	92
Appendices	102
Lista de regiones del atlas anatómico JHU	103
Medidas Cuantitativas del Tensor de Difusión	105
Escalas y subescalas WAIS IV	106
Escalas y subescalas WMS-IV	107
Regiones de interés	110
Productos derivados del proyecto	114

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México.

Al Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas y al Instituto de Neurobiología.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT, Becario: 329866; CVU 380561).

Al personal de la Biblioteca de la UNAM campus Juriquilla

A la Unidad de Enseñanza del Instituto de Neurobiología, gracias a su buen trabajo muchos trámites se lograron a tiempo : M. en C. Leonor Casanova Rico y María del Carmen Mendoza López.

A los pacientes que participaron en este estudio y a sus familiares por su gran disposición, comprensión y paciencia. A todos los sujetos voluntarios que participaron durante la elaboración de este trabajo. A las Instituciones que nos apoyaron con el reclutamiento y aplicación de pruebas neuropsicológicas: Hospital General de México, Hospital de San Luis Potosí, Centro de Salud Mental de Querétaro. A la clínica de Epilepsia del Hospital General de México que apoyo en el reclutamiento de pacientes y con sus consejos clínicos sobre el proyecto.

A todos los miembros del laboratorio C-13 y estudiantes de servicio social involucrados en el proyecto: Vicente C., Elizabeth G.O, Canek Llera M., Ana Elena R., Alfonso F..

A la Unidad De Resonancia Magnética y a todo su equipo de apoyo, en particular al M. en C. Juan José Ortiz Retana por enseñarme a usar el resonador y a Dr. Erick Pasaye Alcaráz por todo el apoyo en la URM.

A mi tutor el Dr. Luis Concha Loyola por todo el apoyo y consejos que me ha dado

A los miembros de mi comité tutor : Dra. Ana Luisa Velasco Monroy y Dr. Victor Hugo de Lafuente. A los miembros del Jurado: Dr. José Bargas, Dra. Luisa Rocha, Dr. Srael Alcauter y Dr. Aurelio Campos.

A Christophe Pouzat y a Boris Bernhardt por sus enseñanzas y aportaciones al análisis y métodos.

Al M. en C. Leopoldo González Santos por sus clases y consejos.

Al Dr. Fernando A. Barrios Álvarez por los consejos y por permitirme hacer café en su laboratorio.

A todos mis compañeros y amigos del INB en especial a MGA.

Al Laboratorio de conectividad cerebral y al laboratorio de Análisis de Imágenes del INB, a todos sus miembros presentes y pasados C-13 y C-12.

A ZGT y FAM por los consejos, discusiones y colaboraciones.

A sci-hub ... to remove all barriers in the way of science

A ALuCHi.

A mi madre y a mi abuela.

Abreviaturas

C	Coefficiente de agrupamiento
K	Centralidad de grado
L	Camino mínimo característico
ACC	Análisis de correlaciones canónicas
ACT	Anatomically constrained tractography, Tractografía restringida a la anatomía
DEs	devolución esférica, <i>CSD constrained spherical-deconvolution</i>
DTI	Tensor de difusión, <i>diffusion tensor model</i>
DWI	Imágenes pesadas a difusión, Diffusion weighed images
ELT	Epilepsia del lóbulo temporal
EMT	Esclerosis mesial temporal
EPI	Imagen eco-planar
FA	Fracción de anisotropía
fMRI	imágenes de resonancia magnética funcional
FOD	Distribución de las orientaciones de las fibras, <i>Fiber orientation distribution</i>
HARDI	imágenes de difusión de alta resolución angular
MD	Difusividad Media (<i>Mean diffusivity</i>)
ms	Milisegundos
ROI	Región de interés
SB	Sustancia blanca

SG Sustancia gris

SIFT Spherical-deconvolution informed filtering of tractograms, filtrado de tractogramas informado por deconvolución esférica

T Tesla

TBSS Tract based spatial statistic, estadística espacial basada en tractos

TE Tiempo de eco

TR Tiempo de repetición

Resumen

El término epilepsia se refiere a un conjunto de desórdenes neurológicos que se caracterizan por una predisposición para generar crisis no provocadas y por sus consecuencias cognitivas, neurobiológicas, psicológicas y sociales. La epilepsia del lóbulo temporal es la más común de las epilepsias de origen localizado, sin embargo, actualmente se sabe que el daño puede extenderse a través de la sustancia blanca a regiones extra-temporales. En los pacientes con ELT frecuentemente se presentan alteraciones en diversas esferas cognitivas, como en la memoria reciente, verbal, no verbal y en funciones ejecutivas. Además, se ha observado un deterioro progresivo en pacientes con pobre control de la enfermedad. Por medio de imágenes de resonancia magnética sensibles a difusión (DWI) se obtiene una medida indirecta de la integridad de la sustancia blanca (SB), con la cual podemos valorar la conectividad estructural cerebral. Estas diferentes medidas estructurales combinadas con una evaluación neuropsicológica completa permiten una estimación de la función cognitiva basada en la integridad estructural del cerebro. Si el rendimiento cognitivo se basa en una comunicación adecuada entre diferentes áreas del cerebro, entonces deben existir asociaciones entre la cognición y la integridad estructural. Además, tales correlaciones podrían ser moduladas por la ubicación del foco epiléptico y la presencia de esclerosis mesial temporal (EMT).

En el presente trabajo se ha realizado un análisis basado en las regiones de interés de las características de difusión de la sustancia blanca y se ha evaluado la relación entre estas métricas y las puntuaciones derivadas de extensas evaluaciones neuropsicométricas, teniendo en cuenta las características clínicas. En segundo lugar, se realizó una agrupación de los pacientes basado en sus puntajes cognitivos. Finalmente, utilizando el análisis de correlaciones canónicas, se identificaron asociaciones multivariadas entre los perfiles cognitivos y las características de redes estructurales. Ambos métodos proporcionaron pruebas convergentes de un estrecho acoplamiento entre las deficiencias cognitivas en múltiples dominios y el compromiso de la red estructural a gran escala en la ELT. Las clases cognitivas presentaron un gradiente creciente de anormalidades corticales, subcorticales, y de sustancia blanca. En particular, las medidas topológicas de la red se relacionan más estrechamente con el rendimiento cognitivo que los índices morfométricos, y aparecen como marcadores importantes de la reorganización de la red y de la pérdida de conectividad interregional. Nuestros hallazgos enfatizan una estrecha interacción entre el deterioro cognitivo multidominio y las anomalías de la red a gran escala en la ELT, lo que contribuye a la comprensión de los déficits funcionales de la epilepsia.

Abstract

The term epilepsy refers to a set of neurological disorders characterized by a predisposition to generate unprovoked seizures and their neurobiological, cognitive, psychological and social consequences. Epilepsy of the temporal lobe is the most common localized source of epilepsy, however, it is now known that damage can extend through white matter to extratemporal regions. In ELT patients, alterations frequently occur in various cognitive spheres, such as recent memory, verbal, nonverbal and executive functions . In addition, progressive deterioration has been observed in patients with poor disease control. We can assess the structural connections of the brain using diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI), an indirect measure (diffusion tensor and spherical-deconvolution) of white matter integrity (WM). These different structural measures combined with a full neuropsychological evaluation allow an estimation of cognitive function based on brain structural integrity. We have hypothesized that, if cognitive performance is based on adequate communication between different areas of the brain, then several associations between cognition and structural integrity must exist. In addition, such correlations could be modulated by the location of the epileptic focus and the presence of mesial temporal sclerosis (MTS).

In the present work an analysis based on regions of interest of white matter diffusion characteristics was performed and the relationship between these metrics and scores derived from extensive neuro-psychometric evaluations was evaluated, taking into account clinical characteristics. Secondly, a clustering of cognitive scores was performed to identify the structural and clinical characteristics that determined the cognitive profiles in our sample. Finally, using canonical correlation analysis, we identified multivariate associations between cognitive profiles and structural network signatures. Both methods provided converging evidence for a close coupling between cognitive impairments across multiple domains and large-scale structural network compromise in TLE. Cognitive classes presented with an increasing gradient of abnormalities related to cortical and subcortical darkgray matter as well as interconnecting white matter connections. Notably, network topological measures more closely indexed cognitive performance than morphometric indices, and featured as important markers of network reorganization and loss of inter-regions connectivity. Our findings emphasize a close interplay between multi-domain cognitive impairment and large-scale network anomalies in TLE, contributing to the understanding of functional deficits in the condition.

Lista de Figuras

1.1	Cambios estructurales en la ELT	4
1.2	Esclerosis hipocampal	5
1.3	Perfiles del tensor de difusión	6
1.4	Mapas ex-vivo ponderados T2, mapa de FA y microscopía electrónica asociada	7
1.5	Relación de la micro-estructura con la FA en el fórnix	8
1.6	Modelo del tensor de difusión y de deconvolución esférica	9
1.7	Análisis posibles a partir de las IRM	10
1.8	Correlaciones entre integridad de SB y cognición	12
1.9	Perfiles cognitivos	13
1.10	Generación de una red estructural y medidas de topología de red	16
3.1	Procesamiento de imágenes T1, T2 y de difusión (DWI)	31
3.2	Parametrización del conectoma estructural	32
3.3	Generación de la matriz de correlaciones estructurales	34
3.4	Clasificación robusta de perfiles cognitivos	36
3.5	Medidas topológicas de red estructural.	38
3.6	Método de la correlación canónica regularizada	40
4.1	Distribución total de los sujetos en la base de datos UNAM-TLE.	44
4.2	Distribución de los sujetos por proyecto de UNAM-TLE.	44
4.3	Índice de daño hipocampal	46
4.4	Matrices de correlación de las ROI de sustancia blanca	48
4.5	Matrices de correlación de las ROI de sustancia blanca en pacientes con EMT	49
4.6	Ejemplo de proceso estocástico y prueba de identidad	51
4.7	Prueba de identidad de proceso estocástico entre grupos de ELT y controles	53
4.8	Evaluaciones cognitivas de ELT izquierda y derecha	56
4.9	TBSS del FA de la sustancia blanca en ELT	57
4.10	ELT: Correlaciones entre la sustancia blanca y las evaluaciones cognitivas.	58
4.11	Modulaciones dependientes del grupo: ANCOVAS de ELT.	59

4.12	ELT-Izquierda: Correlación a nivel vóxel de la velocidad de procesamiento y la fracción de anisotropía.	60
4.13	ELT-Izquierda: Correlación a nivel vóxel de la memoria de trabajo y la fracción de anisotropía.	60
4.14	Evaluaciones cognitivas en la esclerosis mesial temporal	63
4.15	TBSS del FA de la sustancia blanca en Esclerosis Mesial Temporal (EMT) .	64
4.16	EMT: Correlaciones entre la sustancia blanca y las evaluaciones cognitivas. .	65
4.17	Modulaciones dependientes del grupo: ANCOVAS de EMT.	66
4.18	Clasificación de perfiles cognitivos.	69
4.19	Tractos principales de la Sustancia Blanca (TBSS) de las clases cognitivas. .	72
4.20	Rich-club de las clases cognitivas.	74
4.21	Cambios estructurales y de topología de red de las clases cognitivas.	75
4.22	Solución de las correlaciones canónicas en ELT.	77
4.23	Solución de las correlaciones canónicas en ELT con variables clínicas y volumen hipocampal.	78
4.24	Solución de las correlaciones canónicas en ELT con volúmenes corticales y subcorticales.	79
4.25	Convergencia entre el agrupamiento	80
4.26	Trayectorias cognitivas de los pacientes con ELT.	81

Lista de Tablas

4.1	Sujetos incluidos por proyecto	43
4.2	Valores del α de Cronbach para cada grupo e hipocampo	45
4.3	Características clínicas de los pacientes con ELT izquierda y derecha	55
4.4	Interacción por grupo entre datos clínicos y cognitivos en ELT	57
4.5	Características clínicas de los pacientes con EMT.	62
4.6	Características clínicas de los perfiles cognitivos	68
4.7	Características clínicas de los perfiles cognitivos robustos	71
2	Segmentación estructural cortical y subcortical: Destrieux+Volbrain	110
2	Segmentación estructural cortical y subcortical: Destrieux+Volbrain	111
2	Segmentación estructural cortical y subcortical: Destrieux+Volbrain	112
2	Segmentación estructural cortical y subcortical: Destrieux+Volbrain	113

Sección 1

Introducción



Epilepsia del Lóbulo Temporal (ELT)

El término de epilepsia engloba varias condiciones neurológicas donde ocurre una actividad neuronal no provocada, excesiva y desordenada, que pueden variar en etiología, factores de riesgo y manifestaciones. Es un trastorno cerebral que se caracteriza por una predisposición duradera para presentar crisis, y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta condición (Fisher et al., 2005). Además, requiere presentar al menos una crisis epiléptica, que es una manifestación transitoria de signos y/o síntomas debidos a la actividad neuronal anormal, excesiva o sincrónica en el cerebro. (Panayiotopoulos, 2011). Una clasificación según el tipo de crisis es: en generalizadas, las cuales involucran a todo el cerebro, y las de origen focal, en las cuales las crisis comienzan en un área localizada y se pueden extender o no a otras áreas (Dodson et al., 2004). Las crisis focales incluyen los automatismos, el arresto conductual, hiperquinesia, manifestaciones emocionales como miedo o alegría, crisis tónico-clónicas bilaterales y son originadas dentro de redes limitadas a un hemisferio y pueden ser discretamente localizadas o distribuidas más ampliamente. Su origen también puede ser subcortical (Fisher et al., 2017).

Las crisis de origen focal representan hasta el 60% de todos los casos de epilepsia en los adultos y en niños, y la más común de estas es la epilepsia del lóbulo temporal (ELT), la cual es comúnmente refractaria a los fármacos antiepilépticos pero tiene una buena respuesta a la cirugía del lóbulo temporal (Téllez-Zenteno and Ladino, 2013). La ELT refractaria se refiere al fracaso de dos esquemas de fármacos antiepilépticos tolerados (monoterapia o combinación), elegidos apropiadamente y que no lograron el control de las crisis (Kwan et al., 2010). En los adultos, la ELT se caracteriza por crisis estereotipadas que consisten en la sensación de malestar epigástrico, detención de la actividad, mirada perdida, cambios en el estado de la conciencia (agitación, desorientación, confusión), automatismos oro-alimentarios, automatismos de las manos como el rascado nasal que focalizan hacia el lóbulo temporal ipsilateral, sensación de temor con activación autonómica manifestada por palidez de piel y mucosas, pilo-erección, rubefacción facial, midriasis, taquicardia y taquipnea; estas crisis reflejan la activación de las estructuras temporo-límbicas, así como de los circuitos de la corteza prefrontal, relacionados con la amígdala, el giro del cíngulo y los ganglios basales.

La mayoría de los pacientes con ELT presentan una lesión histopatológica conformada por gliosis y atrofia regional en el hipocampo, amígdala y el giro hipocampal llamada esclerosis medial temporal (EMT, Mathern et al. 1997). Los patrones clásicos de la esclerosis hipocampal se caracterizan por una pérdida importante de células en todas las capas de células piramidales (Figura 1.2) y se asocian con un alivio favorable de las convulsiones después de la resección quirúrgica. Los pacientes con ELT frecuentemente presentan diversas alteraciones cognitivas, como déficits en la memoria reciente, verbal y no verbal, y funciones ejecutivas (Hermann et al., 1997). Además, existe evidencia de que las funciones cognitivas

muestran un deterioro progresivo en pacientes con pobre control de la enfermedad (Seidenberg et al., 2007). En los últimos años, ha habido grandes avances en el entendimiento de los cambios cognitivos en la ELT. En cuanto a las funciones cognitivas, ahora entendemos que en la ELT existen alteraciones en dominios cognitivos más allá de la memoria y procesamiento del lenguaje (Seidenberg et al., 2007; Bell et al., 2011a; Hermann et al., 2007; Helmstaedter and Elger, 2009). Aunado a estos hallazgos, un creciente grupo de informes de neuroimagen sugieren anomalías difusas de la sustancia gris y blanca más allá del lóbulo temporal mesial, que afectan a una amplia red de estructuras corticales y subcorticales y sus interconexiones (Scanlon et al. 2013; Bernhardt et al. 2013, 2012 Figura 1.1). En una serie de casos histo-patológicos de pacientes con ELT *postmortem*, se encontraron indicios de cambios corticales que no se asocian a la lateralización de la esclerosis hipocampal y que involucran áreas temporales y frontales bilaterales Blanc et al. (2011).

Si bien algunos estudios han mostrado un compromiso más extenso de las regiones de la sustancia blanca y gris en pacientes con ELT con grados más severos de disfunción cognitiva (Diehl et al., 2008; McDonald et al., 2008, 2014a; Otte et al., 2012b; Riley et al., 2010), nos falta una comprensión completa sobre la asociación entre el grado de reorganización de la red y el rendimiento cognitivo general. Actualmente, se encuentra mejoría del 70 al 80% en pacientes intervenidos quirúrgicamente (Antel et al., 2002), sin embargo, muchos pacientes con ELT aguardan demasiado tiempo antes de optar por la opción quirúrgica. El conocimiento temprano de las trayectorias de las habilidades cognitivas podría influir positivamente en la toma de decisiones terapéuticas en estos pacientes. El entendimiento de la reorganización y relación de la cognición y la estructura en la ELT permitirá una intervención y tratamiento más temprano.

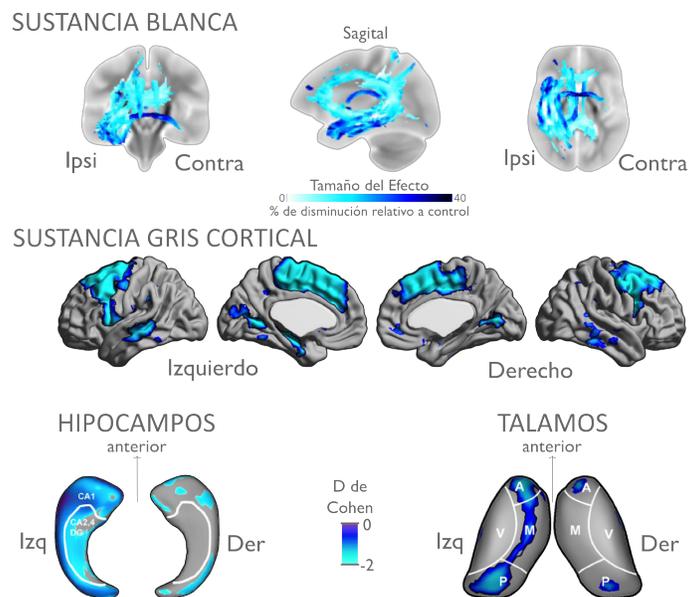


Figura 1.1: Se observan cambios asociados con la ELT. En el panel superior se ven aquellos cambios relacionados con la sustancia blanca de manera ipsilateral (Raffelt et al., 2017). El panel medio muestra cambios en el grosor cortical (Bernhardt et al., 2013) y el panel inferior aquellos cambios anatómicos en estructuras subcorticales del tálamo y los hipocampos (Bernhardt et al., 2012)

Imagen de Resonancia Magnética en la ELT

Las técnicas de neuroimagen han tomado un papel de suma importancia en el diagnóstico de la ELT. Particularmente la técnica de imagen de resonancia magnética (IRM), la cual permite caracterizar y localizar lesiones como la esclerosis mesial temporal (EMT), que aparece como una hiper-intensidad y atrofia del hipocampo en T2 (Figura 1.2 ; Kuzniecky and Jackson 2005). Sin embargo, el uso de IRM no se limita a imágenes anatómicas. En el ámbito de investigación, las imágenes sensibles a la difusión del agua proporcionan información indirecta sobre la microestructura de la sustancia blanca, particularmente sobre la organización axonal (Concha et al. 2010; Beaulieu 2002, Figura 1.3, Anexo: medidas del Tensor de difusión). Las imágenes de difusión también permiten el análisis de la anatomía en tres dimensiones de los fascículos que interconectan diversas áreas del cerebro mediante tractografía (Mori and van Zijl, 2002).

Un estudio realizado por Garbelli et al., 2012a con muestras quirúrgicas de pacientes con ELT mostró evidencia de disminución en la intensidad de IRM e histología con contenido reducido de mielina en la sustancia blanca subyacente a la neocorteza temporal, así como una reducción en la densidad de axones mielinizados y no mielinizados. (Figura 1.4, Garbelli et al. 2012b). La reducción de la densidad axonal disminuye la coherencia global de la sustancia blanca y minimiza las barreras que dificultan la difusión del agua, permitiendo así un perfil de difusión más isotrópico, lo que también se ha demostrado en este estudio mediante la

adquisición de imágenes de resonancia pesadas a difusión (DWI) de los lóbulos temporales extraídos quirúrgicamente y analizados con un resonador de 7T (Figura 1.4). Estos hallazgos confirman la correlación positiva previamente reportada entre cambios de la micro-estructura de la sustancia blanca y la fracción de anisotropía en los pacientes con ELT con y sin EMT (Figura 1.5).

Además es posible analizar la anatomía de los fascículos que interconectan diversas áreas del cerebro mediante tractografía (Mori and van Zijl, 2002). Estos métodos han demostrado diversas anomalías de la sustancia blanca como disminución en la fracción de anisotropía (FA) y aumento en la difusividad media (Medidas del tensor), que correlacionan con una disminución de la densidad axonal y cambios en las capas de mielina en la ELT, en el fórnix (principal vía de comunicación del hipocampo), y también en otros fascículos dentro y fuera del lóbulo temporal (Figura 1.5, Concha et al. 2005, 2012). Tal distribución anatómica de las anomalías de la sustancia blanca pudiera respaldar los problemas cognitivos de los pacientes con ELT (Vaessen et al., 2011; Helmstaedter and Elger, 2009).

Adicionalmente, las IRM no solo permiten tener mediciones y caracterización de la inferencia de la sustancia blanca y los tractos principales, también permiten realizar segmentaciones de cerebro completo de acuerdo a referencias anatómicas, medir los volúmenes de diversas estructuras, los cambios en grosor cortical, cambios globales a nivel grupo en tractos principales de sustancia blanca y finalmente modelar al cerebro como una red a partir de las conexiones entre estructuras (Figura 1.7).

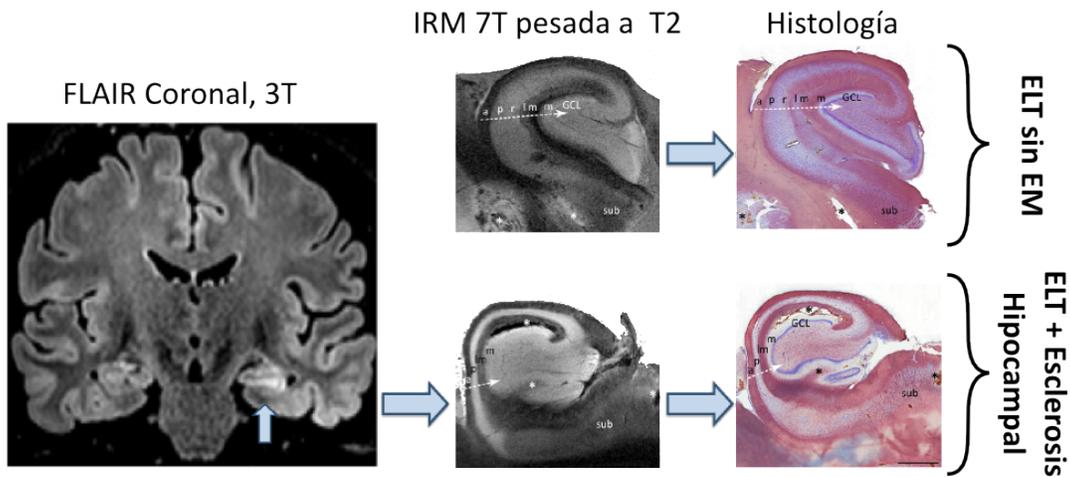


Figura 1.2: Se observa la relación de las imágenes de resonancia magnética con los cambios estructurales del hipocampo. La primer imagen de la izquierda representa un corte coronal donde ambos hipocampos se ven, sin embargo el derecho muestra un claro aumento de intensidad y disminución de tamaño respecto al derecho. El siguiente grupo de imágenes fueron obtenidas con un resonador de 7T de un hipocampo sin esclerosis (arriba) y con esclerosis hipocampal (abajo) y su respectiva histología. Modificado de Coras et al., 2014

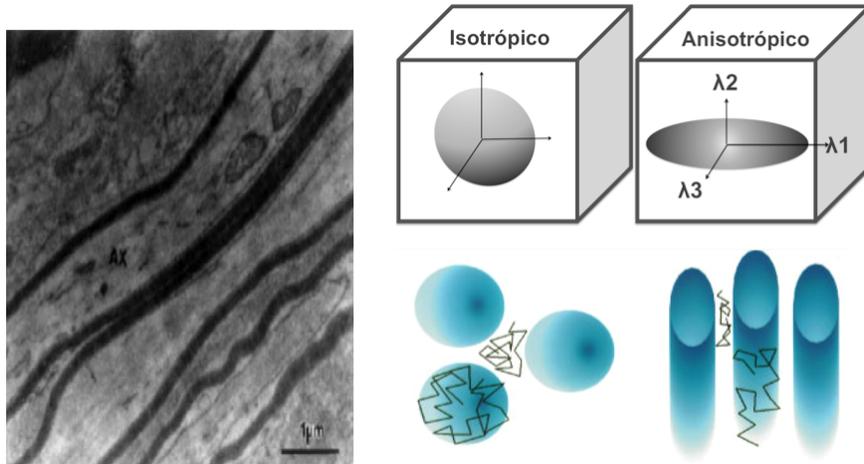


Figura 1.3: La figura de la izquierda representa un corte transversal de una micrografía electrónica de axones y las vainas de mielina (negro). Al calcular el *tensor de difusión* obtenemos una representación de la difusión del agua en bajo dos posibles situaciones: isotrópico cuando la difusión es libre, y anisotrópico cuando la difusión esta restringida por las estructuras dentro de cada vóxel. Modificado de Beaulieu, 2002

Alteraciones en Sustancia Blanca en la ELT

Se han descrito anomalías en la integridad de la sustancia blanca de varias estructuras en pacientes con ELT durante más de una década. La mayoría de los estudios han demostrado que las anomalías no se limitan al lóbulo temporal afectado, e incluyen tractos de asociación, proyección y fibras comisurales.

Recientemente, un meta-análisis confirmó la existencia de anomalías de la sustancia blanca temporales y extra-temporales en ELT (Otte et al., 2012b). Ellos demostraron que las reducciones en FA y aumentos de MD son mayores en las estructuras de la sustancia blanca cercanas a la zona epileptógena del lóbulo temporal, como el fascículo uncinado, el arqueado, el cíngulo y la cápsula externa, asimismo en los fascículos contralaterales y en menor grado en el cuerpo calloso.

La mayoría de los estudios de IRM en sustancia blanca han incluido pacientes con ELT independientemente de la presencia o ausencia de EMT. Sin embargo, ahora hay evidencia considerable que apoya la idea de que las anomalías en la integridad de la SB son más extensas en pacientes con evidencia de imagenología de EMT que en los pacientes con ELT no lesional (ELT-no EMT, Keller et al., 2013). Si bien pueden existir reducciones extensas bilaterales de FA en ELT-no EMT, estas anomalías por ejemplo en el fórnix y el cíngulo son menos marcadas que en los pacientes con EMT (Concha et al., 2009) y más evidentes en las estructuras ipsilaterales al foco epileptico (Liacu et al. 2012, Figura 1.1 panel superior).

La estadística espacial basada en tractos (TBSS) es una aproximación para estudiar y comparar las regiones centrales de todos los tractos principales del cerebro, y está basada en

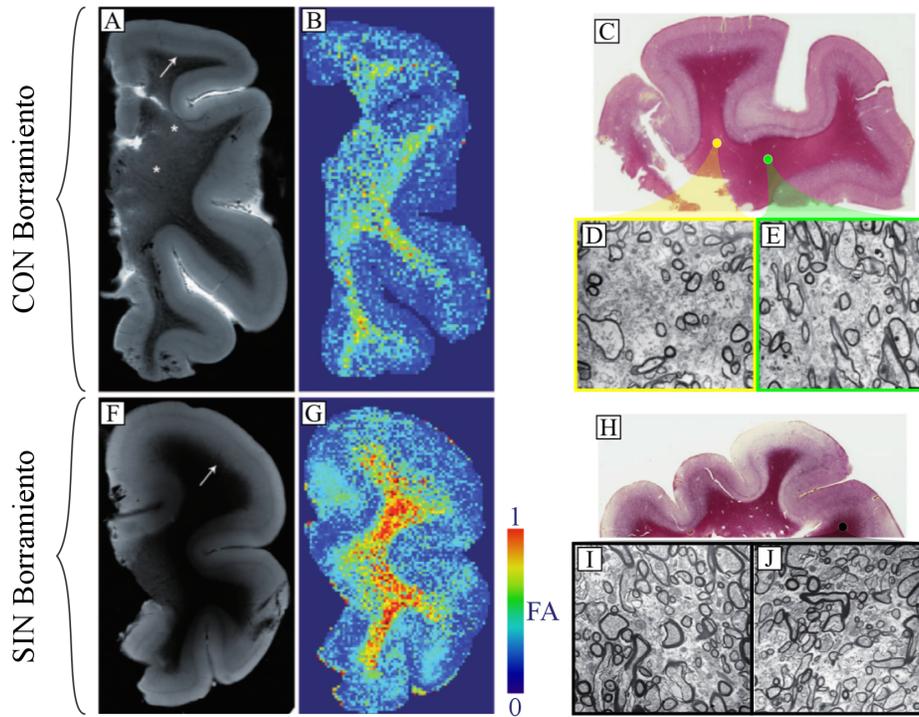


Figura 1.4: Mapas ex-vivo ponderados T2 y mapa de FA obtenidos a 7 T de especímenes de lóbulos temporales con (A-E) y sin (F-J) borrosidad del límite de sustancia gris/blanca. La fracción de anisotropía (FA) se encuentra reducida en la sustancia blanca de la muestra con borrosidad, lo que corresponde a manchas no homogéneas (C y H) y una densidad axonal notablemente reducida con aumento de los espacios extra-axonales como se observa con la microscopía electrónica (D, E, I y J, tomados de las regiones mostradas como puntos coloreados en C y H). La escala de color corresponde a la fracción de anisotropía. Modificado de Garbelli et al. (2012a)

imágenes derivadas del tensor de difusión (DTI, Smith et al. 2006). Con esta aproximación se observó que los pacientes de ELT con EMT tienen anomalías en sustancia blanca más extensas que los ELT-no EMT (Scanlon et al., 2013). Resultados similares también se han observado utilizando tractografía de diversas estructuras como la porción inferior del cíngulo y el tapetum (Liu et al., 2012). Además, las alteraciones de difusión en estructuras de la sustancia blanca presentan un patrón progresivo, lo que sugiere un proceso degenerativo gradual en respuesta a convulsiones recurrentes (Keller et al., 2012).

Si bien, el modelo del tensor de difusión fue el primero en ser ampliamente adoptado en la investigación clínica y en las neurociencias, desde el comienzo estuvo claro que sufría de limitaciones, particularmente con el cruce de fibras. Actualmente, la deconvolución esférica (DEs) ha surgido como una de las principales técnicas, entre otras para modelar orientaciones múltiples de fibras y para generar tractografías de estructuras complejas. A partir de medidas derivadas de la DEs se ha podido determinar los cambios relativos al lóbulo temporal ipsilateral al área de lesión de la densidad de fibras en la ELT (Raffelt et al., 2017), sin embargo la cantidad de información que estos métodos toman en cuenta en las áreas con cruce de

ELT + Esclerosis Hipocampal

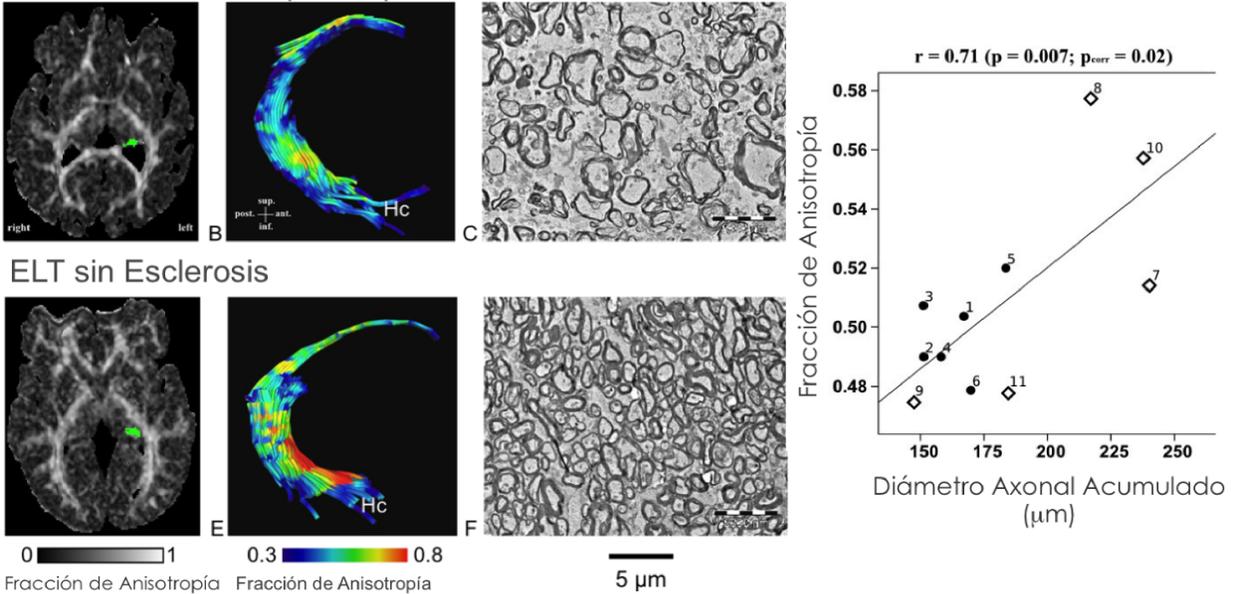


Figura 1.5: Campo histológico del fórnix obtenido por resección quirúrgica de dos pacientes con ELT. Se observa sus mapas de FA pre-quirúrgicos correspondientes (A, D con el fórnix marcado en verde) y la tractografía del fórnix-fimbria (B,E). EL paciente con esclerosis temporal mesial (EMT, panel superior) muestra menor fracción de anisotropía que paciente sin EMT. La FA correlaciona con menor diámetro axonal acumulado cuantificado en la microscopía electrónica. (Concha et al., 2010)

fibras es mayor y de mayor complejidad. A pesar de las limitantes, el tensor de difusión sigue siendo una herramienta de utilidad clínica debido su fácil adquisición, uso extendido y bajo costo computacional de cálculo. La deconvolución esférica tiene la desventaja de requerir adquisiciones de imágenes pesadas a difusión más largas y que su cálculo es más lento en cuestión de cómputo. En el presente trabajo utilizamos ambos métodos, tanto el tensor de difusión como la deconvolución esférica, con entendimiento de las ventajas y desventajas de cada uno (Figura 1.6).

Implicaciones cognitivas de las alteraciones estructurales en la ELT

Durante los últimos años, varios estudios han buscado la relaciones entre los cambios estructurales y el desempeño cognitivo en la ELT (Diehl et al., 2008; McDonald et al., 2014b, 2008; Riley et al., 2010). Actualmente se entiende que la mayoría de las habilidades cognitivas requieren de la correcta intercomunicación entre diversas áreas cerebrales. Utilizando las imágenes sensibles a difusión se han demostrado que las alteraciones de la sustancia blanca

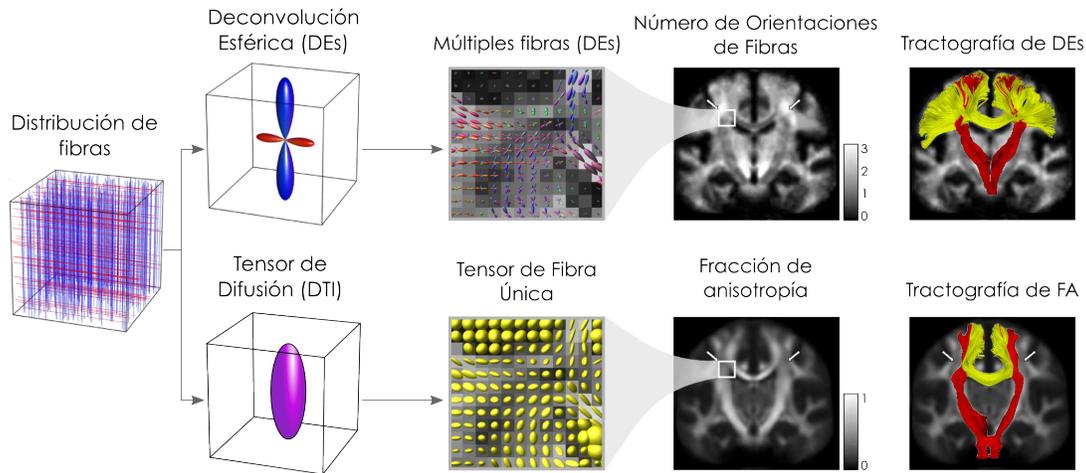


Figura 1.6: Modelo de la señal de difusión. Arriba, mediante un enfoque multi-fibra, como la deconvolución esférica, se pueden identificar y visualizar múltiples orientaciones de la fibra. Abajo, los elipsoides de difusión del modelo de tensor de difusión describen el perfil de difusión medio dentro de un vóxel y proporcionan información para una orientación de fibra dominante única. Efecto del cruce de fibras en las métricas de difusión. Abajo, las regiones de bajo valor de FA son evidentes dentro del área semioval. Arriba, las mismas regiones corresponden a zonas con un elevado número de fibras cruzadas (≥ 3), como muestra el mapa de número de orientaciones de fibras. En el panel de la derecha se observa una tractografía con tensor de difusión y con deconvolución esférica. Abajo, el tensor de difusión puede utilizarse para reconstruir las principales vías de la sustancia blanca, pero sólo para describir la orientación media de las fibras dentro de cada vóxel y no para resolver las fibras cruzadas. En este ejemplo, las proyecciones laterales del cuerpo calloso no se reconstruyen porque son interrumpidas por los componentes más densos y dominantes del tracto corticoespinal. Arriba, utilizando métodos multi-fibra es posible rastrear a través del tracto corticoespinal y visualizar una porción mucho mayor del cuerpo calloso. Modificado de Dell'Acqua and Tournier, 2019

van más allá del lóbulo temporal (Scanlon et al., 2013) y existen correlatos entre diversas habilidades cognitivas y la integridad de distintos fascículos de la SB. Por ejemplo la red fronto-parietal que se relaciona con la memoria de trabajo se ha visto afectada en pacientes con ELT (Stretton et al., 2012) así como alteraciones del fascículo longitudinal superior, el cíngulo, y lóbulo temporal contra-lateral (Winston et al., 2013).

Las funciones cognitivas dependen de la correcta interacción de diversas áreas cerebrales que permiten combinar e integrar información multimodal, a través de las conexiones de largo alcance de fascículos de sustancia blanca (Catani et al., 2005). Entonces no es de sorprender que en los pacientes con ELT quienes muestran anomalías micro-estructurales generalizadas en la sustancia blanca, presenten diversas alteraciones cognitivas (Bell et al., 2011a; Hermann et al., 2007).

La FA de las porciones anterior y medial del lóbulo temporal en pacientes con ELT correlacionan con memoria demorada e inmediata respectivamente (Riley et al., 2010), y los déficit de memoria verbal se han asociado con anomalías de difusión de los fascículos

IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA

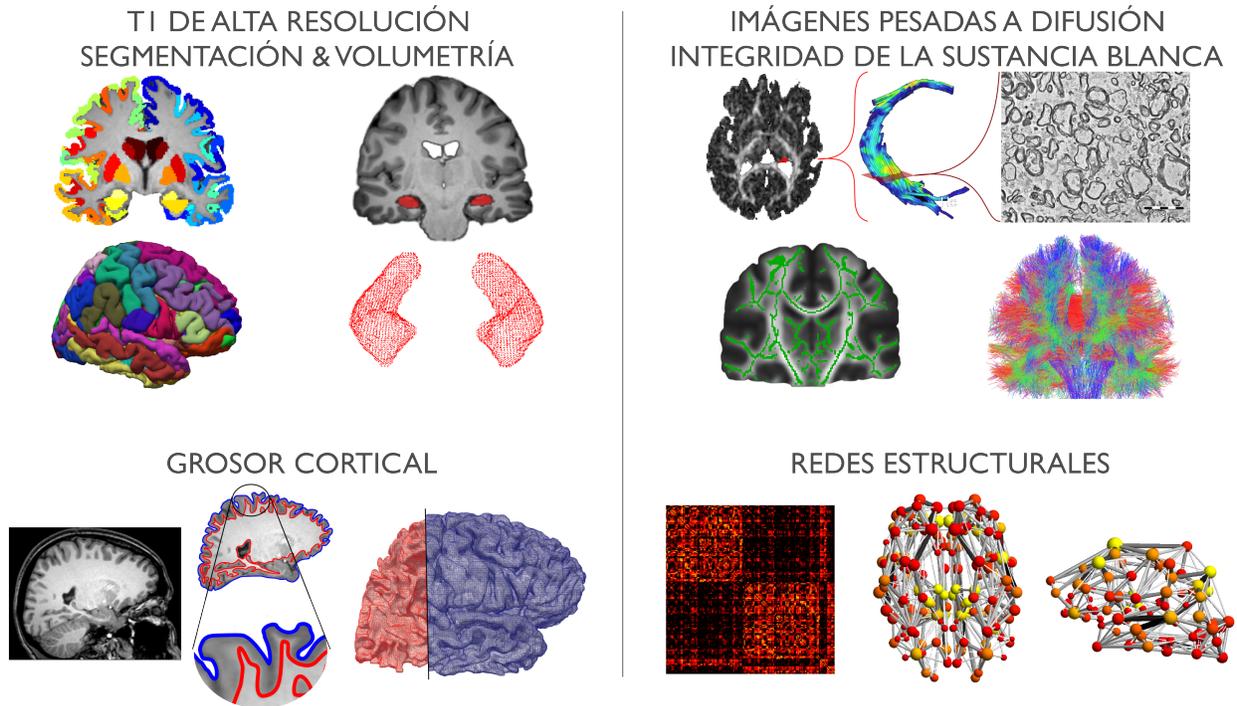


Figura 1.7: Del lado izquierdo se observan las medidas y análisis posibles de realizar con las imágenes estructurales de alta resolución (T1). En la columna derecha se observan algunos de los análisis derivados de las imágenes de difusión (DWI)

uncinado, arqueado el fronto-occipital inferior, la porción inferior del cíngulo y la sustancia blanca de corteza entorrinal (Diehl et al., 2008; McDonald et al., 2014b, 2008).

Los pacientes con ELT izquierda tienden a tener déficits más pronunciados de la memoria de trabajo (Tudescio et al., 2010), los cuales podrían deberse a las extensas anomalías de la sustancia blanca (Keller et al., 2012).

El difuminado de la interfaz de sustancia gris/blanca del lóbulo temporal se ha relacionado con mayor daño estructural y deficiencias neuropsicológicas más marcadas que en los pacientes sin borrosidad (Garbelli et al., 2012a). Por otro lado, la red fronto-parietal que normalmente se asocia con memoria de trabajo, está interrumpida en pacientes con ELT y muestra anomalías de difusión específicas en la sustancia blanca (Stretton et al., 2012). Específicamente, la características de difusión del fascículo longitudinal superior, cíngulo y del lóbulo temporal contra-lateral se asociaron con el desempeño de tareas de memoria de trabajo con ELT izquierda y EMT (Winston et al., 2013). Además, existe evidencia considerable de las alteraciones del lenguaje en pacientes con ELT (McAndrews and Cohn, 2012), lo cual es de esperarse teniendo en cuenta las alteraciones de la sustancia blanca involucradas

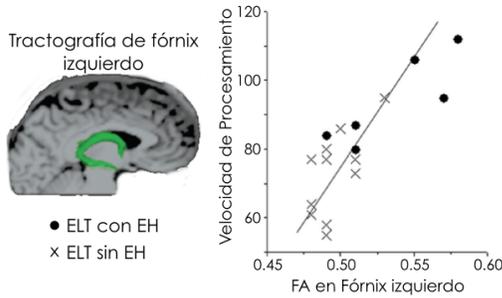
en la percepción y producción del lenguaje (Duffau, 2008).

La organización espacial de las redes corticales del lenguaje funcionales se alteran en pacientes con ELT, particularmente en los que tienen el foco epiléptico del lado izquierdo y muestran incremento en la conectividad estructural derecha reducción en la izquierda (Powell et al., 2007). Estas diferencias en la conectividad cerebral probablemente se deben a las alteraciones medibles por medio de IRM de los fascículos uncinado, arcuato y fronto-occipital inferior (Kim et al. 2011; McDonald et al. 2008; Diehl et al. 2008, Figura 1.8).

Al realizar una tipificación cognitiva, se encontraron tres grupos cognitivos con perfiles particulares, y con un aumento de anomalías en regiones temporales y extra-temporales, así como en el grosor cortical y volúmenes subcorticales y varias regiones de cuerpo calloso (Dabbs et al. 2009, Figura 1.9). En este trabajo demostraron que la extensión de daño seguía una asociación con la severidad y distribución de las anomalías anatómicas en todo el cerebro. Sin embargo, determinaron el número de perfiles cognitivos de manera empírica y solamente utilizaron pacientes con ELT izquierda. Estudios anteriores han demostrado una relación entre el rendimiento en tareas cognitivas específicas y la sustancia blanca difusión métricas en varios tractos de sustancia blanca (Figura 1.8). Sin embargo, la mayoría de los estudios se han enfocado en funciones de memoria y lenguaje, o no han investigado directamente si la lateralización de la ELT o la presencia de EMT modula de forma independiente el rendimiento cognitivo y las características de la sustancia blanca.

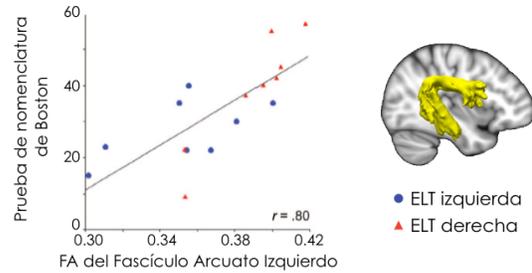
A. Velocidad de Procesamiento y Fórnix

Alexander R. et al; Front Aging Neurosci; 2014



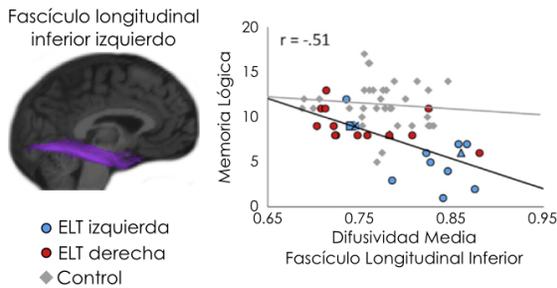
B. Prueba de Nomenclatura y Arcuato

McDonald et al; Neurology; 2008



C. Memoria Lógica y Fascículo Longitudinal Inferior

McDonald et al; Cortex; 2014



D. Memoria Demorada e Inmediata y FA Temporal

Riley et al; Epilepsia; 2010

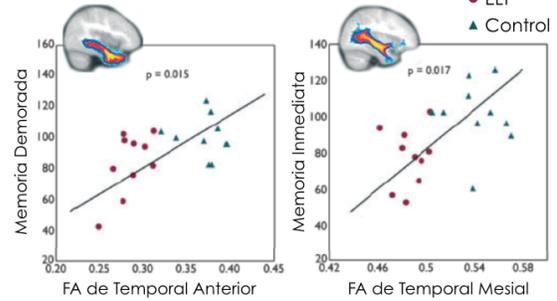


Figura 1.8: Correlaciones encontradas en pacientes con ELT entre diversas pruebas neuropsicológicas y fascículos de sustancia blanca cuantificados con el tensor de difusión (FA y MD). **A.** Correlación entre la FA del fórnix izquierdo y la velocidad de procesamiento en pacientes con esclerosis hipocámpica (EH, punto negro) y sin EH (X, modificado de Alexander et al. 2014). **B.** Se observa una correlación positiva entre la prueba de nomenclatura de Boston y la FA del fascículo arcuato en pacientes con ELT de inicio izquierdo (círculo azul) y derecho (triángulo rojo, modificado de McDonald et al. 2008). **C.** Correlación negativa entre la difusividad media del fascículo longitudinal inferior izquierdo y los pacientes con ELT (círculos rojos y azules), que no se observa en controles (círculos grises, modificado de McDonald et al. 2014b). **D.** Correlaciones entre la memoria demorada e inmediata y la FA del lóbulo temporal anterior y mesial, donde los pacientes se observan como círculos rojos y los controles como triángulos azules (Modificado de Riley et al. 2010).

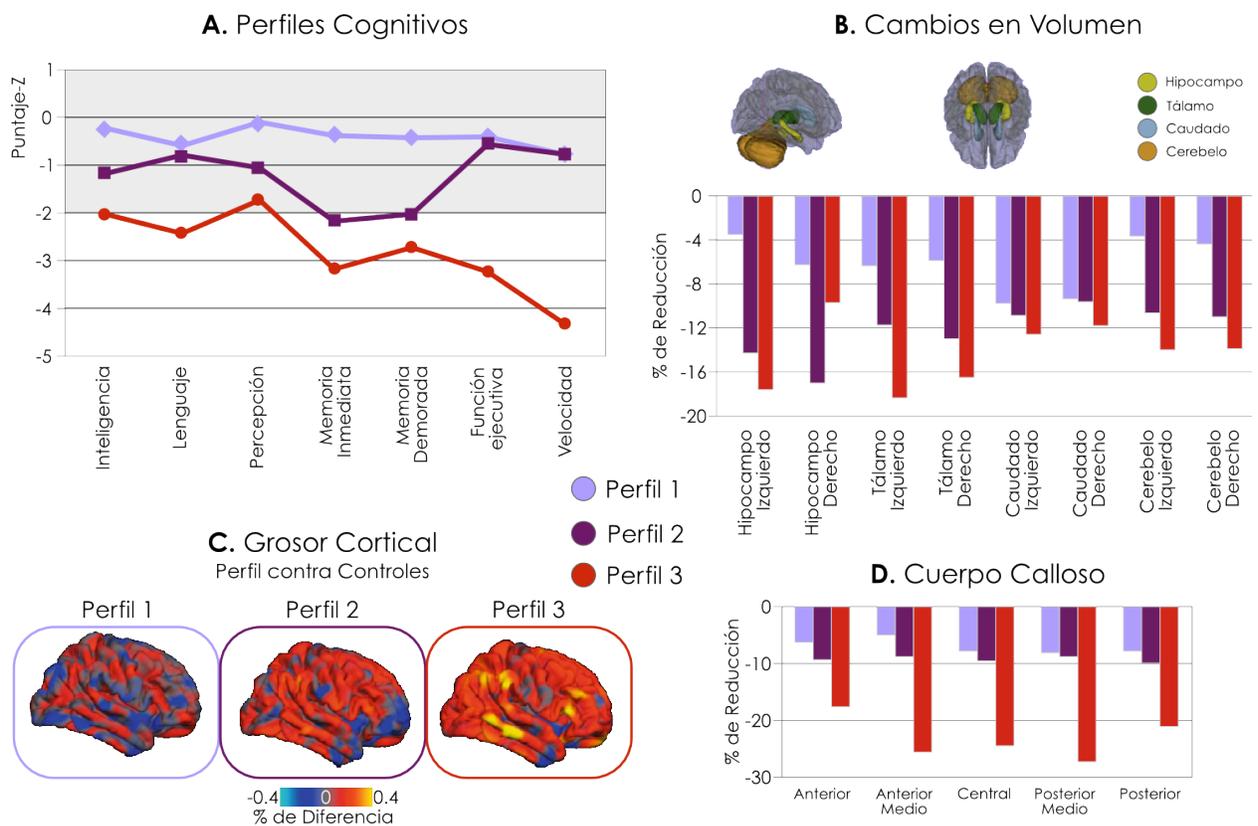


Figura 1.9: Perfiles cognitivos que muestran un gradiente de daños asociado con los puntajes. **A.** Muestra las medias de los tres perfiles para siete pruebas cognitivas coloreadas por perfil, lila para perfil 1, morado perfil 2 y rojo para perfil 3. **B.** Describe los cambios de volumen en hipocampo, tálamo, caudado y el cerebelo asociados a cada perfil cognitivo. **C.** Se observan los cambios asociados al grosor cortical por perfil y respecto a los sujetos control. **D.** La única medición de sustancia blanca fue el porcentaje de reducción de volumen del cuerpo calloso respecto a los controles por perfil cognitivo en ELT. Modificado de Dabbs et al., 2009

Topología de Redes complejas

Una red es una representación matemática de un sistema complejo del mundo real y está definida por una colección de nodos y enlaces (conexiones) entre pares de nodos. Como definiciones generales, un nodo, es una unidad de interacción de una red, que puede ser a su vez una red compuesta de nodos más pequeños que interactúan a un nivel jerárquico inferior. La capacidad de generar conexiones es como se define la conectividad. En el caso del cerebro es posible modelarlo como una red compleja definiendo sus conexiones o enlaces de manera anatómica, funcional o efectiva (Friston, 2011). Por medio de modelos de múltiples fibras o de correlaciones temporales derivados de la IRM de difusión y funcional, es posible reconstruir el cerebro como una red y calcular sus propiedades de red compleja. Las redes complejas son aquellas redes que poseen estructuras no triviales, es decir, que no son redes simples, como regulares o aleatorias (Newman, 2003). El estudio del cerebro como una red se basa en la conectividad cerebral, cuyo fin es entender la función y estructura y sus relaciones. A pesar de los importantes progresos recientes, nuestra comprensión de los principios y mecanismos que subyacen a la compleja función cerebral y la cognición sigue siendo incompleta. La neurociencia en red propone abordar estos desafíos duraderos. Acercándose a la estructura y función del cerebro desde una perspectiva explícitamente integradora. La neurociencia de redes busca nuevas formas de mapear, registrar, analizar y modelar los elementos e interacciones de los sistemas neurobiológicos (Sporns, 2017).

La conectividad estructural de las redes cerebrales se refiere a las conexiones anatómicas y (macroscópicas) es usualmente estimada por tractografía de fibra a partir de tensor de difusión IRM (DTI) o el número de fibras obtenidas por deconvolución esférica (Figura 1.10, Smith et al. 2013). A partir de estas medidas se crean matrices de adyacencia que son la representación de todas las conexiones y nodos de una red. Las matrices de adyacencia (o conectividad) sirven de base a los análisis teóricos de los sistemas cerebrales y codifican la conectividad estructural y funcional entre pares de nodos.

Entre las medidas topológicas de una red se puede calcular su organización, su eficacia, su comunicación, integración y jerarquía (Rubinov and Sporns, 2010). Por ejemplo, la organización del *rich-club* o nodos concentradores, describe muchos aspectos modulares del cerebro, y representa aquellos nodos más conectados entre ellos y de todo el cerebro en general (Opsahl et al., 2008). Estos centros facilitan la comunicación inter-modular y la integración global que se produce a través de las conexiones más débiles de largo alcance. Otras funciones cerebrales pueden caracterizarse por la integración local dentro de módulos segregados para funciones especializadas y la integración global de módulos para la percepción, la cognición y la acción. La integración global dependiente del contexto recluta un subconjunto de módulos con diferentes configuraciones que matizan la colaboración entre ellos. Nuevos métodos computacionales y de análisis han permitido en la actualidad modelar el cerebro como una

red y estudiar sus propiedades como tal. En el caso de la ELT, a pesar de tener un inicio localizado restringido al lóbulo temporal, múltiples estudios concluyen en reconocerla como una enfermedad de redes. Relevante para el estudio de la cognición y ELT, la topología de redes nos proporciona el conjunto de herramientas necesarias para estudiar propiedades de red complejas (Rubinov and Sporns, 2010). Se ha sugerido que la topología de red basada en la conectividad de la sustancia blanca tiene un papel más importante en el deterioro cognitivo que los cambios volumétricos (Vaessen et al., 2011). Y se han reportado afecciones globales en conectividad estructural tanto para el ELT izquierdo como para el derecho (Besson et al., 2014; Bernhardt et al., 2011). Es posible definir una red estructurales por el número de conexiones entre regiones a través de una tractografía de cerebro completo (Smith et al., 2015a; Yeh et al., 2016), esta aproximación permite evaluar cómo los cambios estructurales impactan en la capacidad de la red para procesar información y puede ser utilizada para la evaluación de la ELT.

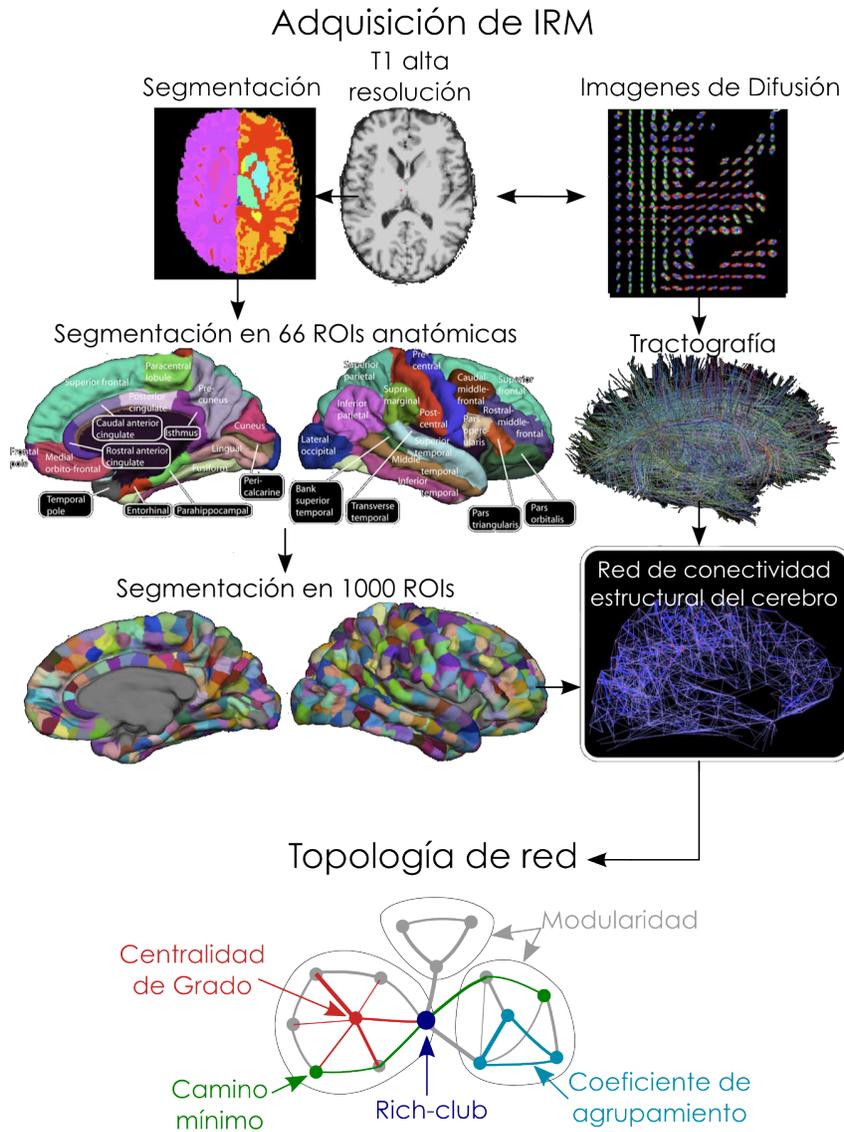


Figura 1.10: Adquisición de IRM. A partir de una imagen de alta resolución T1 y un conjunto de imágenes de difusión es posible segmentar el cerebro en diversas regiones de interés y determinar el peso de conectividad entre ellas por medio de tractografía. Una vez realizados estos métodos es posible obtener la matriz de conectividad estructural y usar medidas de topología de red para caracterizarla. **Topología de red.** Estas medidas se basan típicamente en las propiedades básicas de conectividad de red. Las medidas de integración se basan en los caminos mínimos (verde), mientras que las medidas de segregación se basan a menudo en recuentos de triángulos o coeficiente de agrupamiento (azul), pero también incluyen una descomposición más sofisticada en módulos (círculos grises). Las medidas de centralidad pueden basarse en el grado de nodo o el número de conexiones totales hacia un nodo (rojo). Los nodos concentradores (*rich-club*, azul oscuro) se encuentran a menudo en un gran número de caminos mínimos y en consecuencia, tienen a tener una gran centralidad de grado. Modificado de Hagmann et al. 2008 y Rubinov and Sporns 2010.

Topología de red en la ELT

En los últimos años, impulsados por el uso de fenotipos cognitivos más completos, así como por el advenimiento de la neuroimagen multimodal y de alta resolución, se han producido importantes avances en nuestra comprensión de las esferas cognitivas y del compromiso estructural en la ELT (Dabbs et al., 2009; Hermann et al., 2007). A nivel de la función cognitiva, se reconoce ahora que la ELT perturba múltiples dominios que no se limitan al procesamiento de la memoria y el lenguaje (Bell et al., 2011b; Helmstaedter and Elger, 2009; Hermann et al., 2007). Estos hallazgos son paralelos a un creciente cuerpo de informes de neuroimagenología que sugieren anormalidades de sustancia gris y blanca extensas que van más allá del lóbulo temporal mesial, afectando una amplia red de estructuras corticales y subcorticales y sus conexiones (Scanlon et al., 2013; Bernhardt et al., 2010; Rodríguez-Cruces and Concha, 2015). Aunque algunos estudios han mostrado un compromiso más amplio tanto de las regiones de la sustancia blanca como de la sustancia gris en pacientes con ELT con grados más severos de disfunción cognitiva (Diehl et al., 2008; McDonald et al., 2014b, 2008; Otte et al., 2012b; Riley et al., 2010), carecemos de una comprensión integral de la asociación entre el alcance de la reorganización de la red y el rendimiento cognitivo general. Para resolver este problema, el análisis de topología de red ha permitido estudiar las anormalidades de red asociadas con la epilepsia con una perspectiva de redes (Bernhardt et al., 2015b, 2013). Sin embargo, hay que tener en cuenta que en la mayoría de los estudios, si bien indican cambios en la organización estructural, la interpretación de las medidas derivadas de la topología de red deben de realizarse con cautela ya que puede variar su significado en función de como se generó la matriz de adyacencia (covarianza, correlación, número de fibras de DTI, densidad de conexiones, similitud, etc.).

En general se han encontrado alteraciones en la topología global en los pacientes con ELT, que se describen como desorganización y alteración en la distribución de los nodos más prominentes (Bernhardt et al., 2011; Liu et al., 2014). Sin embargo estas reducciones en la conectividad parecen estar relacionadas a los lóbulos afectados (Besson et al., 2014). En relación con los cambios generales parece existir una preservación de las conexiones centrales podrían suponer una vía que facilite la propagación de las crisis e incrementa las correlaciones funcionales estructurales (Wirsich et al., 2016). En un estudio longitudinal en ratas (Otte et al., 2012a), se observaron cambios en las redes estructurales y funcionales con aumento del camino mínimo y el coeficiente de agrupamiento, mostrando diferencias en la integridad estructural entre los grupos controles y los pacientes. Estas diferencias se han observado como disminuciones en la conectividad estructural dentro y entre módulos de las redes en la ELT (DeSalvo et al., 2013). Sin embargo las alteraciones también han mostrado patrones de aumento en la covarianza estructural dentro del tálamo, amígdala e hipocampos, con disminución de la conectividad entre ellas (Bernhardt et al., 2015a). Estos análisis de correlaciones

estructurales se relacionan con alteraciones morfológicas de la sustancia gris cortical y subcortical y reorganización estructural en la ELT Yasuda et al. (2015).

Una característica común encontrada en los estudios de topología de red en ELT es el aumento del camino mínimo, lo cual indica una disminución de la integración global, y se ha observado tanto en redes funcionales como estructurales (Vaessen et al., 2011; Bernhardt et al., 2011; Bonilha et al., 2012; Xu et al., 2014; Otte et al., 2012a).

Sin embargo entre todos los hallazgos existe discrepancia en la dirección de las alteraciones del coeficiente de agrupamiento, ya que hay reportes de su aumento (Bonilha et al., 2012; Bernhardt et al., 2011; DeSalvo et al., 2013; Yasuda et al., 2015; Raj et al., 2010), y su disminución (Vaessen et al., 2011; Xu et al., 2014; Liu et al., 2014) en ELT. Sin embargo estas diferencias podrían deberse a la parametrización del conectoma, diferencias de muestras entre estudios y algoritmos utilizados. Por ejemplo Bonilha et al., 2012 utilizó medidas de topología de redes estructurales únicamente de 10 regiones límbicas, y encontró un aumento en el coeficiente de agrupamiento, lo que sugiere una reorganización de la conectividad estructural del sistema límbico de la ELT con EMT, pero le falta información global. Mientras Bernhardt et al., 2011 encontró aumento del coeficiente de agrupamiento a partir de matrices generadas de la correlación del grosor cortical de diversas regiones y Yasuda et al., 2015 realizó las matrices a partir de la correlación de los volúmenes de los nodos. Lo anterior indica que si bien la topología de red claramente da información sobre la reorganización estructural, es realmente importante tener en cuenta la manera en la que se genera la red por estudiar para una mejor interpretación de los resultados. Una desventaja de la topología de red es que falta información de las relaciones de estas medidas con los cambios histológicos propios de la enfermedad, así como la heterogeneidad en la generación de los conectomas derivados de las matrices de adyacencia. Se propone que utilizando modelos multivariados sea posible integrar más información, y diferentes medidas sobre el mismo fenómeno para aclarar los cambios relacionados con la patofisiología de la ELT y las medidas de red (Chiang and Haneef, 2014). Finalmente, existe bastante literatura respecto a los cambios topológicos en las redes de ELT, pero solamente Vaessen et al., 2011 estudió la asociación global del cociente intelectual con el camino mínimo y el coeficiente de agrupamiento globales. Lo cual deja lugar a un estudio profundo de las relaciones entre la topología de red y desempeño cognitivo.

Sección 2

Justificación del Proyecto



Relevancia

Es importante estudiar las características estructurales de la organización cerebral en los pacientes con ELT, con el fin de encontrar factores predictivos que se relacionen con el desempeño cognitivo y que busquen un pronóstico acertado y no invasivo que impacte directamente en el tratamiento de estos pacientes.

Finalmente, a pesar de que el estudio de la integridad de la estructura de la sustancia blanca y gris ha ido creciendo en los últimos años, y actualmente existe evidencia que sugiere una asociación entre la organización en red y las deficiencias cognitivas en la ELT, todavía hay muchas interrogantes acerca de la explicación de como suceden estos cambios y como afectan la cognición de los pacientes.

Se evidenciará cómo la integridad microestructural de la sustancia blanca repercute en las funciones cognitivas en pacientes con ELT. Más aún, la identificación de patrones de anomalías de la organización cerebral que predispongan a un deterioro cognitivo debido a la ELT, brindará información importante para tomar decisiones terapéuticas con el fin de preservar las funciones cognitivas a largo plazo.

- Se desconoce el papel de las alteraciones estructurales y su relación en el deterioro de las funciones cognitivas a en los pacientes con ELT.
- Igualmente es incierto el correlato del deterioro de las funciones cognitivas con las alteraciones estructurales a largo plazo en estos pacientes.
- Se desconoce si existen factores pronósticos de imagen en IRM de deterioro cognitivo.

Hipótesis

1. En pacientes con ELT, las medidas derivadas de IRM serán suficientemente sensibles para caracterizar las asociaciones entre los cambios estructurales y el desempeño cognitivo.
2. Los pacientes presentarán anormalidades estructurales, cuya severidad estará en función con el grado de déficit cognitivo.
3. Los pacientes que no muestren deterioro de la organización cerebral no presentarán deterioro cognitivo asociado.

Objetivos

Generales

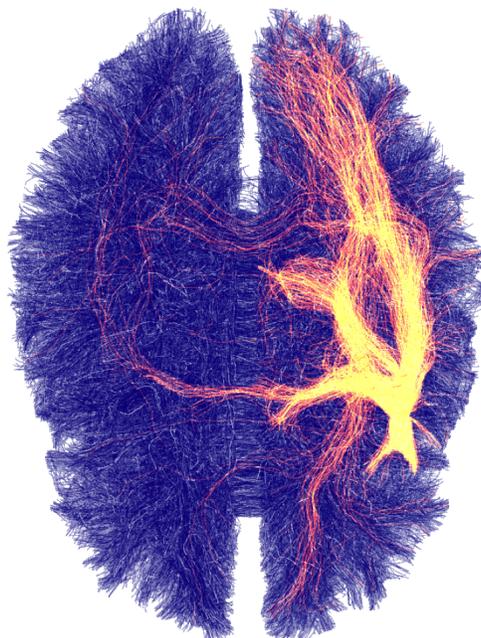
- Identificar alteraciones de la organización cerebral en ELT y su asociación con el deterioro cognitivo.

Específicos

- Generar una base de datos de pacientes con ELT y controles con información clínica, cognitiva, e IRM funcional y estructural.
- Explorar correlaciones entre las medidas derivadas de la IRM para sustancia blanca y el desempeño cognitivo.
- Evaluar las diferencias estructurales dentro del grupo de ELT y contra los controles.

Sección 3

Metodología



Plan de Trabajo

Este trabajo permitió crear una base de datos valiosa en el campo de estudio de la ELT, que incluye información clínica, datos neuropsicológicos e IRM (Estructural, funcional y de difusión). La adquisición se realizó en dos etapas; la primera, transversal, consistió en el periodo de reclutamiento de pacientes y controles (n=36 y n=44, respectivamente), se les realizó una evaluación neuropsicológica, adquisición de IRM y una historia clínica, los detalles se explican en las siguientes secciones. Y una segunda etapa de seguimiento dos años después de su primera evaluación en la que se evaluó a 20 pacientes y 13 controles de manera longitudinal. Debido a la naturaleza de la adquisición de los datos, algunos sujetos tienen datos faltantes. Con los sujetos que tuvieron datos completos se realizaron los siguientes análisis:

- Análisis cuantitativo de la esclerosis hipocampal.
- Caracterización cognitiva y estructural de la ELT: foco de inicio izquierdo y derecho.
- Caracterización cognitiva y estructural de la ELT con EMT: foco de inicio izquierdo y derecho.
- Clasificación no supervisada de perfiles cognitivos en ELT.
- Asociaciones multivariadas entre el conectoma estructural y la cognición en ELT.

Se realizaron varios análisis con sub-muestras de los pacientes y controles. De manera inicial para caracterizar el cohorte, se evaluó a todos los pacientes con ELT-derecha y ELT-izquierda. Subsecuentemente, los pacientes fueron sub-clasificados en tres grupos según semiología, características clínicas, registros de electroencefalografía interictal (EEG) y hallazgos clínicos de neuroimagen en ELT derecha con EMT (Der-ELT+EMT, n = 10), ELT izquierda con EMT (Izq-ELT+EMT, n = 9), y no lesional izquierda (Izq-ELTnl, n = 9). Después de que el período de reclutamiento fue finalizado, sólo habíamos encontrado dos pacientes que tenían Der-ELT sin EMT; Consideramos que este subgrupo era insuficientemente grande para derivar inferencias, y por lo tanto no fue incluido.

Finalmente para se seleccionaron 36 pacientes y 24 controles sanos para el análisis de clasificación no supervisada y el análisis multivariado de correlaciones canónicas (Edad al inicio de la enfermedad=14.4±9.3 años; frecuencia de convulsiones por mes=4.2±7.1, número de fármacos antiepilépticos=1.6±0.6, 35.2% tenía antecedentes de convulsiones febriles).

Participantes

El Comité de Ética del Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México aprobó este proyecto (código de protocolo 019.H-RM) y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes en el estudio de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Se incluyeron 36 pacientes con ELT médicamente refractarios y 44 controles sanos. Todos los participantes eran adultos, hispanohablantes, diestros. No tenían contraindicaciones para el uso de IRM. Los voluntarios sanos fueron seleccionados cuidadosamente para homogeneizar las distribuciones por edad, género y años de educación entre los grupos. Las características clínicas se obtuvieron a través de una entrevista orientada a cuestionarios al momento de la derivación.

Los pacientes con ELT fueron reclutados entre 2012 y 2018 de clínicas ambulatorias y fueron diagnosticados por neurólogos certificados según los criterios de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE). Se excluyeron pacientes cuya terapia farmacológica actual incluía barbitúricos, benzodiazepinas o topiramato, ya que estos fármacos están asociados con déficits cognitivos reversibles (Eddy et al., 2011), así como pacientes que también tenían comorbilidades psiquiátricas o neurológicas, o aquellos con hallazgos de IRM distintos del EMT. Longitudinalmente se re-evaluaron 20 pacientes con ELT y 13 controles de la muestra inicial. Sin embargo no fue posible analizar esos datos en el plazo de este proyecto.

Criterios de Inclusión, Exclusión y Eliminación

Pacientes

1. Criterios de Inclusión de Pacientes Los pacientes fueron referidos por médicos del Hospital Central de San Luis Potosí y del Hospital General de México. El grupo control fue pareado por género y edad con los pacientes. A todos se les aplicó un cuestionario para obtener información sociodemográfica y clínica de importancia.

- Diagnóstico de ELT refractaria
- 18-65 años
- Diestros
- Frecuencia de al menos una crisis por mes
- Tratamiento con uno o más fármacos antiepilépticos
- Alfabetas

2. Criterios de exclusión:

- Contraindicaciones para el estudio de resonancia magnética
- Comorbilidad con otros desórdenes neurológicos
- Tratamiento farmacológico con topiramato, barbitúricos o benzodiazepinas.

3. Criterios de eliminación:

- Hallazgo radiológico de lesiones aparte de la EMT,
- No completar las baterías neuropsicológicas y/o la sesión de IRM
- Haber tenido neurocirugía.
- Disminución de más del 75% en el número de crisis por mes entre las dos sesiones de evaluación.

Controles

1. Criterios de Inclusión de Controles:

Los controles fueron pareados por edad, genero, y años de educación con los pacientes.

- 18-65 años
- Diestros
- Alfabetas

2. Criterios de exclusión:

- Contraindicaciones para el estudio de resonancia magnética
- Comorbilidad con otros desórdenes neurológicos
- Tratamiento farmacológico con topiramato, barbitúricos o benzodiazepinas.

3. Criterios de eliminación:

- Hallazgo radiológico
- No completar las baterías neuropsicológicas y/o la sesión de IRM.

Adquisición de Datos

Evaluación Neuropsicométrica

De todos los sujetos reclutados 24 controles y 34 sujetos completaron la escala de memoria WAIS-IV y Wechsler (WMS-IV). Estas pruebas fueron seleccionadas porque son de uso común en la práctica clínica (Vogt et al., 2017) y estandarizadas a diferentes poblaciones, entre ellas la mexicana. Todos los índices reportados se normalizan en base a la población mexicana y se ajustan por edad y nivel educativo. Se les aplicó dos escalas psicométricas completas a los pacientes:

Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos IV (WAIS-IV)

Instrumento clínico de aplicación individual para evaluar la inteligencia de adultos.

- Índice De Comprensión Verbal (ICV): Es una medida de la formación de conceptos verbales, el razonamiento verbal y el conocimiento adquirido del entorno.
- Índice De Razonamiento Perceptivo (IRP): Es una medida de razonamiento fluido y perceptivo, del procesamiento espacial y de la integración viso-motora.
- Índice De Memoria De Trabajo (IMT): La capacidad de mantener temporalmente la información en la memoria, realizar alguna operación mental, o manipulación, y producir un resultado. Se relaciona con la atención, la concentración, el control mental y el razonamiento.
- Índice De Velocidad De Procesamiento (IVP): Es una medida de la aptitud de la persona para explorar, ordenar, o discriminar información simple. Mide la memoria visual a corto plazo, la atención y la coordinación viso-motora.

Escala de Memoria de Wechsler-IV (WMS-IV)

Instrumento diseñado para evaluar distintas capacidades de la memoria y de la memoria de trabajo en adultos.

- Índice De Memoria Auditiva (IMA): Indica la aptitud de la persona para recordar información presentada oralmente.
- Índice De Memoria Visual (IMV): Indica la aptitud de la persona para recordar información presentada visualmente.
- Índice De Memoria De Trabajo Visual (IMTV): Indica la aptitud de la persona para recordar y manipular a corto plazo la información presentada visualmente.

- Índice De Memoria Inmediata (IMI): Indica la aptitud de la persona en recordar información en un formato oral y visual, inmediatamente después de ser presentada.
- Índice De Memoria Demorada (IMD): Indica la aptitud de la persona para recordar información en un formato oral y visual después de un intervalo de tiempo entre 20 y 30 minutos.

Las sub-pruebas que componen cada una de los índices se pueden ver en los anexos de WAIS y WMS.

Entrevista clínica

La entrevista clínica se realizó previa al estudio de IRM tras obtener el consentimiento informado de los sujetos. Se divide en dos secciones una común para pacientes y controles y una de datos específicos para los pacientes con ELT. Se obtuvieron los siguientes datos: género, fecha de nacimiento, ocupación, años de estudios, tipo de nacimiento (parto/cesárea), semanas de gestación, infecciones en el primer año de vida, crisis febriles durante la infancia, antecedentes de trauma craneoencefálico, antecedentes familiares de epilepsia, de trastornos psiquiátricos. A los pacientes se le preguntó sobre la edad de inicio de la crisis, la edad del diagnóstico de epilepsia el tipo de epilepsia diagnosticada, tipo, características, duración frecuencia y predominio de las de crisis, pródromos, fecha de la última crisis, tratamiento previo y actual, comorbilidades y si presentan periodo postictal. Se puede observar el cuestionario completo en el anexo clínico.

Imagen por Resonancia Magnética

Se utilizó el resonador de 3T (Philips Achieva TX) equipado con una bobina de cabeza de 32 canales, disponible en el Instituto de Neurobiología. La adquisición de imágenes incluyó un volumen ponderado T1 de alta resolución, imágenes de difusión de alta resolución angular (HARDI) y volúmenes de eco múltiple para la relaxometría T2. Además, recabamos imágenes funcionales (5 minutos), y el paradigma de Sternberg para evaluar la memoria de trabajo con imágenes de resonancia magnética funcional (IRMf), Estas dos últimas secuencias no fueron analizadas en este trabajo, pero fue parte del paradigma de adquisición y forma parte de la base de datos. El tiempo total de exploración fue de aproximadamente una hora y 15 minutos.

Los volúmenes ponderados a T1 tenían una resolución de $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ y fueron adquiridos mediante una adquisición tridimensional (3D-SPGR, TR = 8.1 ms, TE = 3.7 ms, TI = 1025.8 ms, ángulo de inclinación = 8 grados y dimensiones del campo de visión (FOV) de $179 \times 256 \times 256 \text{ mm}^3$). Las imágenes de difusión HARDI se obtuvieron utilizando un método

de imagen eco-planar (EPI) con resolución de $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ ($TR = 11.86 \text{ s}$, $TE = 64.3 \text{ ms}$, y $FOV = 256 \times 256 \times 100 \text{ mm}^3$); Las imágenes ponderadas por difusión se adquirieron sensibilizadas en 60 direcciones únicas con $b = 2000 \text{ s} / \text{mm}^2$, junto con un volumen sin ponderación de difusión ($b = 0 \text{ s} / \text{mm}^2$). Adicionalmente, se adquirió un volumen ($b = 0 \text{ s} / \text{mm}^2$) con polaridad de codificación de fase inversa con respecto al conjunto de datos HARDI para la corrección de la corrección de distorsiones geométricas.

La relaxometría T2 se calculó a partir de una adquisición de eco múltiple ponderada en T2 ($TE_1 / TE_{espacio} = 15/15 \text{ ms}$, 8 ecos, resolución = $0.5 \times 0.5 \times 2 \text{ mm}^3$) obtenida con una orientación coronal oblicua perpendicular al eje antero-posterior de el hipocampo.

Se adquirió una espectroscopía sensible al índice de N-Acetil-Aspartato/Creatinina (NAA/Cr) de hipocampo izquierdo y derecho, evaluada con el software del Philips Achieva TX.

Procesamiento de Imágenes de Resonancia Magnética

Procesamiento de T1

a) *Volúmenes subcorticales.* Los volúmenes del hipocampo y de otras 14 estructuras subcorticales se obtuvieron automáticamente a partir de la segmentación de las imágenes T1 de alta resolución utilizando un método basado en parches que implementa segmentaciones manuales de expertos como inicializadores (volbrain Coupé et al., 2011 <http://volbrain.upv.es/>). Posterior a la segmentación se realizaron inspecciones individuales y se repitieron aquellas segmentaciones con pobre calidad. Los volúmenes hipocampales y subcorticales fueron normalizados por el volumen intracraneal de cada sujeto.

b) *Análisis del grosor cortical.* Se midió el grosor cortical de cada participante utilizando FreeSurfer v5.3.0 (Dale et al., 1999). Las imágenes T1 se procesaron previamente mediante la eliminación de ruido de medios no locales (Coupé et al., 2008) y la corrección del campo de sesgo N4 (Tustison et al., 2010) antes de la segmentación de FreeSurfer. Después del procesamiento, las superficies de sustancia blanca y pial fueron inspeccionadas visualmente y corregidas manualmente en caso de ser necesario (https://github.com/rcruces/MRI_analytic_tools/tree/master/Freesurfer_preprocessing). Las superficies individuales se registraron con una superficie promedio (fsaverage5) y se aplicó un filtro gaussiano de 20 mm a todas las superficies.

c) *Segmentación anatómica por sujeto.* Se segmentaron las estructuras anatómicas corticales y subcorticales para cada sujeto, y se definieron un total de 162 nodos a partir de la fusión de la segmentación cortical del Atlas Destrieux (Destrieux et al., 2010) obtenido a partir del procesamiento de FreeSurfer y la segmentación subcortical de volBrain (Anexo de regiones de interés del atlas). Adicionalmente también se utilizó la segmentación estructural de Desikan-Kiliany que cuenta con 67 ROIs (Desikan et al., 2006).

Procesamiento de imágenes de difusión DWI

a) *Corrección de DWI.* Las imágenes pesadas a difusión (DWI) primero se les realizó una estimación y extracción del ruido a partir un algoritmo basado en los últimos componentes principales redundantes (Veraart et al., 2016) seguido de una normalización no uniforme de la intensidad del campo (Tustison et al., 2010). Se utilizó la codificación de fase inversa en dos volúmenes de $b=0$ s/mm² para estimar y corregir las distorsiones geométricas. Los volúmenes de DWI se registraron a la $b=0$ s/mm² para la corrección de

movimiento (v.5.0.6, FMRIB, Holland et al., 2010; Andersson and Sotiropoulos, 2016). Los vectores de gradiente de difusión fueron rotadas de acuerdo con la matriz de transformación (Leemans and Jones, 2009). Más detalles sobre el procesamiento se pueden encontrar en https://github.com/rcruces/MRI_analytic_tools/tree/master/DWI_preprocessing.

b) Tensor de difusión El modelo del tensor se ajustó a los datos DWI corregidos, y se diagonalizó para obtener mapas de fracción de anisotropía (FA) y difusividad media (MD). Para el análisis de las diferencias por clase cognitiva los mapas de la FA se voltearon ipsilateral/contra-lateral a la lateralidad de la epilepsia, con el fin de aumentar las diferencias respecto al lado del inicio de la epilepsia.

c) Estadísticas Espaciales Basadas en Tractos (TBSS). El método de TBSS se utilizó para realizar estadística de vóxeles entre grupos (Smith et al., 2006). Incluimos las mejoras en el procesamiento de TBSS propuestas por Schwarz et al., 2014. Inicialmente, creamos una plantilla FA personalizada basada en todos los sujetos de nuestra muestra y realizamos el registro no lineal utilizando ANTS-SyN (Avants et al., 2008). A continuación, la plantilla de grupo se registró en el espacio MNI152 y estas transformaciones se aplicaron a todos los sujetos. Todas las imágenes FA registradas se promediaron con el fin de crear un *esqueleto* de las estructuras comunes de sustancia blanca. Al *esqueleto* de la sustancia blanca se le aplicó un umbral con FA mayor que 0.2. Los esqueletos funcionaron para obtener el valor máximo de FA de cada vóxel por sujeto dentro de una región de búsqueda perpendicular a la dirección del esqueleto (Smith et al., 2006).

c) Atlas de sustancia blanca. La segmentación de tractos de sustancia blanca JHU-WM (John Hopkins University, Oishi et al., 2008) se registró al volumen con los esqueletos obtenidos del TBSS de FA de todos los sujetos y se utilizó para obtener los valores FA promedio de cada sujeto dentro de 38 regiones de interés (Anexo atlas JHU).

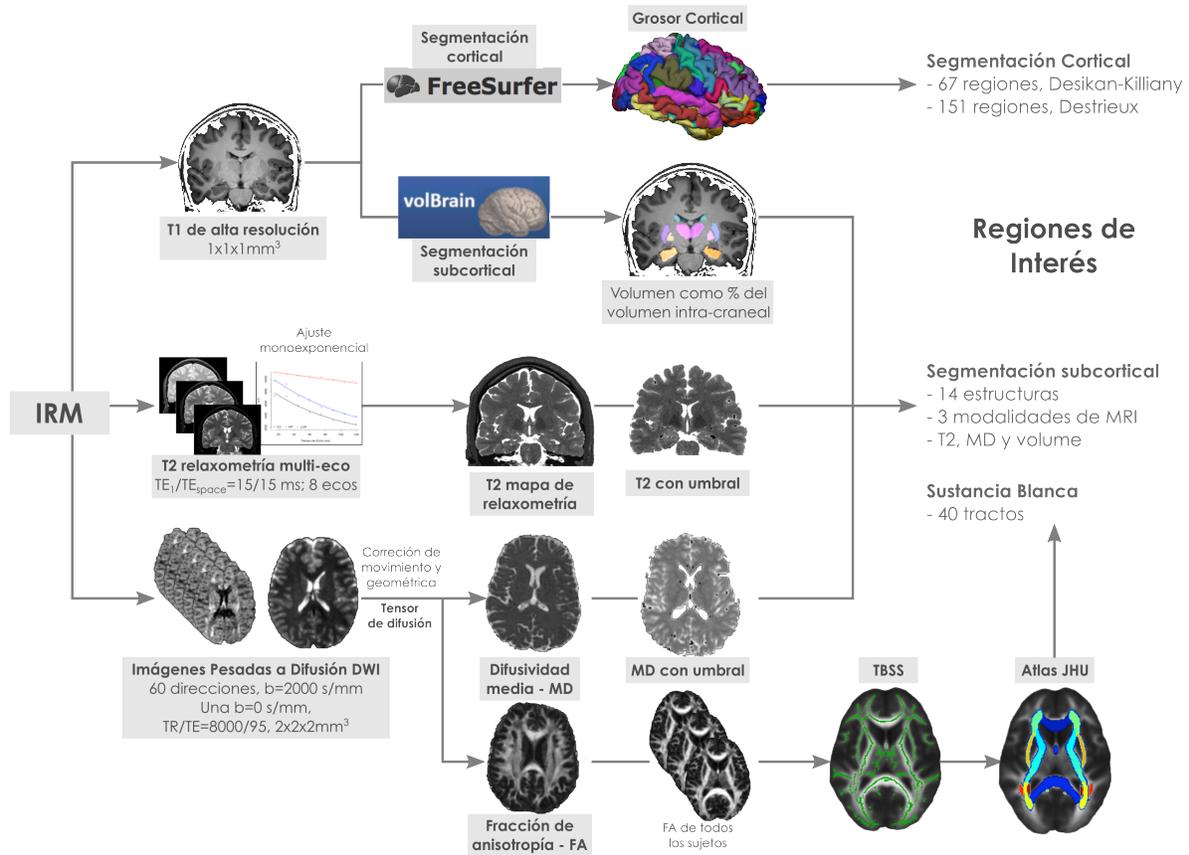


Figura 3.1: Diagrama en el que se observan los pasos para obtener diversas regiones de interés y volúmenes a partir de la T1, un mapa cuantitativo derivado de la relaxometría T2 y los mapas de métricas derivadas del tensor de difusión de las imágenes DWI. De estas últimas también se realizó el análisis de TBSS.

d) *Parametrización del conectoma estructural.* Usando FreeSurfer v5.3.0 (Dale et al., 1999), MRtrix 3.0 (Tournier et al., 2019) y FSL 5.0.6 (Jenkinson et al., 2012), se calcularon matrices de conectividad estructural individuales basadas en el DWI corregido y usando SIFT (Smith et al., 2013) con modelos de tractografía anatómicamente restringida (ACT, Smith et al., 2012). El filtrado de tractogramas informado por deconvolución esférica (SIFT) se utilizó para resolver las cuestiones de cuantificación de la conectividad estructural derivada de reconstrucciones de DWI. SIFT permite reducir los sesgos en las medidas cuantitativas de conectividad estructural que se derivan de la generación de *streamlines* a través de un filtrado selectivo restringido a la anatomía de la sustancia blanca, de manera que mejore el ajuste entre la reconstrucción de los *streamlines* con la anatomía subyacente. Este filtrado está guiado por los resultados de la deconvolución esférica de la señal de difusión DWI.

Se utilizó el atlas cortical y subcortical de un total de 162 nodos (Regiones de interés). La tractografía de todo el cerebro se calculó por primera vez usando ACT con 20 millones de *streamlines* sembradas en la interfaz de la sustancia gris-blanca, con un ángulo de desviación

máximo de 22.5° , una longitud máxima de 250 mm y una longitud mínima de 10 mm. Estos tractogramas fueron filtrados con SIFT de 20 a 2 millones de *streamlines*. El peso de la conexión entre nodos (N_{SIFT}) se definió como el conteo de *streamlines* después de SIFT (Smith et al., 2015a; Yeh et al., 2016), esta medida sirvió para determina el peso de la conexión entre dos ROI (Figura 3.2). Este procedimiento ha demostrado una alta reproducibilidad en las medidas topológicas de red de conectomas estructurales (Roine et al., 2019).

Generación del Conectoma

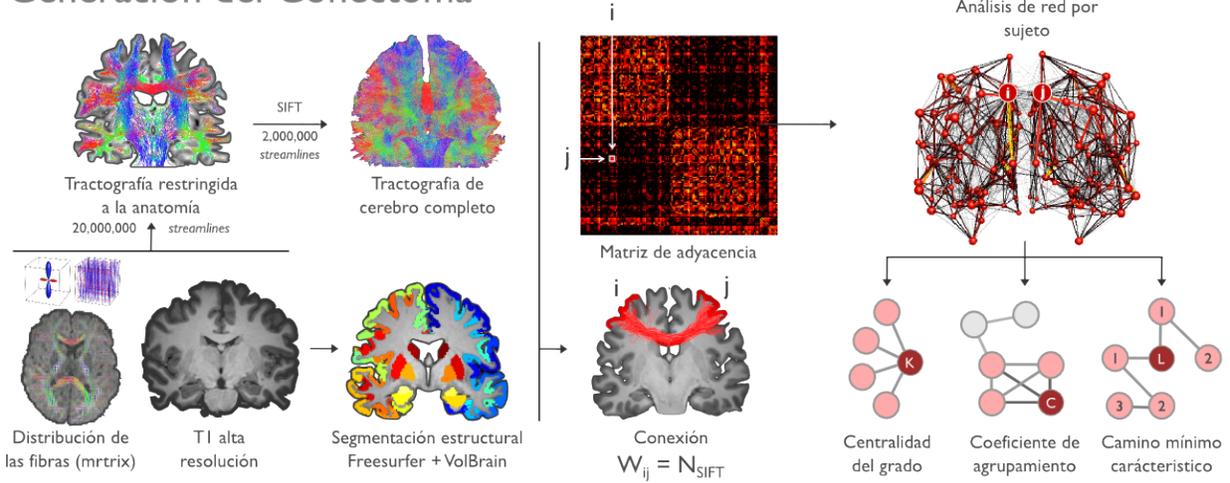


Figura 3.2: Diagrama de los pasos utilizados para generar el conectoma estructural.

Procesamiento T2

Se ajustó un único modelo de decaimiento exponencial a las imágenes T2 de eco múltiple para cada vóxel con el fin de obtener los tiempos de relajación T2 utilizando el software disponible en el escáner de IRM Philips Achieva 3.0 T. Para minimizar el promedio de volumen parcial de vóxeles en el límite entre el tejido y el líquido cefalorraquídeo (LCR), y con la suposición de que T2 de LCR es considerablemente más largo que el parénquima, a los mapas T2 individuales se les aplicó un umbral usando un valor definido como la media más dos desviaciones de todos los vóxeles que tengan un $T2 < 2$ segundos.

IRM cuantitativas

Los volúmenes de T1 se registraron de forma no lineal en los correspondientes mapas cuantitativos de de relaxometría T2, FA y MD para cada sujeto. Dicho procedimiento permitió llevar las diferentes segmentaciones anatómicas a los volúmenes cuantitativos y por lo tanto obtener medidas de cada una de las regiones corticales, subcorticales y de sustancia blanca.

Análisis Estadísticos

Análisis cuantitativo de la esclerosis hipocampal

Las variables de volumen, T2 y espectroscopía de NAA/Cr de los hipocampos izquierdo y derecho de los pacientes se ajustaron a puntajes-z basados en los controles. Un valor mayor que 2 desviaciones estándar de los controles se consideró anormal. Se calculó un índice de asimetría de volumen (vol.Asim) y de T2 (T2.Asim).

$$Asimetria = \frac{izquierdo - derecho}{izquierdo + derecho} \quad (3.1)$$

Para determinar el índice de daño hipocampal (Ind.H) se sumaron los puntajes-Z de cada una de las variables para cada hipocampo y se obtuvo un puntaje global de daño (T2, T2.Asim, Volumen, Vol.asim y espectroscopía). El nivel de fiabilidad de este índice de daño hipocampal se determinó con el alfa de Cronbach (α).

Diferencias entre grupos

Para probar las diferencias entre los grupos en las variables clínicas y psicométricas, se realizaron pruebas ANOVA seguido de una corrección Tukey post-hoc. Se utilizaron análisis de TBSS para comparar los valores de FA entre cada grupo, para evaluar las diferencias a nivel vóxel por medio de pruebas-T de Student corregidas por múltiples comparaciones con el algoritmo de *threshold free cluster enhancement* (TFCE) basado en permutaciones (Winkler et al., 2014). Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson (r) para evaluar las relaciones entre las puntuaciones de las pruebas cognitivas y la FA derivadas de los 38 ROI de sustancia blanca definidas con el (atlas JHU). Las correlaciones con valor de r entre -0,5 y 0,5 fueron descartadas de la visualización. Para evaluar el peso de la modulación del factor grupo entre las correlaciones del rendimiento cognitivo y los valores de FA, se utilizó un análisis de covarianza corregido para múltiples pruebas con Bonferroni (MANOVA, $p_{corr} = p_{valor} \div (38_{JHU \text{ ROI}} \times 10_{pruebas \text{ psicometricas}})$).

Análisis cualitativo de las correlaciones estructurales

Se calcularon matrices de correlaciones estructurales entre las ROIs corticales, subcorticales y de sustancia blanca obtenidas de las segmentaciones de Volbrain, Desikian Killiani y JHU. Las matrices de adyacencia se calcularon con la correlación de Spearman entre dos regiones con $p < 0.05$ y un ajuste de tasa de falsos positivos. (Figura 3.3)

Matriz de correlaciones estructurales

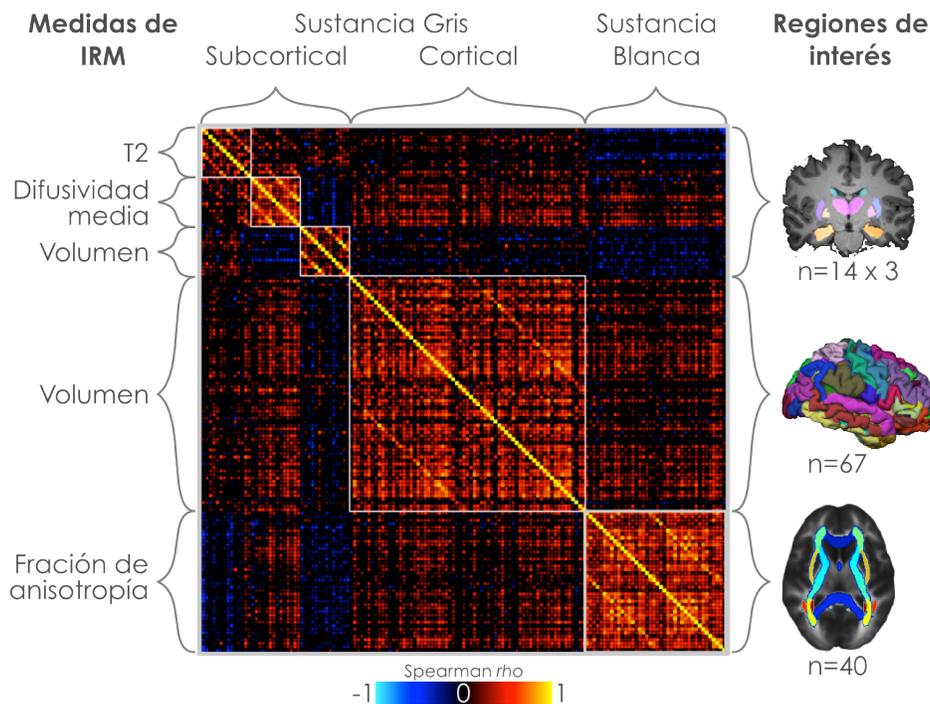


Figura 3.3: Matriz de correlaciones estructurales. Del lado izquierdo se observa en orden las diferentes medidas de IRM que se utilizaron por cada ROI (T2, difusividad media, fracción de anisotropía y volumen). Las ROI corresponden a áreas subcorticales obtenidas con Volbrain (n=14 áreas x 3 medidas T2, MD y volumen), corticales obtenidas del atlas Desikian-Killiani (n=67) y del atlas JHU de sustancia blanca (n=40).

Clasificación de Perfiles Cognitivos

Se realizó un análisis de agrupamiento de los perfiles cognitivos utilizando las puntuaciones Z basadas en los controles de todos los índices neuropsicológicos. La clasificación se realizó utilizando el método jerárquico de Ward con las diferencias en las distancia Euclidiana solamente de los pacientes ELT. Se seleccionaron tres particiones como en trabajos previos (Hermann et al., 2007). Los perfiles cognitivos obtenidos se compararon con el fin de revelar si cualquier característica clínica particular determina la pertenencia de un grupo, y las z-puntuaciones de la sustancia blanca estructuras fueron evaluadas por el grupo.

Clasificación Robusta de Perfiles Cognitivos

Se ha sugerido la elaboración de perfiles cognitivos para captar la heterogeneidad de la ELT (Dabbs et al., 2009; Hermann et al., 2007; Reyes et al., 2019). Se realizó una clasificación basada en las puntuaciones cognitivas de los pacientes con ELT, en la cual se caracterizaron

fenotipos cognitivos robustos mediante un análisis no supervisado y apoyados por bootstraps para identificar los grupos de máxima estabilidad (Figura 1-B; Bellec et al., 2010). En resumen, tomamos el conjunto de datos de las puntuaciones cognitivas y la lateralización del ELT como una matriz de entrada numérica Y . Luego se aplicó a Y un bootstrap con reemplazos y obtuvimos un nuevo conjunto de muestras de la matriz Y , con cada iteración definida como Y_{boot} . A continuación, aplicamos la agrupación aglomerativa jerárquica de Ward-D2 a cada Y_{boot} , y el número óptimo de clusters (k) se determinó a partir de 30 puntuaciones de agrupamiento (Charrad et al., 2012). El siguiente paso consistió en la generación de la matriz de adyacencia de la mejor partición (Y), donde $Y_{ij} = 1$ si los participantes i y j pertenecen a la misma partición y 0 en caso contrario. Después de 10,000 bootstraps, la estabilidad del agrupamiento se cuantificó como una matriz S , donde cada par de sujetos (ij) representa la probabilidad de pertenecer al mismo grupo. Para obtener grupos estables, se aplicó la agrupación de conglomeración jerárquica (HAC) a S utilizando la k con mayor probabilidad de distribución de todas las particiones obtenidas a partir de todos los bootstraps. La agrupación basada en Bootstrap convergió en una solución de 3 subtipos en nuestra cohorte ELT (Figura 3.4).

Análisis de las diferencias entre clases

Los datos de las características, incluidos los volúmenes hipocampal y subcortical, así como el grosor cortical, se clasificaron en z-score basados en los controles y se clasificaron en ipsilateral/contralateral en relación con el foco de las convulsiones (Bernhardt et al., 2016).

- Las variables clínicas se compararon entre clases utilizando la prueba ANOVA seguida de la corrección post-hoc de Tukey para comparaciones múltiples.
- El grosor cortical y los volúmenes subcorticales se compararon con los controles, y se corrigieron con el grosor cortical medio para cada sujeto. El análisis basado en la superficie se realizó utilizando SurfStat (Worsley et al. 2009, disponible en <http://mica-mni.github.io/surfstat>). El tamaño del efecto del grosor cortical (D de Cohen) se calculó para cada clase y se comparó con los controles a nivel de vértice. Las comparaciones estadísticas de vértices se realizaron utilizando pruebas t, y se corrigieron para múltiples comparaciones con la tasa de falsos descubrimientos (FDR) utilizando el procedimiento de Benjamini-Hochberg en $q < 0,025$ (Benjamini and Hochberg, 1995).
- Topología de Red. Cada parámetro nodal (k , C , L) se clasificó en ipsilateral/contralateral en relación con la lateralización hemisférica del ELT y se comparó con los controles de cada Clase y se representó como tamaño del efecto (D de Cohen). Para la comparación estadística, se realizó una prueba t de nivel de nodos (ROI) para cada clase de ELT

Clasificación robusta basada en bootstrap

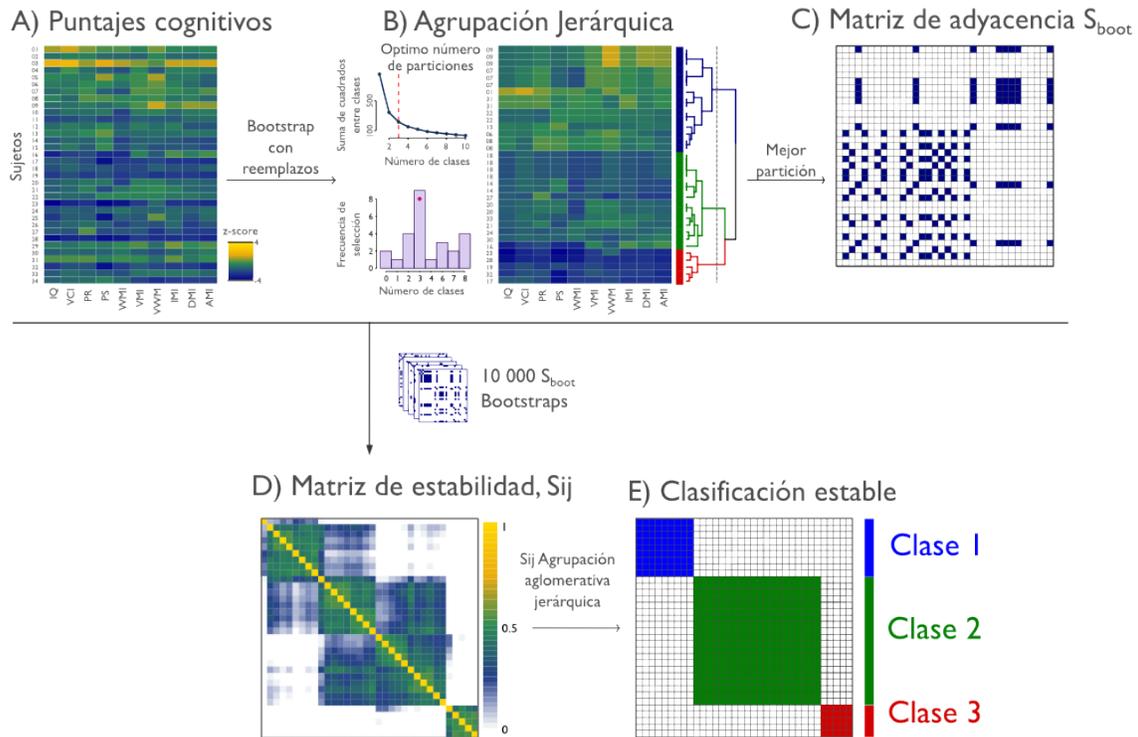


Figura 3.4: Clusterización no supervisada. **A)** Las características cognitivas como las puntuaciones z con respecto a los controles se muestran para cada paciente (filas). **B)** Ejemplo de un bootstrap con reemplazamientos y su posterior agrupamiento jerárquico con una selección del número óptimo de clusters. **C)** Matriz de adyacencia de la partición óptima para cada bootstrap S_{boot} . **D)** La matriz de estabilidad final S_{ij} que representa el porcentaje de veces que un sujeto S_i fue clasificado de manera similar al sujeto S_j . **E)** La agrupación aglomerativa jerárquica se realiza sobre la matriz de S_{ij} , la agrupación converge en una solución de tres subtipos en nuestro cohorte.

en comparación con los controles. Las diferencias en los parámetros de la red nodal se corrigieron para comparaciones múltiples con una tasa de falsos descubrimientos de dos colas de $q=0,05$.

Medidas de red complejas

Las matrices de conectividad obtenidas del conectoma estructural se analizaron utilizando análisis de redes complejas (Rubinov and Sporns, 2010), nos centramos en la centralidad del grado, la longitud del trayecto y el coeficiente de agrupamiento, medidas que nos informan sobre las conexiones totales, la segregación y la integración de las redes cerebrales respectivamente (Figura 3.5). La centralidad del grado (k) se calculó como la suma total de los bordes (j) conectados a un nodo i .

$$k_i = \sum_{j \in N} a_{ij} \quad (3.2)$$

Como medida de segregación, utilizamos el coeficiente de agrupación (C) del nodo i , que proporciona información sobre el nivel de conexiones locales en una red y viene dado por la relación entre el número de conexiones entre los vecinos directos.

$$C_i = \frac{1}{n} \sum_{j \in N} \frac{2t_i}{k_i(k_i - 1)} \quad (3.3)$$

El camino mínimo característico (L) se puede interpretar como una medida de integración de una red. La L del nodo i proporciona información sobre cómo está conectado a todos los demás nodos de la red y viene dada por la distancia d_{ij} entre el nodo i y todos los demás nodos j de la red. La distancia d_{ij} puede definirse como el número de conexiones que deben cruzarse para viajar del nodo i al nodo j en el gráfico. Se utilizó el algoritmo Dijkstra (Dijkstra, 1959) implementado en el paquete de `igraph` en R, para calcular la matriz de distancia inversa y se sustituyeron las longitudes de trayecto infinitas por la longitud finita máxima (Fornito et al., 2010). La longitud del trayecto de la característica de un nodo i dado se define de la siguiente manera:

$$L_i = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} d_{ij}^{-1}}{n - 1} \quad (3.4)$$

Para evaluar la estabilidad de los parámetros de la red se calculó un umbral proporcional para cada matriz de conectividad estructural, manteniendo la proporción de las ponderaciones más fuertes. Todos los demás pesos y la diagonal principal fueron ajustados a 0. Los parámetros (k , C , L) se calcularon para los umbrales desde 0.1 a 0.9, a través de este análisis se determinó que el umbral de convergencia en que las métricas de topología de red presentan estabilidad es arriba de una densidad de 60%.

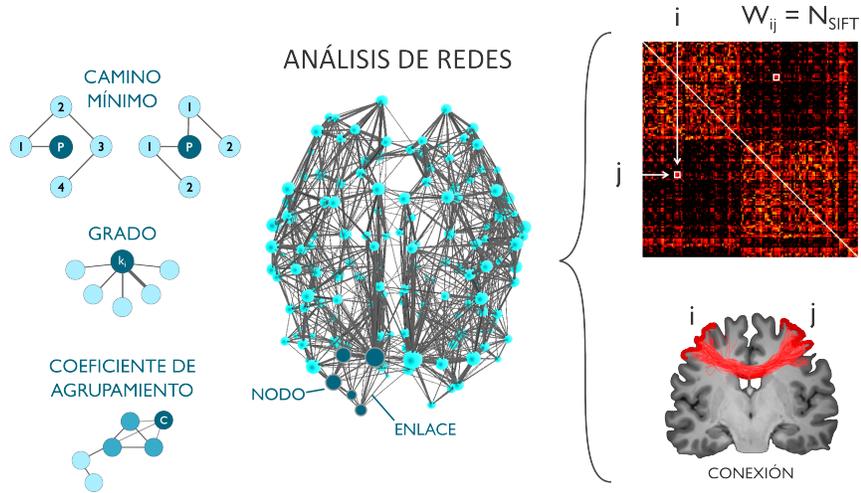


Figura 3.5: Medidas topológicas de red estructural que fueron calculadas a partir de las matrices de conectividad estructural obtenidas por deconvolución esféricas y el conteo de SIFT

Además, todos los parámetros de cada nodo (k , C , L) se compararon con los controles para cada Clase y se representaron como tamaño del efecto (D de Cohen). Para la comparación estadística, se realizó una prueba de T de nivel de nodo (ROI) para cada clase de ELT en comparación con los controles. Las diferencias significativas de los parámetros de una red nodal se corrigieron para realizar múltiples comparaciones con una tasa de falsos descubrimientos ajustada y un valor alfa del 2.5%. El efecto de rich-club ponderado se determinó utilizando el grado nodal para caracterizar la organización de la red a gran escala y los nodos más prominentes para cada tema. La organización del rich-club representa el nivel de conectividad entre los principales centros del cerebro y se calculó utilizando el algoritmo de Opsahl implementado en R (Opsahl et al., 2008).

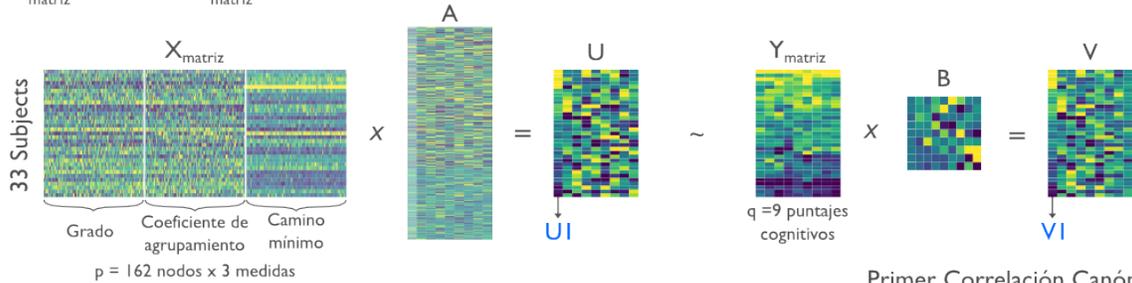
Análisis de correlación canónica regularizada

El análisis de correlación canónica (ACC) evaluó las asociaciones multivariadas entre las puntuaciones cognitivas y las medidas estructurales (Figura 3.6-Superior). El ACC se empleó recientemente en una cohorte de adultos sanos para identificar asociaciones entre las medidas de conectividad basadas en la neuroimagen, por un lado, y las medidas de estilo de vida, demográficas y psicométricas, por otro (Smith et al., 2015b). Se construyó un primer ACC para evaluar las asociaciones entre las medidas morfológicas (es decir, medidas de espesor volumétrico y cortical) y las puntuaciones cognitivas. Un segundo modelo de ACC evaluó las asociaciones entre los parámetros derivados de la topología de red (grado, coeficiente de agrupamiento y camino mínimo característico) de todas las regiones cerebrales, concatenados en un vector en una fila por sujeto, resultando en la matriz X ($n \times p$, sujetos \times medidas de red). Entre los parámetros cognitivos, se excluyó el IQ por su alta correlación con todas las puntuaciones restantes, dando como resultado una matriz Y ($n \times q$, sujetos \times medidas cognitivas). El objetivo principal de la CCA es estimar las variables canónicas (U y V) que maximizan la correlación entre X e Y . Las variables canónicas resultantes se numeran (U_1 - U_n , V_1 - V_n), siendo la primera la que explica la mayor proporción de la variabilidad. Además, se calcularon las cargas canónicas para cada variable de los conjuntos originales (X e Y); las cuales representan la correlación lineal entre una variable original y una variable canónica (por ejemplo, U_1). Como el número de sujetos era mucho menor que el número de variables en ambos conjuntos de datos, $n < \max(p, q)$, incluimos dos parámetros de regularización (λ_1 y λ_2), estimados a través de la validación cruzada con búsqueda recursiva sobre una cuadrícula de 0 a 1 (Figura 3.6-Inferior). Estos parámetros se emplearon para reducir el sobre-ajuste debido a la gran cantidad de variables (González et al., 2008). Para evaluar los intervalos de confianza y la importancia de las correlaciones canónicas y las cargas canónicas, después de calcular los parámetros de regularización apropiados, el modelo rCCA fue permutado y recalculado 10,000 veces. Además del modelo principal de ELT rCCA, se evaluaron modelos adicionales: uno que incluía sólo controles, otro que controlaba la matriz X e Y para el volumen del hipocampo y el espesor cortical medio, y otro que incluía características clínicas en la matriz X para la ELT. Este último se realizó con el fin de revelar las posibles contribuciones clínicas adicionales a los parámetros estructurales en la definición del perfil cognitivo. Finalmente, estimamos un modelo con los volúmenes de las estructuras corticales y subcorticales en X y un modelo completo que incluía parámetros de red, características clínicas y volúmenes.

Análisis de correlaciones canónicas (CCA)

CCA clásico

$$X_{\text{matriz}} \times A = U \sim Y_{\text{matriz}} \times B = V$$



CCA con parámetros regularización (rCCA; λ_1, λ_2)

Validación cruzada para determinar los parámetros de regularización (λ_1, λ_2)

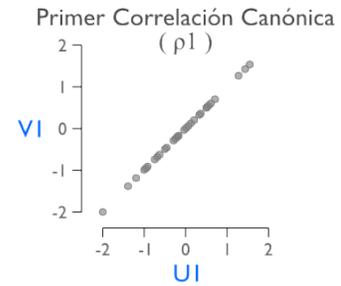
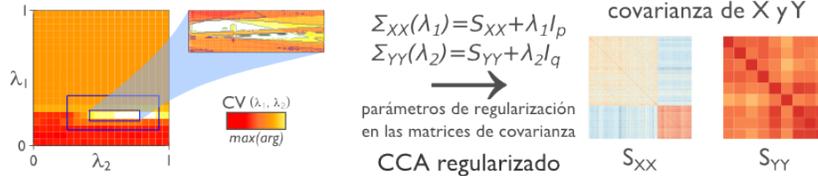


Figura 3.6: Análisis multivariado: Correlaciones canónicas. **Panel superior.** Diagrama del análisis de las correlaciones canónicas regularizadas. Para cada sujeto las mediciones de topología de red asociadas a una región del cerebro se concatenaron en un vector de una sola fila con 486 variables (p) de la matriz X . De manera similar, las puntuaciones cognitivas se combinaron en una matriz Y cuyo número de columnas es $q = 9$. Estos dos conjuntos de variables se utilizaron para el rCCA, que estima las matrices A y B , lo que maximiza la correlación entre la relación lineal de cada vector de columna de la V y la U . Las variables resultantes, $U1$ y $V1$, son la primer variable canónica y su correlación se denomina primer correlación canónica ρ_1 . Las columnas de A describen hasta qué punto esa variable canónica está relacionada con un parámetro de red de una región cerebral específica, y las columnas de B describen hasta qué punto esa variable canónica está presente en una puntuación cognitiva concreta. Las cargas canónicas, miden la correlación lineal entre una variable original de X_j o Y_j y la variable canónica seleccionada. **Panel inferior.** Los parámetros de regularización (λ_1, λ_2 para X e Y) se aplican a las matrices de covarianza (S_{XX}, S_{YY}). Se realiza un procedimiento de validación cruzada para establecer los parámetros de regularización óptimos por medio de una búsqueda recursiva sobre una cuadrícula de 0 a 1. La región de búsqueda encerrada en el cuadrado azul se ve ampliada a la derecha y representa el área de búsqueda recursiva para los parámetros óptimos.

Disponibilidad de datos y código

Todos los datos recopilados para este estudio, incluidas las bases de datos, la resonancia magnética y el código para el análisis estadístico, estarán públicamente disponibles en repositorios de acceso libre como OSF y github. El material complementario y los scripts estarán disponibles en el repositorio de datos <http://www.github.com/rcruces>.

Se compartirán más datos cuando lo soliciten otros investigadores con el fin de replicar procedimientos y resultados. Todos los análisis estadísticos se realizaron con R (versión 3.4.1 <https://www.r-project.org/>) Para más detalles sobre el procesamiento, consulte el repositorio de gitHub correspondiente en [gitHub/rcruces](https://github.com/rcruces).

Sección 4

Resultados



Base de Datos

El primer resultado del proyecto fue el desarrollo de una base de datos de pacientes con ELT y controles que será de acceso libre, lo cual la hace única hasta ahora en México. Se planea que en los próximos años la base de datos sea de uso público y acceso libre, para ese fin se realizó una organización de los datos de IRM con el formato BIDS (Brain Imaging Data Structure) propuesto por Gorgolewski et al., 2016. BIDS surge como una estándar para describir y organizar los datos recolectados los experimentos de neuroimagen.

En nuestra muestra, en la parte transversal se analizaron un total de 79 sujetos, 43 pacientes y 36 sujetos sanos. Se realizaron 62 baterías completas de neuropsicología y se excluyeron 6 sujetos por comorbilidades u otras razones posterior a la adquisición, de los cuales 5 contaban con pruebas neuropsicologicas. En la fase transversal quedaron un total de 57 sujetos con sus datos completos (todas las secuencias de IRM, el cuestionario neuropsicologico WAIS y WMS, y el cuestionario clínico completo). En la fase longitudinal se volvieron a re-contactar a un total de 19 sujetos con todos sus datos (uno excluido, Figura 4.1).

Los datos adquiridos para este proyecto han permitido el desarrollo de de dos artículos publicados (Rodríguez-Cruces et al., 2018; Whelan et al., 2018), cuatro más en preparación (Análisis multivariable, artículo de datos transversal, ENIGMA-DWI y fMRI-Sternberg) y al menos dos proyectos por completar (análisis de datos longitudinal y análisis transversal de IRM de resting state, Figura 4.2, Tabla 4.1). De igual forma, esta base de datos (UNAM-TLE) nos permitió participar en el consorcio internacional ENIGMA-Epilepsy (*Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis*), el cual busca estudiar las alteraciones de la anatomía cerebral producidas por la epilepsia a través de un meta-análisis estandarizado.

La generación de la base de datos es un resultado del trabajo de esta tesis, sin embargo los análisis representativos de esta tesis son solamente parte de dos proyectos *análisis multivariado transversal* y *Rodríguez-Cruces et al., 2018*.

Proyecto	Sujetos Incluidos
<i>ENIGMA</i>	57
<i>ELT-Longitudinal §</i>	33
<i>Análisis multivariado transversal *</i>	58
<i>Rodríguez-Cruces et al. 2018 *</i>	64
<i>fMRI de tarea Sternberg</i>	58
<i>fMRI estado de reposo</i>	58
Total de sujetos únicos	77

Tabla 4.1: Sujetos incluidos por proyecto. Los asteriscos * indican los datos representados en esta tesis, y el símbolo § representa los datos utilizados para la Figura 4.26

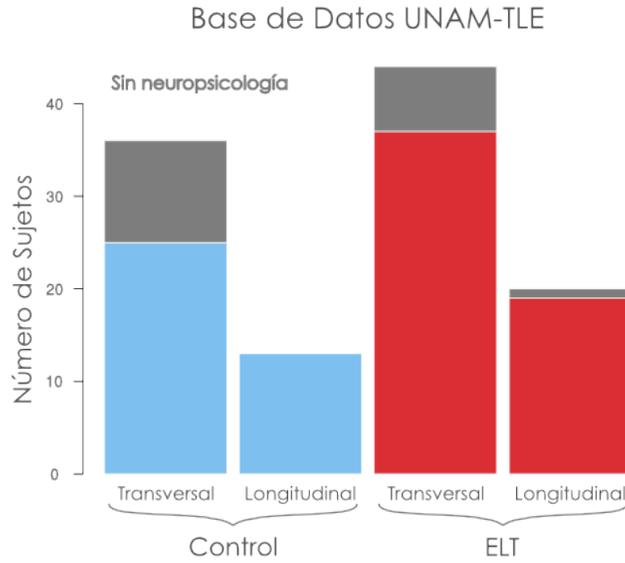


Figura 4.1: Distribución total de los sujetos en la base de datos UNAM-TLE.

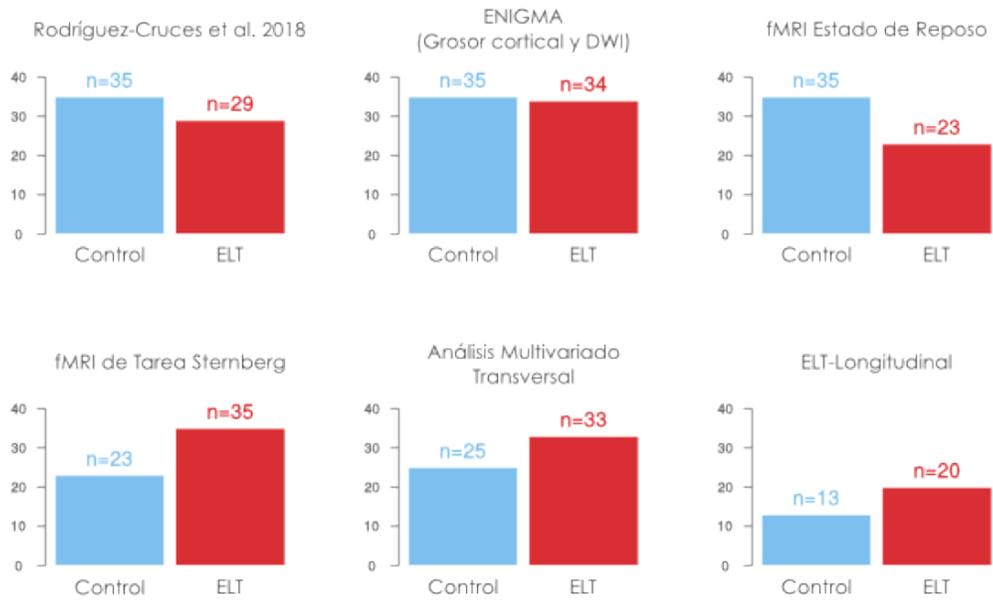


Figura 4.2: Gráficas de barra en la que se muestra la distribución de pacientes y controles por proyecto derivado de la base de datos, hasta el momento de la escritura de esta tesis. El eje la Y representa el *número de sujetos* para cada gráfica.

Análisis Cuantitativo de la Esclerosis Hipocampal

Este análisis se realizó con el objetivo de determinar de manera cuantitativa la esclerosis hipocampal con IRM. Se emplearon las medidas de volumen (Vol), el tiempo de relajación T2 (T2) y la espectroscopia, de cada hipocampo en puntajes-z respecto a los controles. El α de Cronbach fue de 0.75 y 0.7 para el hipocampo Izquierdo y derecho respectivamente en los pacientes con ELT mientras que en los controles fue de 0.22 y 0.20 (Tabla 4.2). Este resultado indica que la fiabilidad del índice de daño es muy alta cuando se realiza en población con la enfermedad pero no es sensible en sujetos sanos. De igual forma se observó que la espectroscopia es la medida que menos influye en el índice y sus valores no correlacionan con las medidas estructurales derivadas de la IRM (T2, asimetría y volumen), probablemente debido a su alta variabilidad.

Indice de daño hipocampal: α de Cronbach

Grupo	Hipocampo Izquierdo	Hipocampo Derecho
Controles	0.22	0.20
Pacientes	0.75	0.77

Tabla 4.2: Valores del α de Cronbach para cada grupo e hipocampo

El análisis cuantitativo con IRM 3T permitió establecer un índice para determinar esclerosis hipocampal en 58% de los pacientes con ELT en nuestra muestra, utilizando las variables que propusimos. Si bien, también se observó que la asimetría del volumen hipocampal es la variable que más aporta a la clasificación de EH, la relaxometría T2 facilita la clasificación en casos complicados, y en conjunto con los datos clínicos y electrofisiológicos permiten mayor certeza diagnóstica. De igual manera, la obtención de un índice numérico relacionado a la integridad del hipocampo, permite dar seguimiento a cada paciente para valoraciones longitudinales. Asimismo, podemos concluir que la volumetría hipocampal y los mapas cuantitativos T2 son herramientas fáciles de adquirir y procesar que proveen valiosa información coadyuvante al diagnóstico de la ELT.

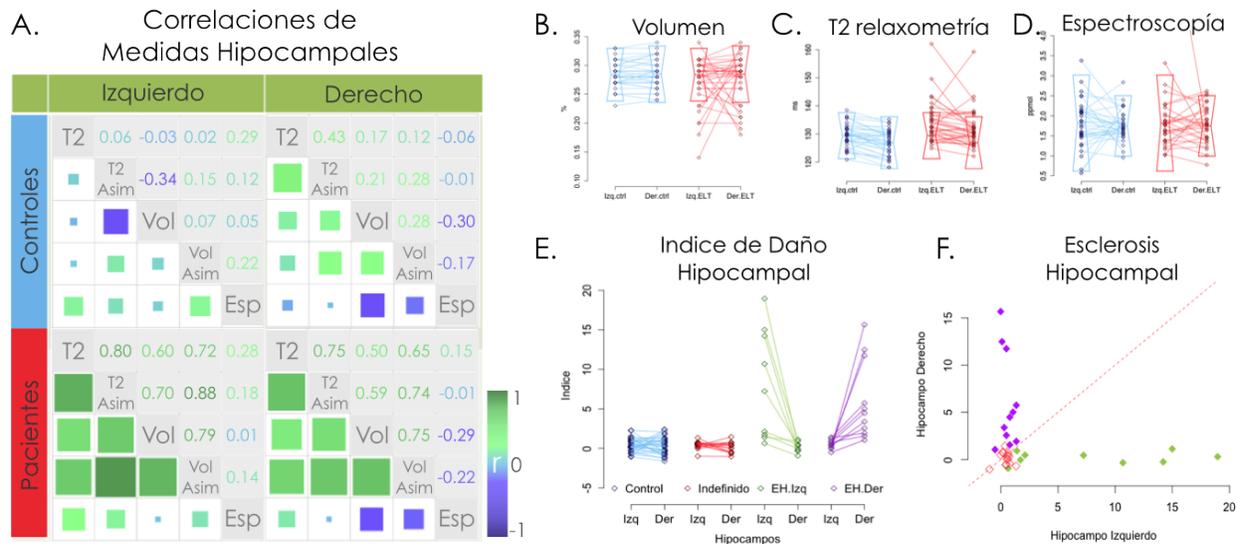


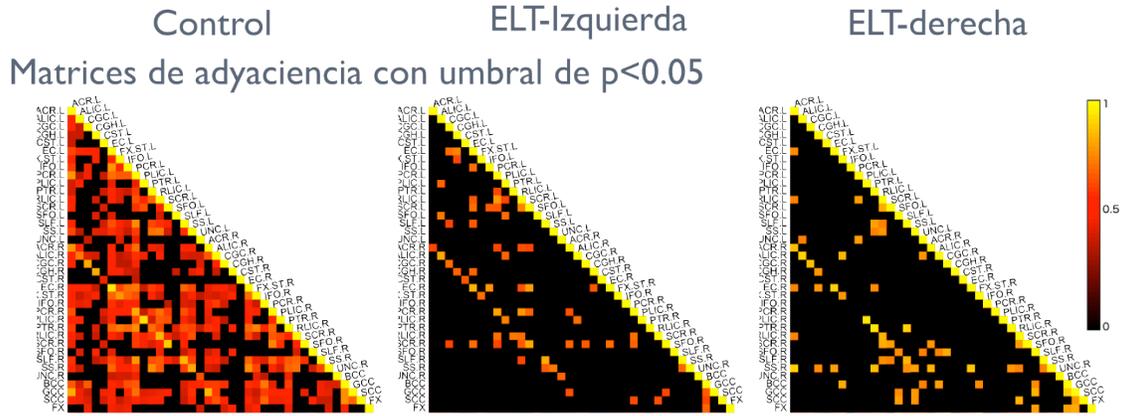
Figura 4.3: **A.** Matrices de correlación entre las variables utilizadas para generar el índice de daño. Se observan fuertes correlaciones en las variables del hipocampo izquierdo y derecho de los pacientes mientras que en los controles no sucede así. **B-D.** Graficas de las diferentes medidas estructurales de los hipocampos para los controles (azul) y los pacientes con ELT (rojo), los sujetos están unidos por una línea, mayor pendiente significa mayor asimetría en las medidas. **E.** Valor del índice de daño de cada hipocampo clasificado por grupo. El paciente bilateral no se encuentra graficado. **F.** Clasificación de pacientes en esclerosis hipocampal izquierda (rombo verde), derecha con rombo morado e indefinidos con un rombo con línea rojo.

Análisis cualitativo de matrices de correlación estructural de MRI multimodal

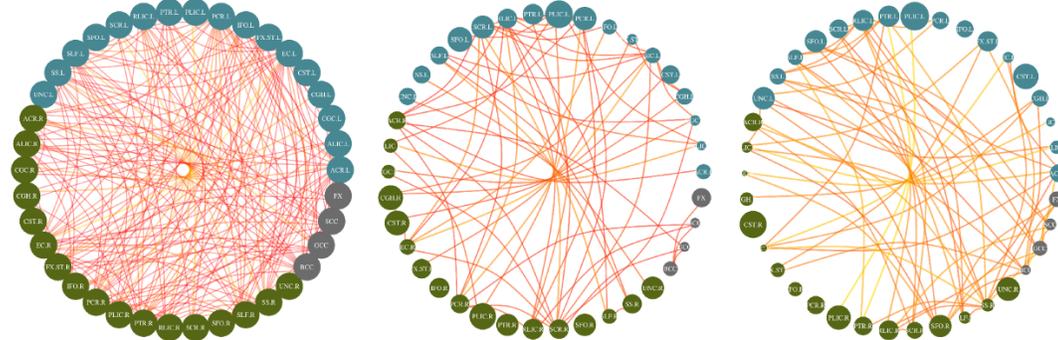
Análisis de FA en Regiones de Interés

Se realizó un análisis de la FA de las regiones de interés (ROI) del atlas JHU de sustancia blanca para obtener 43 diferentes ROI, las cuales se les correlacionó entre ellas y posteriormente se calculó el grado ordenado de todos los nodos. Este análisis meramente cualitativo solo se hizo para los controles, ELT-izquierda y ELT-derecha. Las matrices obtenidas fueron umbralizadas de acuerdo al p -valor < 0.05 de la correlación, lo cual solamente dejó las correlaciones más fuertes para cada grupo. El valor del grado se obtuvo a partir de una matriz binaria donde se dio el valor de 1 si había conexión y de 0 en el caso contrario (Figura 4.4). Se puede observar en este panel como hay una pérdida de las correlaciones significativas estructurales de la FA tanto en los pacientes con ELT izquierda como derecha, a diferencia de los controles. Lo cual indica que existe una pérdida de las relaciones estructurales entre tractos de sustancia blanca que normalmente se pueden observar en los controles, y es un reflejo de la desorganización estructural subyacente que se presenta en la ELT.

Se realizó un análisis similar con las matrices de correlación de las regiones de interés de sustancia blanca pero para los subgrupos de EMT-derecha, EMT-izquierda y ELT-izquierda no lesional. De manera similar al análisis anterior, esta metodología solo representa una aproximación cualitativa para evaluar las relaciones estructurales intra-grupo. Se observaron cambios en los patrones de relaciones en todos los grupos con ELT, incluso en el de ELT-izquierda no lesional. Este resultado parece indicar que a pesar de que en la epilepsia no se se presentes cambios notorios a simple vista o con medidas cuantitativas para los hipocampos con esclerosis, existen cambios que probablemente reflejen una reorganización cerebral debido a la evolución de la enfermedad (Figura 4.5).



Grafo circular de las matrices de adyacencia



Centralidad de grado ordenado de mayor a menor

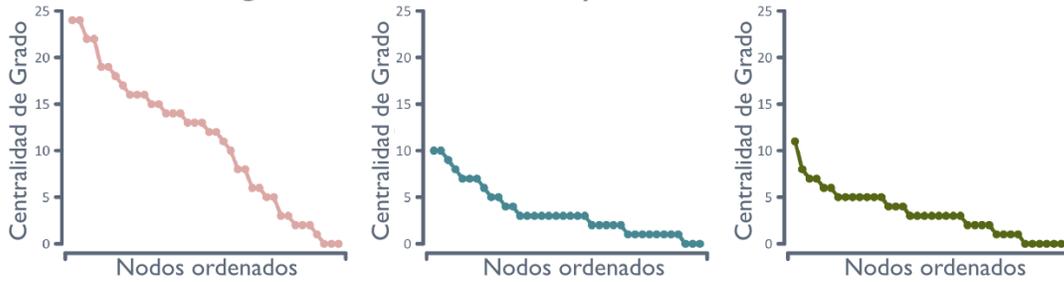


Figura 4.4: Matrices de Correlación entre las ROI de los tractos de sustancia blanca (FA), muestran alteraciones en la organización de red estructural. **Panel superior.** Visualización de las matrices de adyacencia para cada grupo de aquellas correlaciones que fueron significativas ($p < 0.05$). **Panel medio.** Representación de grafo circular de las matrices de adyacencia, cada nodo es una región de sustancia blanca, el tamaño es el grado y el color gris representa las estructuras mediales el azul las izquierdas y el verde las derechas. **Panel inferior.** La centralidad del grado de los nodos muestra una clara disminución en la correlación estructural, en otras palabras menos nodos con grado alto que representan homogeneidad estructural.

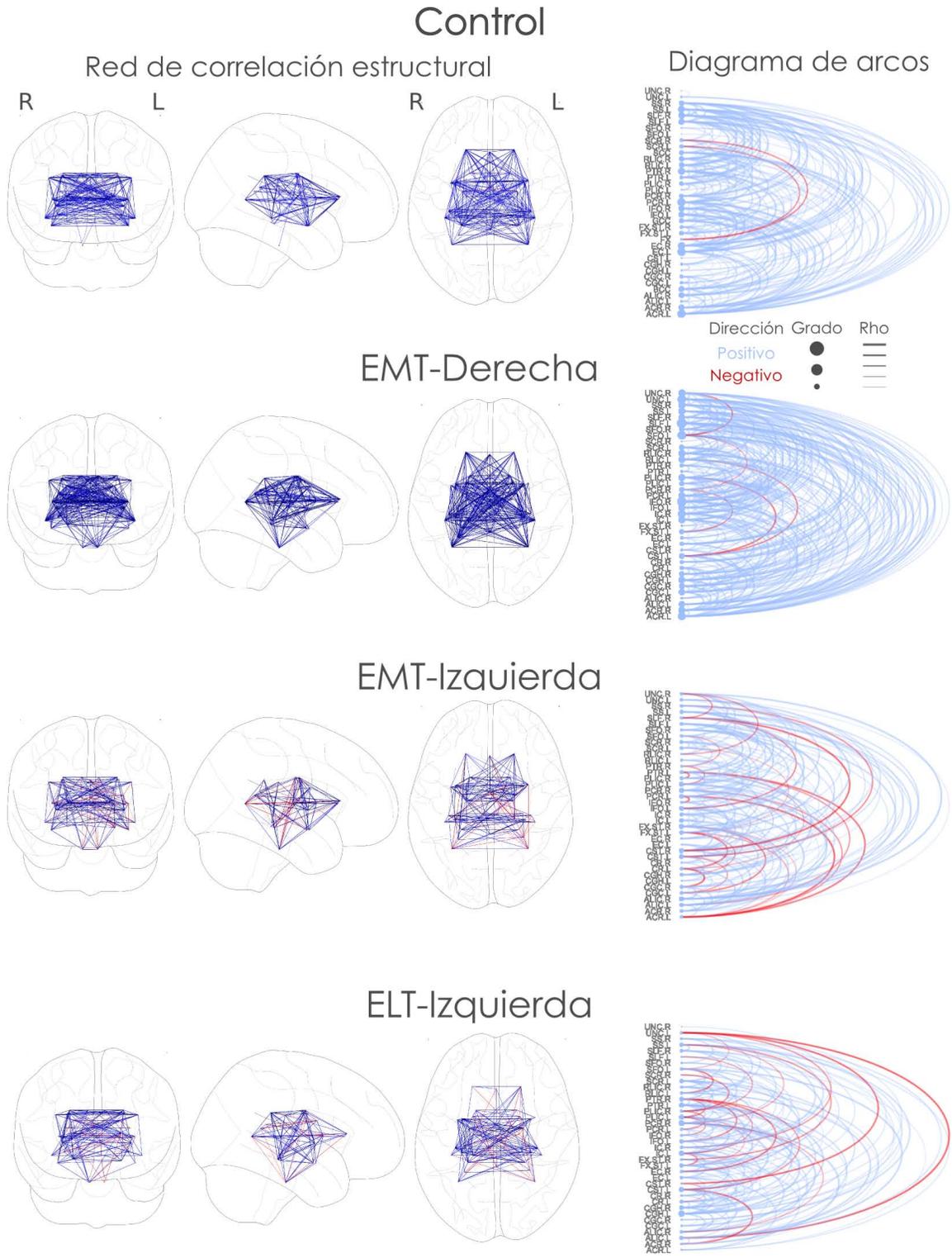


Figura 4.5: En la columna de la izquierda están las representaciones de los grafos sobre un cerebro transparente donde cada línea es el valor de correlación, rojo es negativo y azul positivo. En la columna de la derecha se observa un diagrama de arcos con las mismas correlaciones pero en disposición vertical con los nombres de las ROI.

Prueba de identidad con una transformación de procesos estocásticos

Nuestro objetivo fue evaluar de manera cuantitativa las estructuras cerebrales por medio de las ROI seleccionadas y estimar la relación entre ellas por medio de una matriz de correlaciones, para posteriormente caracterizar las diferencias de los pacientes respecto a sujetos sanos.

Incluimos 12 pacientes con ELT derecha, 18 pacientes con ELT izquierda y 35 sujetos sanos. Se construyeron matrices de correlaciones estructural por grupo a partir de las medidas corticales (grosor), subcorticales (T2, ADC, Volumen) y de sustancia blanca (FA) de las ROIs. Se calculó la correlación por grupo (Control, ELT-derecha, ELT-Izquierda) utilizando la rho de Spearman y realizó la transformación z de Fischer con el fin de estabilizar las varianzas de las correlaciones.

Implementamos un nuevo método estadístico para evaluar las diferencias entre las matrices de correlaciones a partir de una prueba de identidad basada en un proceso de movimiento browniano (estocástico o aleatorio) descrita por Pouzat et al., 2015. Dicho proceso de identidad es altamente sensible para detectar diferencias de distribución normal. El método del proceso de movimiento browniano se basa en el teorema de Donsker, el cual es una extensión funcional del teorema del límite central. El teorema establece que la convergencia de un proceso de movimiento browniano sigue una distribución normal (Durrett, 2009). La definición formal es, siendo X_1, X_2, \dots, X_N , un conjunto de N variables aleatorias (coeficientes de correlación), asumimos que están distribuidas de forma idéntica e independiente con una media μ y una varianza σ^2 conocidas, entonces el nuevo proceso aleatorio $S_N(t)$ se define por:

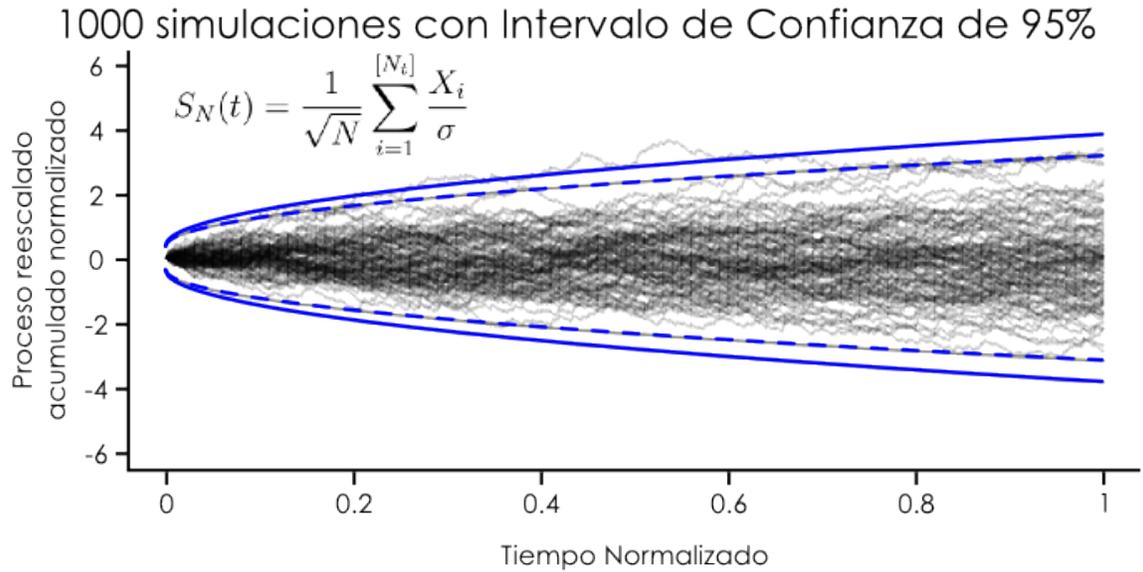
$$S_N(t) = \frac{1}{\sqrt{N}} \sum_{i=1}^{[Nt]} \frac{X_i}{\sigma} \quad (4.1)$$

Para un tiempo normalizado $0 \leq t \leq 1$, donde $[Nt]$ se refiere al mayor número entero igual o menor que Nt (función piso), donde la suma acumulada del proceso (*en la distribución*) es un proceso aleatorio estándar o estocástico.

Un ejemplo sencillo de este proceso sería considerar X_i una variable aleatoria binaria, que puede tomar el valor 0 en el 95% de la distribución de una muestra y de 1 en el 5% restante. Entonces bajo la hipótesis nula de $H_0 = X_i \sim \text{Binominal}(0.05)$ y $\mu = 0.05$, $\sigma^2 = 0.05 \times 0.95$ esta muestra seguiría una distribución normal del proceso estocástico, sin embargo si aumenta la cantidad de 1 en más del 5% de la muestra, el proceso estocástico es muy sensible para rechazar la hipótesis (Figura 4.6).

Tomando en cuenta que la varianza se estabilizó con la transformación z de Fischer y

A. Proceso de Movimiento Browniano



B. Prueba de Identidad

$$H_0 = X_i \sim \text{Binominal}(0.05) \text{ y } \mu = 0.05, \sigma^2 = 0.05 \times 0.95$$

Sigue la H_0
~5% de 1

No sigue la H_0
~10% de 1

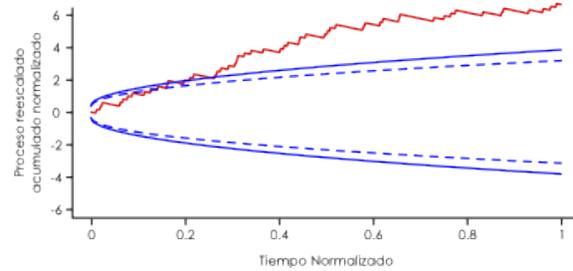
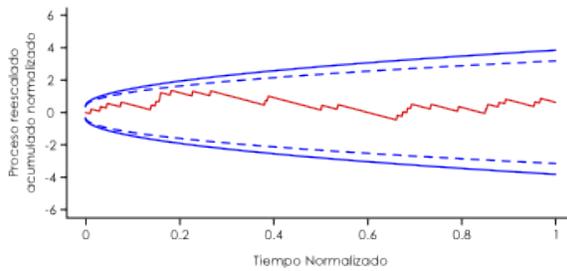


Figura 4.6: **A.** Ejemplo de un proceso de movimiento browniano con normalización de tiempo simulado 1000 veces con un intervalo de confianza del 95%. **B.** Hipótesis nula de la prueba de identidad con la transformación de proceso estocástico

con el fin de comparar nuestras matrices, primero se construyó un proceso acumulativo (las diferencias entre grupos que corresponde a cada correlación se van agregando una por una) que, bajo la hipótesis nula, converge en un proceso aleatorio como consecuencia del teorema de Donsker, como se ha mencionado previamente. Para aplicar la prueba de identidad nuestra hipótesis nula sería que los procesos (matrices) son los mismos para los dos grupos. Por lo tanto probaríamos nuestra hipótesis nula H_0 como la colección de diferencias observada

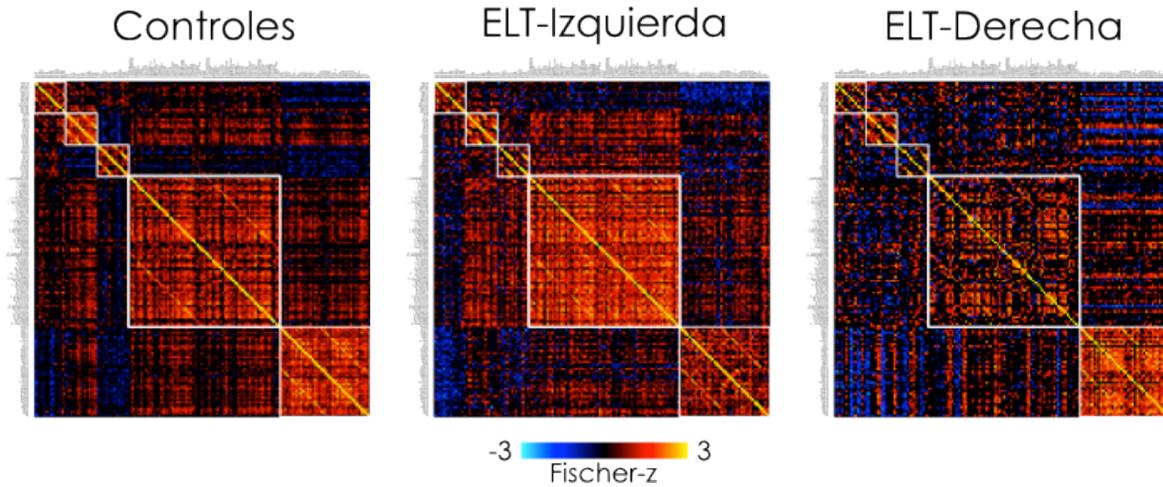
$X_i^{Grupo1} - X_i^{Grupo2}$. Entonces, la implementación de la prueba de identidad para comparar grupos sería:

$$S_N(t) = \frac{1}{\sqrt{N}} \sum_{i=1}^{\lfloor Nt \rfloor} \frac{X_i^{Grupo1} - X_i^{Grupo2}}{\sqrt{2}}, 0 \leq t \leq 1 \quad (4.2)$$

Donde $S_N(t)$ corresponde al nuevo proceso aleatorio, y t varia en un espacio de parámetros entre cero y uno ($0 \leq t \leq 1$) de longitud N . Se establecieron los intervalos de confianza como dominios de superficie mínima a través de simulaciones de Monte-Carlo para el proceso de movimiento browniano según descrito previamente (Kendall et al., 2007).

El método propuesto de análisis permitió comparar de manera cuantitativa las matrices de correlación que describen la estructura cerebral de cada grupo incluido. Se logró observar cómo los cambios estructurales entre la ELT-derecha e izquierda tienen patrones totalmente diferentes entre ellos y contra los controles (Figura 4.7). Este método permite buscar nuevas aproximaciones para estudiar diferencialmente estos grupos de manera más precisa. Este es un método novedoso y una primera aproximación al análisis multivariable y multimodal de la estructura cerebral, aunque aún es necesario validar varios aspectos metodológicos, con el fin de poder ofrecer conclusiones biológicas concretas. La sensibilidad del proceso podría ser utilizada con otros fines en IRM como en series temporales o para determinar las diferencias de sujetos individuales respecto a una población.

A. Matrices de correlación estructural MRI



B. Prueba de Identidad

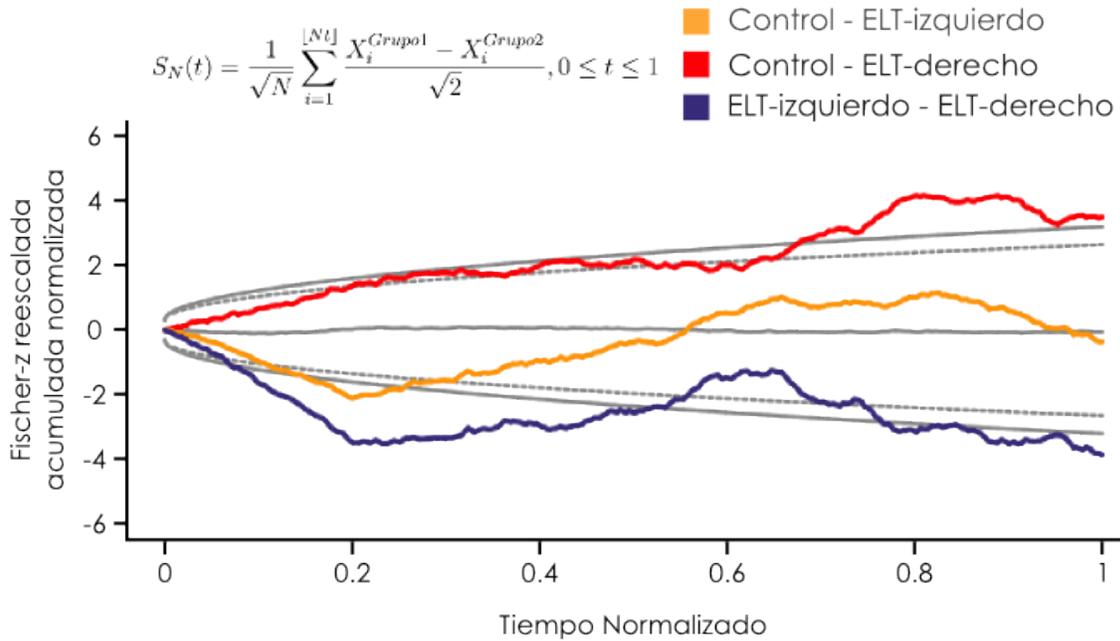


Figura 4.7: **A.** Matrices de correlación estructural de las medidas de IRM. **B.** Resultado de la prueba de identidad con la transformación de proceso estocástico para comparar las matrices entre grupos. Solo se utilizó el triángulo inferior de las matrices.

Caracterización cognitiva y estructural de la ELT: izquierda y derecha

En este análisis se buscó describir las asociaciones entre los diversos puntajes obtenidos de las pruebas cognitivas con los cambios registrados en sustancia blanca medidos con tensor de difusión. Se realizó un primer análisis con tres grupos: control, ELT-izquierda y ELT-derecha.

ELT: Datos clínicos

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de Controles, ELT-derecha y ELT-izquierda en la distribución de la edad (32.0 ± 12.5 , 29.1 ± 15.1 , y 30.8 ± 9.8), el género (F17,M7; F6,M4; F10,M6) o los años de estudio (13.3 ± 2.3 , 11.9 ± 2.7 , 13.1 ± 3.1 , respectivamente). Todos los dos subgrupos con ELT tuvieron características clínicas similares entre ellos sin diferencias significativas en inicio de epilepsia (9.4 ± 6.1 , 15.2 ± 11.2), duración (20.5 ± 18.9 y 15.6 ± 10.2), crisis por mes (4.7 ± 9.6 y 3 ± 3.3) y número de FAE (17 ± 1 y 1.6 ± 0.6 , ver Tabla 4.3). La esclerosis mesial temporal se identificó en 8/10 pacientes con ELT-Der y en 7/16 pacientes con ELT-Izq.

ELT: Evaluaciones cognitivas

Los sujetos control se desempeñan adecuadamente para su edad y años de educación. En contraste, los pacientes con ELT tuvieron un menor rendimiento cognitivo (Figura 4.8). Los pacientes con ELT-Der presentaron disminuciones significativas en las puntuaciones en todas las pruebas cognitivas. Los pacientes con ELT-Izq mostraron déficits en el cociente intelectual total (IQ), la comprensión verbal, la velocidad de procesamiento y la memoria de trabajo, inmediata y retardada. No se encontraron diferencias entre los pacientes con ELT.

ELT: Interacciones clínicas y psicométricas

Se buscaron relaciones lineales entre las variables clínicas y los índices de rendimiento cognitivo, así como sus interacciones con el factor grupo. Los años de educación, fueron la única variable clínica que mostró una fuerte interacción con el factor grupo (Tabla 4.4). Aunque las puntuaciones de las pruebas cognitivas se corrigieron por nivel educativo, encontramos relaciones entre esta variable y el cociente intelectual total, la comprensión verbal, el razonamiento perceptivo, la velocidad de procesamiento, la memoria de trabajo y la memoria visual en pacientes con ELT-Izq. En los pacientes con ELT-Der, los años de educación mostraron una pendiente positiva con respecto a la velocidad de procesamiento ($p = 0,01$).

a) Características clínicas	Controles	ELT-Derecha	ELT-Izquierda
<i>Número</i>	24	10	16
<i>Edad (años)</i>	32.0 (12.5)	29.1 (15.1)	30.8 (9.8)
<i>Género</i>	F17, M7	F6, M4	F10, M6
<i>Años de educación</i>	13.3 (2.3)	11.9 (2.7)	13.1 (3.1)
<i>Inicio (años)</i>		9.4 (6.1)	15.2 (11.2)
<i>Duración (años)</i>		20.5 (18.9)	15.6 (10.2)
<i>Crisis por mes</i>		4.7 (9.6)	3 (3.3)
<i>Número de FAE</i>		1.7 (1.0)	1.6 (0.6)
b) Historia clínica			
<i>Trauma craneo encefálico</i>		50%	45%
<i>Familiares con epilepsia</i>		30%	56%
<i>Identificación de detonantes</i>		70%	69%
c) Esclerosis Mesial Temporal			
		80% (8/10)	43% (7/16)
d) Hipocampos			
<i>Izquierdo Volumen</i>	0.28 (0.02)	0.28 (0.03)	0.26 (0.05)
<i>Izquierdo T2</i>	131.5 (4.2)	137.2 (6.6)	139.3 (8.6)*
<i>Izquierdo MD</i>	0.79 (0.03)	0.83 (0.02)**	0.84 (0.06)**
<i>Derecho Volumen</i>	0.29 (0.03)	0.24 (0.04)*§	0.29 (0.03)
<i>Derecho T2</i>	128.5 (5.1)	138.9 (10.5) **	133.8 (3.8)*
<i>Derecho MD</i>	0.79 (0.02)	0.87 (0.07) *** §	0.82 (0.05)

Tabla 4.3: Características clínicas de los pacientes con ELT izquierda y derecha. Los datos se presentan como media y desviación estándar. ELT: Epilepsia del lóbulo temporal, F: femenino, M: masculino, FAE: fármacos antiepilépticos. El volumen se expresa como porcentaje del volumen cerebral total. T2: Relajación transversal cuantitativa (ms), MD: Difusividad media ($\times 10^{-3}$ mm²/s). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de ELT-izquierda y ELT-derecha. * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$ *** $p < 0.001$; § ELT+EMT vs ELT-nl, * ELT vs Control.

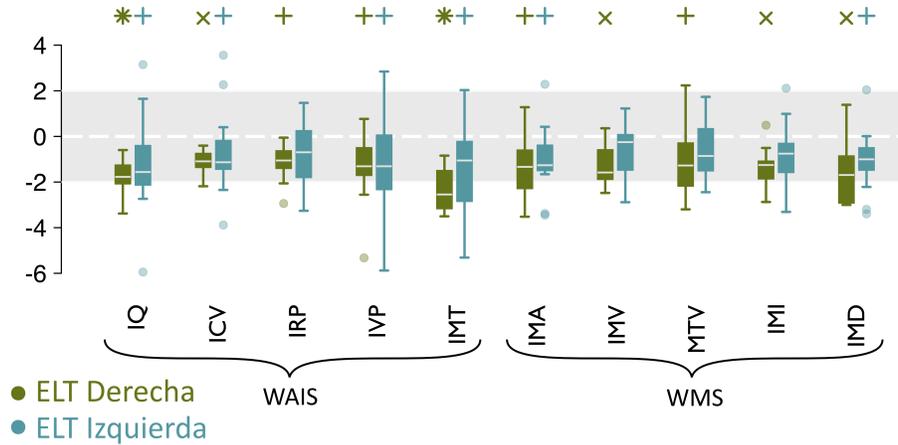


Figura 4.8: Diagrama de caja de las puntuaciones cognitivas presentadas como puntuaciones z basadas en el grupo control. ELT vs Control: $+p < 0.05$, $xp < 0.005$, $*p < 0.001$. No se encontraron diferencias entre los grupos con ELT. WAIS: IQ-cociente intelectual total, ICV-índice de comprensión verbal, IRP-índice de razonamiento perceptual, IVP-índice de velocidad de procesamiento, IMT-índice de memoria de trabajo. IMA-Índice de memoria auditiva, IMV-índice de memoria visual, MTV-índice de memoria de trabajo visual, IMI-índice de memoria inmediata, IMD-índice de memoria demorada.

Otras regresiones lineales no fueron estadísticamente significativas en ninguno de los grupos. La presencia de EMT no moduló estas correlaciones.

ELT: Características de difusión de la Sustancia Blanca

Aunque no se encontraron diferencias en los valores de FA entre los grupos con ELT, las comparaciones con respecto a los controles revelaron patrones específicos para cada grupo con ELT. Los grupos con ELT-Izq izquierdo y derecho tienen reducciones multilobulares de FA en comparación con los controles (Figura 4.9), pero los cambios fueron más extensos en ELT-Der, que tuvo una mayor prevalencia de EMT. Una posible razón por la que no hubo diferencias entre los grupos de ELT es el número reducido de sujetos por grupo con ELT y su mayor similitud en la distribución.

ELT: Correlaciones entre las evaluaciones cognitivas y las características de difusión de la sustancia blanca

Se correlacionaron los valores promedio de FA de entre 38 ROI anatómicos con las puntuaciones de las evaluaciones cognitivas (Figura 4.10). No se analizó el cociente intelectual total, ya que este representa un resumen de otros índices del WAIS. Los voluntarios sanos tienen correlaciones lineales ($r \approx 0.6$, $p \leq 0.05$ no corregido) entre la comprensión verbal, la velocidad de procesamiento y la memoria de trabajo, con varias estructuras izquierdas y derechas

Clínica	Prueba	Controles		ELT-Derecha		ELT-izquierda	
		Pendiente	p	Pendiente	p	Pendiente	p
Años de Educación	IQ	-0.14	0.89	1.89	0.17	3.91	10 x10-5**
	ICV	0.23	0.85	1.78	0.29	4.17	70 x10-5**
	IRP	-0.23	0.84	2.45	0.11	3.35	205x10-5**
	IVP	-1.03	0.21	2.85	0.01*	4.01	0.28 x10-5**
	IMT	-0.54	0.61	0.18	0.9	3.49	71x10-5**
	IMV	-0.47	0.75	1.04	0.61	4.85	99x10-5**

Tabla 4.4: Interacción por grupo entre datos clínicos y cognitivos en ELT. Pendiente y valor p de cada regresión según el modelo ANCOVA. Todas las interacciones mostradas en esta tabla tuvieron significación después de la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Se probaron todas las variables clínicas e índices cognitivos disponibles, pero sólo se muestran las regresiones o interacciones significativas IQ: cociente intelectual total; ICV: índice de comprensión verbal IRP- índice de razonamiento perceptivo, IVP- índice de velocidad de procesamiento, IMT-índice de memoria de trabajo. IMV-Índice de memoria visual. *p<0.05, **p<0.001

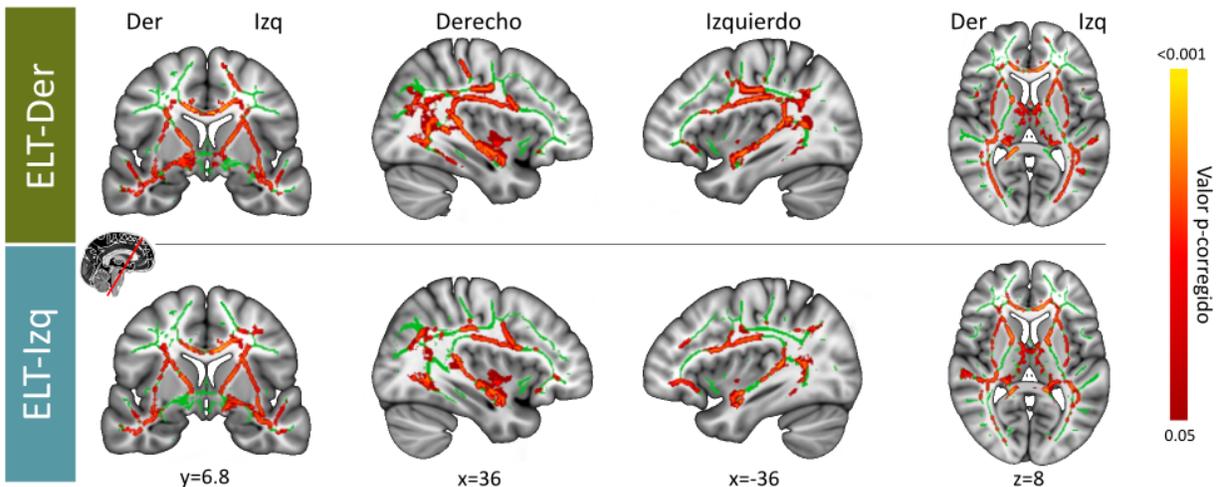


Figura 4.9: Cambios de la FA en los tractos principales de la sustancia blanca con Estadística Espacial Basadas en Tractos (TBSS). Se observan las áreas con FA significativamente reducida en comparación con los controles para los diferentes grupos con ELT. El área verde muestra las regiones analizadas. Las diferencias significativas de FA (correctadas para múltiples comparaciones) se muestran en colores cálidos respecto a su p-valor corregido por comparaciones múltiples.

(Figura 4.10-a). Después de la corrección por comparaciones múltiples, sólo la correlación entre la memoria de trabajo y la radiación talámica posterior permanece significativa. Los pacientes con ELT-Izq (n=16; 7 con EMT) mostraron el mayor número de correlaciones entre todos los grupos (Figura 4.10-b). La mayoría de estas correlaciones fueron positivas, excepto las observadas en la radiación talámica posterior izquierda en ambos subgrupos con ELT-Izq. En todos los pacientes con ELT-Izq, se observaron correlaciones positivas entre la FA y la

mayoría de las puntuaciones cognitivas en la corona radiada anterior izquierda y derecha, la cápsula interna izquierda, la corona radiada superior izquierda y derecha, la cápsula externa izquierda y derecha, y el fascículo fronto-occipital inferior (Figura 4.10-b). Al realizar el mismo análisis pero a nivel vóxel en lugar de con ROI se observaron las mismas correlaciones (Figura 4.12 y Figura 4.13). Los pacientes con ELT-Der (n=10; 8 con EMT) mostraron correlaciones positivas entre diversas regiones de la sustancia blanca como la corona radiada superior izquierda y posterior derecha, el brazo posterior derecho de la cápsula interna y el fascículo uncinado derecho, y diferentes índices cognitivos relacionados principalmente con la memoria (funcional, visual e inmediata).

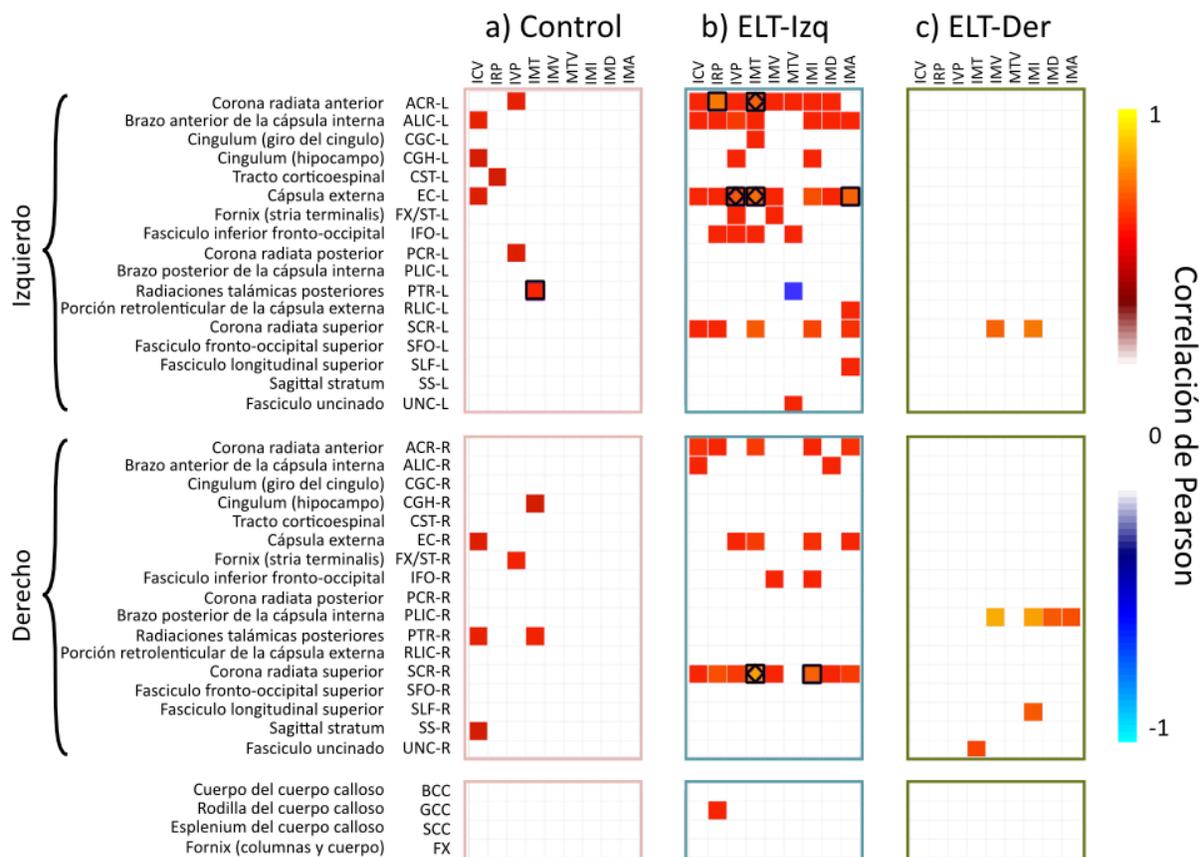


Figura 4.10: Correlaciones entre la sustancia blanca y las evaluaciones cognitivas. Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para revelar las relaciones entre las puntuaciones cognitivas (columnas) y la FA de los ROIs de la sustancia blanca (filas). Sólo se muestran las correlaciones con una $p < 0.05$ sin corregir. Las correlaciones con un valor de $p_{\text{corregida}} < 0.05$ corregido con Bonferroni se marcan con un cuadrado negro. Los diamantes representan una interacción significativa entre el grupo y el efecto.

ELT: Relación entre la FA y el rendimiento cognitivo modulado por grupo

Los análisis de interacción (ANCOVA, corregido para múltiples comparaciones) mostraron que entre ELT-Der, ELT-Izq y Controles, sólo los pacientes con ELT-Izq tienen regresiones significativas entre las puntuaciones neuropsicométricas y las características de difusión de las estructuras de SB ($p_{corr} < 0.05$). En ELT-Izq, la variabilidad de la FA de la corona radiada anterior izquierda, la corona radiada superior derecha y la cápsula externa izquierda tiene una relación positiva con la puntuación de la memoria de trabajo. Una relación similar se observó en pacientes con ELT-Izq entre la FA de la cápsula externa izquierda y la velocidad de procesamiento (Figura 4.11). Estas relaciones siguieron siendo significativas después de haber sido controladas por la variable de años de educación.

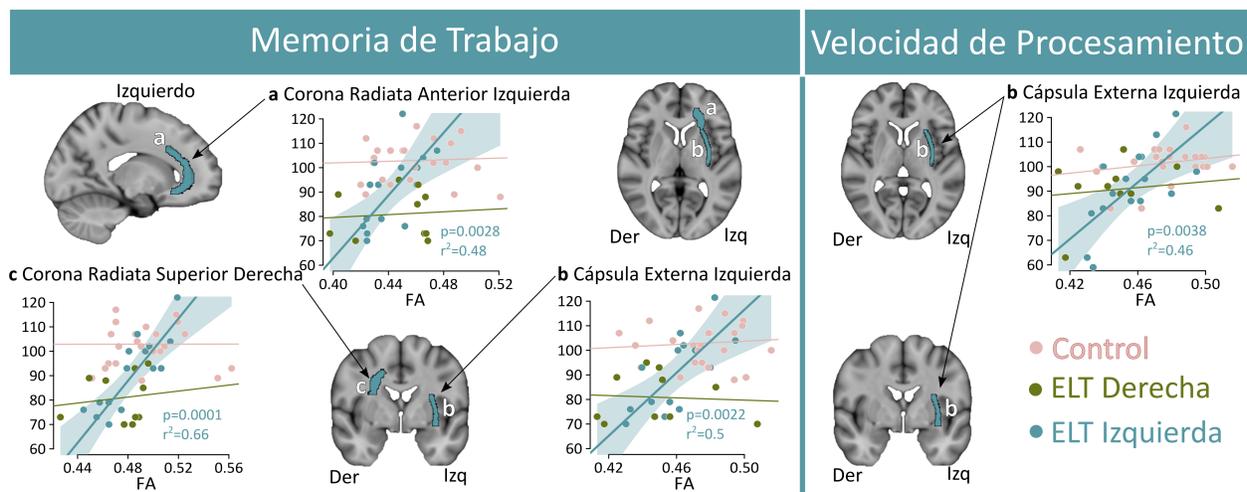


Figura 4.11: Modulaciones dependientes del grupo. Sólo el grupo con ELT-IZQ mostró correlaciones positivas significativas entre la evaluación neuropsicométrica y la anisotropía por difusión de la sustancia blanca en estructuras específicas. Las regiones de sustancia blanca mostradas aquí se identifican como diamantes en la Figura 4.10-b, y representan un efecto de interacción significativo con la corrección de $p < 0.01$.

Correlación entre la Velocidad de Procesamiento y el FA por vóxel en la ELT-izquierda

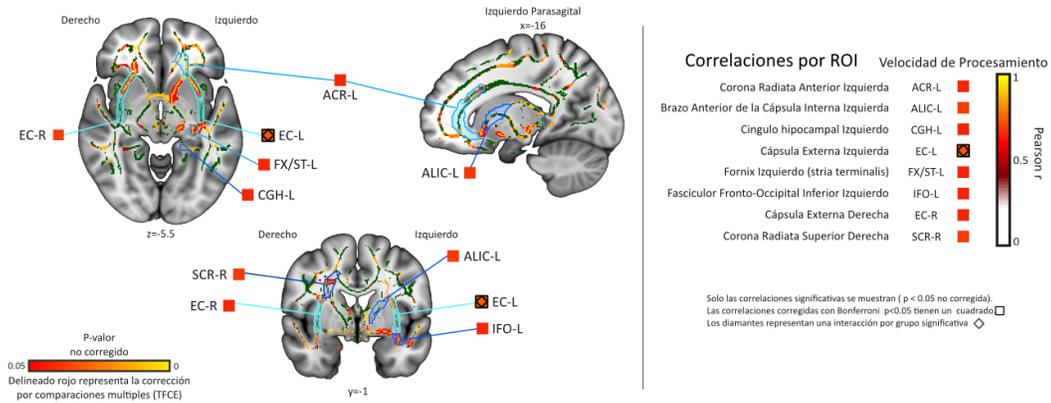


Figura 4.12: ELT-Izquierda: Correlación a nivel vóxel de la velocidad de procesamiento y la fracción de anisotropía. Se observan la relación que existe entre el análisis a nivel vóxel (Panel izquierdo) y a nivel ROI (panel derecho y figura Figura 4.11-derecha) de las correlaciones significativas entre la FA con la velocidad de procesamiento en ELT-izquierda.

Correlación entre la Memoria de Trabajo y el FA por vóxel en la ELT-izquierda

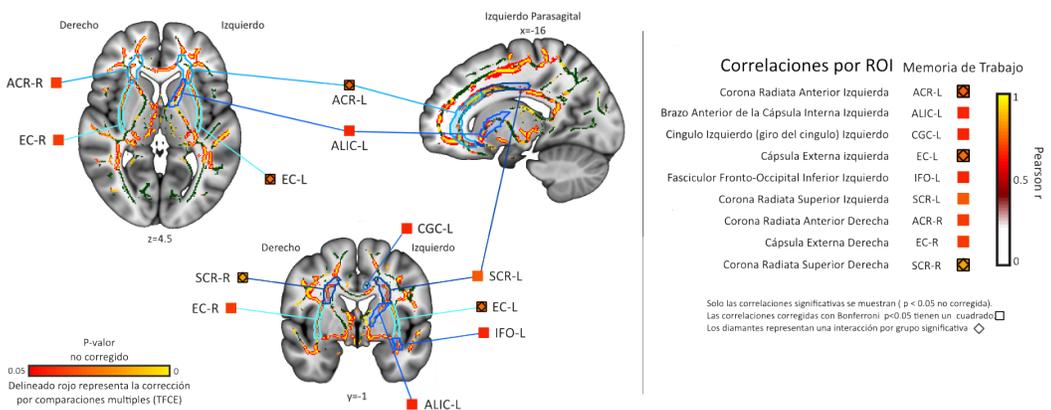


Figura 4.13: ELT-Izquierda: Correlación a nivel vóxel de la memoria de trabajo y la fracción de anisotropía. Se observan la relación que existe entre el análisis a nivel vóxel (Panel izquierdo) y a nivel ROI (panel derecho y figura Figura 4.11-izquierda) de las correlaciones significativas entre la FA con la memoria de trabajo en ELT-izquierda.

Caracterización cognitiva y estructural de la ELT con Esclerosis Mesial Temporal

En este análisis se buscó describir las asociaciones entre los diversos puntajes obtenidos de las pruebas cognitivas con los cambios registrados en sustancia blanca medidos con tensor de difusión. A diferencia de los análisis anteriores aquí se decidió tomar en cuenta la presencia de esclerosis hipocampal y considerarlo como una entidad diferente, por lo que resultó en el análisis de cuatro grupos: control, ELT-izquierda con EMT (EMT-izquierda), ELT-derecha con EMT (EMT-derecha) y ELT-izquierda no lesional (no-EMT). En el último grupo *no lesional* se incluyeron aquellos pacientes con ELT que no presentan datos de neuroimagen asociados a EMT.

EMT: Datos clínicos

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de Controles, EMT-derecha, EMT-izquierda y ELT-izquierda no EMT en la distribución de la edad (33.5 ± 2.1 , 33.5 ± 4.6 , 34 ± 3.63 , 31.3 ± 3.8), el género (F17,M7; F6,M4; F4,M5; F7M2) o los años de estudio (13.8 ± 0.4 , 11.8 ± 0.9 , 12.4 ± 1.2 , 13.6 ± 0.9 , respectivamente). En promedio, los pacientes del grupo ELT+EMT-izquierda (EMT-Izq) tuvieron más convulsiones por mes en comparación con ELT-izquierda no lesional (Izq no-EMT). Por otro lado, todos los pacientes con Izq no-EMT identificaron un desencadenante de convulsiones en todos los caso, en comparación con aproximadamente la mitad de los pacientes con EMT derecha o izquierda (Tabla 4.5).

EMT: Evaluaciones cognitivas

Ambos grupos con EMT mostraron una marcada disminución en las diferentes modalidades de memoria, IQ a escala completa y velocidad de procesamiento, mientras que los pacientes con Izq no-EMT mostraron un mínimo y ningún déficit cognitivo significativo. Además, los pacientes EMT-der mostraron déficits cognitivos más extensos que ELT+EMT-izq, aunque hubo mucha más variabilidad en el grupo EMT-izq (Tabla 4.5 y Figura 4.14).

EMT: Interacciones clínicas y neuropsicológicas

No se encontraron interacciones en este análisis de grupos EMT.

EMT: Características de difusión de la Sustancia Blanca

En el análisis de subgrupos, los pacientes con EMT-derecha tuvieron las reducciones más extendidas de la FA en todo el cerebro. El grupo EMT-izquierda mostró reducciones que

a) Clínica	Controles	EMT-Derecha	EMT-Izquierda	Izq-ELT no-EMT
<i>Número</i>	24	8	7	9
<i>Edad (años)</i>	33.5 (2.1)	33.5 (4.6)	34 (3.63)	31.3 (3.8)
<i>Género</i>	F17,M7	F6,M4	F4,M5	F7,M2
<i>Años de educación</i>	13.8 (0.4)	11.8 (0.9)	12.4 (1.2)	13.6 (0.9)
<i>Inicio (años)</i>		12.2 (1.8)	16.4 (5.2)	17.9 (2.9)
<i>Duración (años)</i>		22.6 (2.9)	17.5 (2.5)	13.4 (2.8)
<i>Crisis por mes</i>		6.1 (1.7)	4.9 (1.1)*	0.87 (0.3)
<i>Número de FAE</i>		1.3 (0.1)	1.6 (0.2)	1.6 (0.2)
b) Antecedentes				
<i>Trauma craneo-encefálico (%)</i>		50	44	33
<i>Familiar con epilepsia (%)</i>		30	55	55
<i>Identifica detonante (%)</i>		40	55.5	100
c) Hipocampos				
<i>Volumen izquierdo</i>	0.28 (0.02)	0.28 (0.03)	0.22 (0.05)**§	0.29 (0.02)
<i>T2 izquierdo</i>	131.5 (4.2)	138.7 (6.1)	146.9 (7.2)**§	133.4 (3.3)
<i>MD izquierdo</i>	0.79 (0.03)	0.83 (0.02)	0.89 (0.06)***§	0.81 (0.02)
<i>Volumen derecho</i>	0.29 (0.03)	0.23 (0.03)***§§	0.29 (0.04)	0.29 (0.02)
<i>T2 derecho</i>	128.5 (5.1)	140.7 (11.0)**	136.5 (4.0)**	131.8 (1.9)
<i>MD derecho</i>	0.79 (0.02)	0.88 (0.08)***§	0.83 (0.07)	0.81 (0.03)
d) Evaluaciones cognitivas				
	<i>IQ</i>	-1.8 (1)**	-1.58 (2.68)	-0.93 (1.41)
	<i>ICV</i>	-1.15 (0.68)*	-0.79 (2.28)	-0.67 (1.32)
WAIS-IV	<i>IRP</i>	-1.19 (0.94)	-1.06 (1.6)	-0.51 (1.06)
	<i>IVP</i>	-1.41 (1.85)	-2.08 (2.98)*	-0.79 (1.43)
	<i>IMT</i>	-2.4 (1.06)**	-1.78 (2.31)*	-1.29 (1.52)
	<i>IMA</i>	-1.47 (1.57)*	-1.33 (1.94)	-0.86 (0.76)
WSM-IV	<i>IMV</i>	-1.18 (0.9)*	-0.87 (1.57)	-0.54 (0.91)
	<i>MTV</i>	-0.93 (1.64)	-0.83 (1.22)	-0.4 (1.17)
	<i>IMI</i>	-1.39 (1.13)*	-1 (1.89)	-0.67 (1.04)
	<i>IMD</i>	-1.48 (1.45)*	-1.3 (1.83)	-0.88 (0.63)

Tabla 4.5: Características clínicas de los pacientes con EMT. Los datos se presentan como media y desviación estándar. EMT: esclerosis mesial temporal, ELT: Epilepsia del lóbulo temporal, F: femenino, M: masculino, FAE: fármacos antiepilépticos. El volumen se expresa como porcentaje del volumen cerebral total. T2: Relajación transversal cuantitativa (ms), MD: Difusividad media ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de ELT-izquierda y ELT-derecha. * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$ *** $p < 0.001$; §=ELT+MTS vs ELT no lesional, *=ELT vs Control

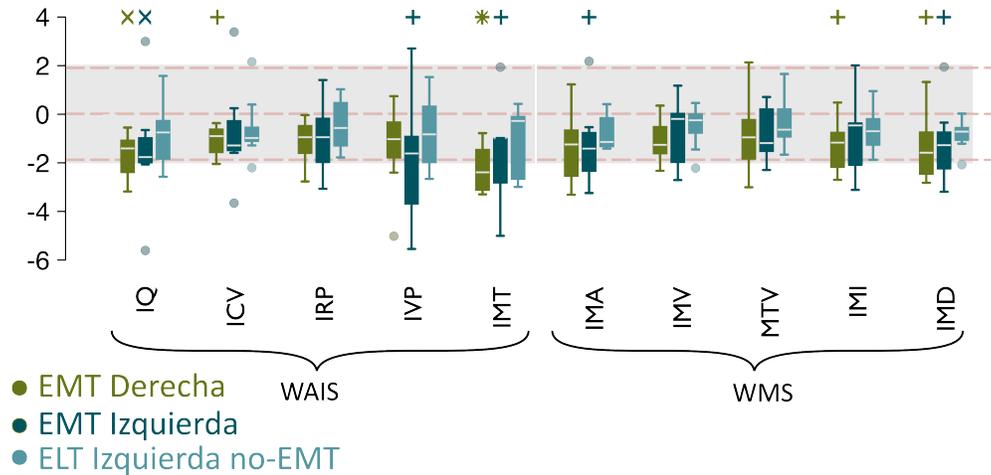


Figura 4.14: Diagrama de caja de las puntuaciones cognitivas presentadas como puntuaciones z basadas en el grupo control. ELT vs Control: $^+p < 0.05$, $^x p < 0.005$, $^* p < 0.001$. No se encontraron diferencias entre los grupos con ELT. WAIS: IQ-cociente intelectual total, ICV-índice de comprensión verbal, IRP-índice de razonamiento perceptual, IVP-índice de velocidad de procesamiento, IMT-índice de memoria de trabajo. IMA-Índice de memoria auditiva, IMV-índice de memoria visual, MTV-índice de memoria de trabajo visual, IMI-índice de memoria inmediata, IMD-índice de memoria demorada.

se circunscriben a la cápsula externa ipsilateral, corona radiata y lóbulo temporal superior. Mientras que los pacientes con ELT-izquierda no lesional mostraron reducciones sólo en una zona anterior del cuerpo calloso y en fascículo longitudinal superior derecho. No encontramos ninguna diferencia en los valores de FA entre los grupos de ELT con EMT (Figura 4.15).

EMT: Correlatos Estructurales-Neuropsicométricos

Por último, los correlatos neuropsicométricos con las medidas de FA de la conectividad estructural se visualizaron en matrices de correlación. Las matrices muestran el valor de la correlación de Pearson r en la escala de color. Solo se muestran medidas significativas ($p_{valor} \leq 0.05$ sin corregir). Los valores promedio de FA de dentro de 38 regiones anatómicas de interés se correlacionaron con las puntuaciones de evaluación cognitiva. El cociente de inteligencia total fue excluido del análisis, ya que es simplemente un resumen de otros índices derivados de la evaluación WAIS-IV. Para evidenciar el patrón de correlación por grupo, todas las correlaciones fueron umbralizadas por un valor de p no corregido de 0,05, y las que pasan la prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni se marcan con un diamante.

La mayoría de las correlaciones de los grupos EMT-Der, EMT-Izq e Izquierdo no-EMT fueron positivas, con la excepción de las observadas en el posterior talámico posterior en Izq no-EMT y EMT-Izq. En todos los pacientes con ELT izquierda, se observaron correlaciones positivas entre FA y la mayoría de las puntuaciones cognitivas en corona radiata izquierda

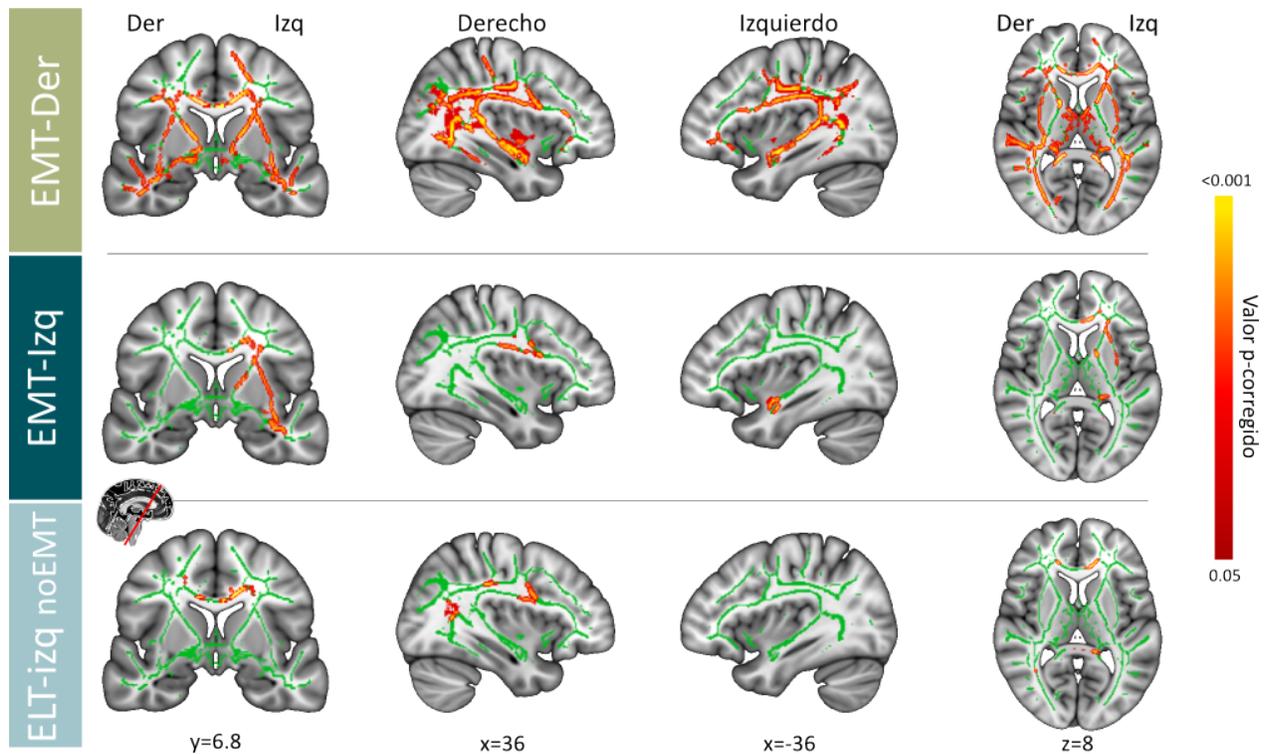


Figura 4.15: Cambios de la FA en los tractos principales de la sustancia blanca con Estadística Espacial Basadas en Tractos (TBSS). Se observan las áreas con FA significativamente reducida en comparación con los controles para los diferentes grupos con EMT. El área verde muestra las regiones analizadas. Las diferencias significativas de FA (corregidas para múltiples comparaciones) se muestran en colores cálidos respecto a su p-valor corregido por comparaciones múltiples.

y derecha anterior, cápsula interna izquierda, corona radiata izquierda y derecha, cápsula externa izquierda y derecha y fascículo frontooccipital (Figura 4.16-b,c). Las correlaciones en EMT-Izq y Izq-ELT no lesional se consideran como la división parcial de todos los pacientes ELT izquierda (Figura 4.11-b,c), debido a las diferentes puntuaciones cognitivas y los valores de FA en ambos grupos (Figura 4.16-b).

Los pacientes con EMT derecha mostraron correlaciones positivas pero ninguno fue significativo.

Relación entre la FA y el rendimiento cognitivo modulado por grupo

Los análisis del subgrupo ANCOVA mostraron que sólo los pacientes con EMT-izquierda manifiestan relaciones lineales significativas ($p_{corr} < 0.05$) entre las pruebas cognitivas y FA de estructuras específicas de la sustancia blanca (Figura 4.17). Se observaron interacciones positivas significativas entre el FA de los miembros anteriores izquierdo y derecho de las cápsulas internas, y la comprensión verbal, la velocidad de procesamiento y los índices de memoria auditiva. Además, el índice de memoria de trabajo mostró una dependencia lineal

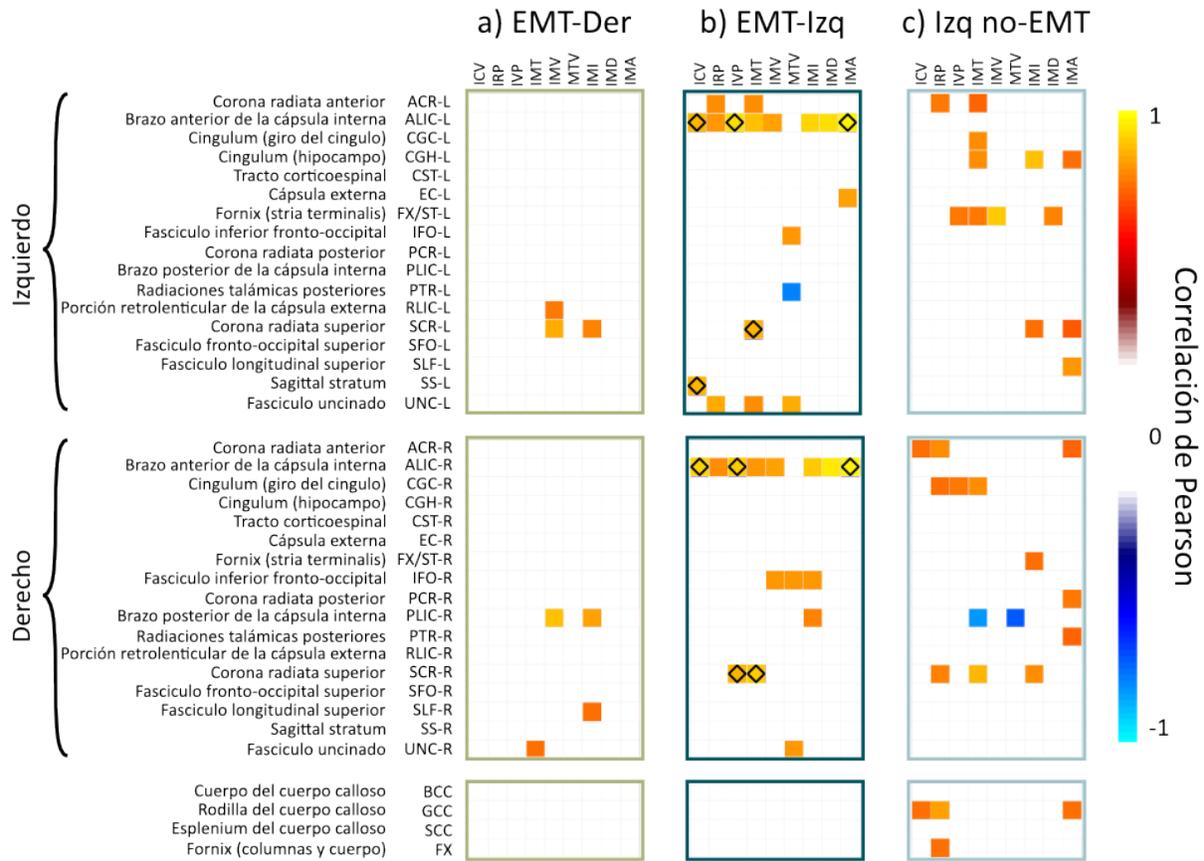


Figura 4.16: Correlaciones entre la sustancia blanca y las evaluaciones cognitivas. Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para revelar las relaciones entre las puntuaciones cognitivas (columnas) y la FA de los ROIs de la sustancia blanca (filas). Sólo se muestran las correlaciones con una $p < 0.05$ sin corregir. Las correlaciones con un valor de $p_{\text{corregida}} < 0.05$ corregido con Bonferroni no fueron encontradas. Los diamantes representan una interacción significativa entre el grupo y el efecto.

con las características bilaterales de la corona radiata superior. El índice de velocidad de procesamiento mostró una relación lineal con el miembro anterior bilateral de la cápsula interna y la corona radiata derecha superior. Finalmente, se observó una interacción grupal significativa entre el estrato sagital en el hemisferio izquierdo, con una correlación positiva entre FA de esta estructura y comprensión verbal también en el grupo L-ELT + EMT.

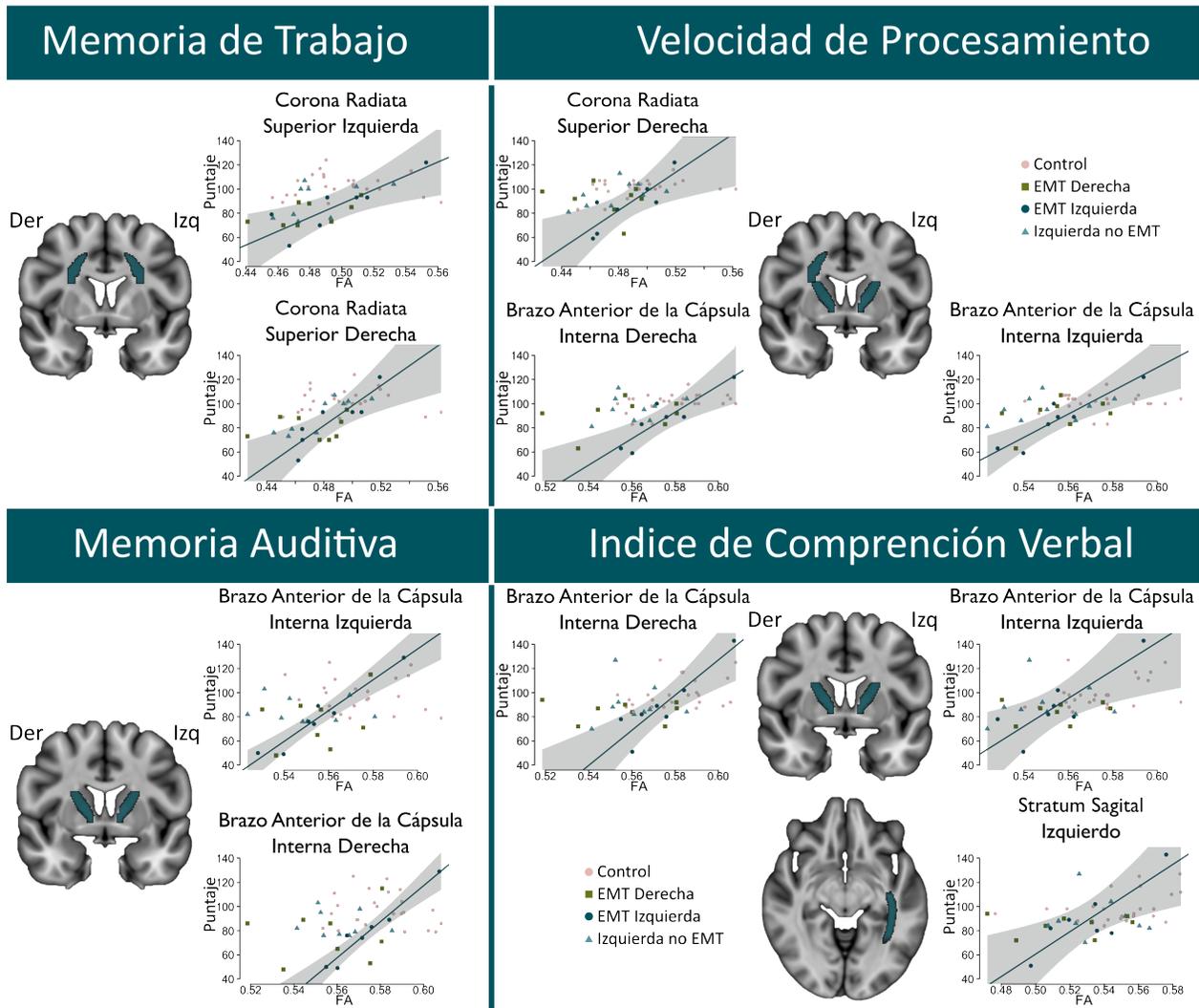


Figura 4.17: Modulaciones dependientes del grupo. Sólo el grupo con EMT-Izquierdo mostró correlaciones positivas significativas entre la evaluación neuropsicométrica y la anisotropía por difusión de la sustancia blanca en estructuras específicas. Las regiones de sustancia blanca mostradas aquí se identifican como diamantes en la Figura 4.16-b, y representan un efecto de interacción significativo con la corrección de $p < 0.01$.

Clasificación de Perfiles Cognitivos en ELT

A diferencia de los análisis previos en los que se utilizó la clasificación tradicional de la ELT de acuerdo a su origen (izquierda/derecha) y presencia de EMT, varios estudios reportan que las funciones cognitivas pueden utilizarse para una clasificación estructuro-funcional en la ELT. A partir de esta idea inicialmente se realizó un análisis de clúster para evaluar cómo el rendimiento cognitivo está relacionado con la integridad de la sustancia blanca, la lateralización de ELT y las características clínicas. Se encontraron tres clases de pacientes derivados de las puntuaciones de rendimiento cognitivo. La clase 1 tenía todas las puntuaciones cognitivas dentro de dos desviaciones estándar de la media de los controles ($n = 8$). La Clase 2 tuvo una disminución en el cociente intelectual total y el índice de memoria de trabajo. Mientras que en la clase 3 se encontró una disminución importante en todos los dominios cognitivos ($n = 4$, Figura 4.18-a,b). En esta clasificación se observó que la distribución de ELT izquierda y derecha se distribuía entre las tres clases, indicando que existe la posibilidad que el perfil cognitivo este modulado por la extensión del daño y no el sitio de inicio de la epilepsia. Clínicamente, la Clase 3 (edad $27.3 \pm 7,8$) se caracterizó por el menor promedio de años de educación (9 ± 0.0 años), inicio de la epilepsia a menor edad (5.5 ± 5.1 años) y el 100% de la presencia de esclerosis hipocampal. Los pacientes de la Clase 2 tienen puntuaciones cognitivas ligeramente más bajas que los controles (1 desviación estándar); edad promedio de 31.8 ± 14 años, 12.3 ± 2.3 años de educación y inicio de la epilepsia a los 11.1 ± 6.3 años. El grupo menos alterado cognitivamente fue la Clase 1, y estos pacientes tienen el mayor número de años de educación (14.6 ± 3), y edad más avanzada al inicio de los síntomas de epilepsia (20.1 ± 12.8), edad promedio: 29.9 ± 11). La frecuencia de crisis por mes, el número de FAE u otras características clínicas no fueron diferentes entre los grupos (Tabla 4.6).

Los ROI de la sustancia blanca que miden la FA, se transformaron en puntuaciones-z basadas en controles. Los valores promedio de las regiones de sustancia blanca por grupo se muestran en la Figura 4.18-c, izquierda. La Clase 3 tiene puntuaciones-z más bajas en regiones relacionadas con fascículos asociativos y comisurales y es el único grupo de pacientes con estructuras con valores de FA inferiores a -2, como el cuerpo del cuerpo calloso, el fascículo fronto-occipital inferior derecho, el cíngulo izquierdo (Figura 4.18-c izquierda) y el volumen del hipocampo izquierdo. La Clase 2 tiene puntuaciones más altas que la Clase 3, pero en un patrón muy similar. Finalmente, la Clase 1 fue el más similar a los controles en todos los ROI de la sustancia blanca. El volumen del hipocampo bilateral fue menor en el grupo 3 que en los otros grupos. Por último, se obtuvo la prevalencia de sujetos por grupo con regiones de sustancia blanca valor inferior a dos desviaciones estándar de los controles (Figura 4.18-5 derecha). Como se esperaba, se encontró que la Clase 3 tiene el mayor porcentaje de ROI con dos desviaciones estándar más bajas en todas las asignaturas (15,79%), seguido por la

clase 2 (11,65%) y finalmente la clase 1 (4,28%).

	Clase1	Clase 2	Clase 3
a) Clínica	n=8	n=14	n=4
<i>Edad (años)</i>	29.88 (10.92)	31.77 (14.01)	27.25 (7.80)
<i>Género</i>	F5,M3	F10,M4	F1,M3
<i>Años de educación</i>	14.62 (2.92)	12.31 (2.25)	9.00 (0.00)
<i>Inicio (años)</i>	20.12 (12.76)	11.13 (6.29)	5.50 (5.07)
<i>Duración (años)</i>	9.75 (9.21)	20.64 (16.36)	21.75 (4.03)
<i>Crisis por mes</i>	2.60 (3.58)	4.37 (8.13)	2.96 (2.41)
<i>Número de FAEs</i>	1.38 (0.52)	1.85 (0.90)	1.50 (0.58)
b) Antecedentes			
<i>Trauma craneo-encefálico</i>	50%	21%	75%
<i>Familiar con epilepsia</i>	75%	43%	0%
<i>Identifica detonante</i>	63%	79	50%
<i>Esclerosis hipocampal</i>	37%	57%	100%

Tabla 4.6: Características clínicas de los perfiles cognitivos. Los datos se presentan como media y desviación estándar. F: femenino, M: masculino, FAE: fármacos antiepilépticos.

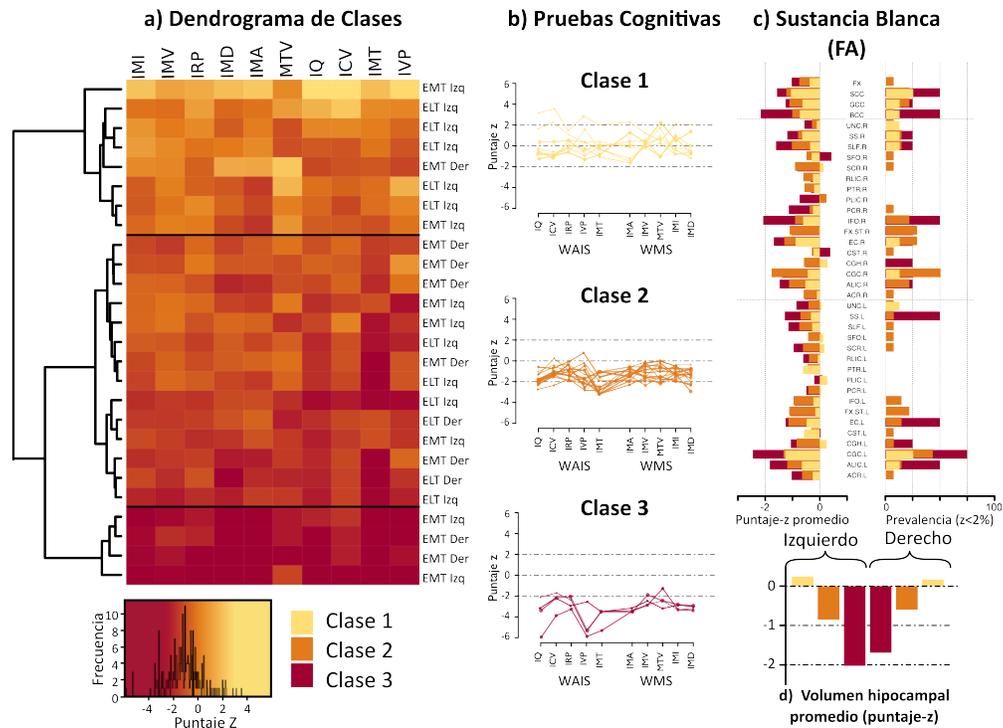


Figura 4.18: Perfiles cognitivos Los pacientes de ELT se agruparon en base de su evaluación psicométrica usando puntuaciones Z basadas en los controles. A) Heatmap y dendrograma de los tres grupos clasificados a través de los índices neuropsicométricos. B) Las gráficas de los tres grupos muestran a cada sujeto individual como una línea. Las diferentes puntuaciones psicométricas de la WAIS y WSM están en el eje x y la puntuación z está en el eje y (las líneas de corte están en la media y 2 desviaciones estándar de los controles). C) Visualización de la FA como puntuaciones z de 38 ROI de sustancia blanca. Las barras izquierdas indican la puntuación media de cada ROI por clúster codificado por color. Las barras derechas muestran la cantidad de sujetos por ROI por debajo de la puntuación $z < -2$, medida como porcentaje del total de sujetos por grupo.

Clasificación Robusta de Perfiles Cognitivos en ELT

A manera de continuación con el análisis anterior pero con una diferente metodología, se buscó clasificar de manera robusta, o *no supervisada* a los pacientes con ELT (Bellec et al., 2010). Una de las desventajas del análisis anterior y del trabajo de categorización en perfiles cognitivos de Hermann et al. (2007) fue el hecho de determinar el número de grupos para los perfiles cognitivos de manera empírica en tres y no incluir pacientes diferentes a aquellos con ELT-izquierda. Para resolver esta situación utilizamos un modelo de clusterización no supervisado en el que por medio de bootstrap y convergencia encontró el número de grupos óptimo para nuestra muestra. Además incluimos pacientes con ELT izquierda, derecha y bilateral en la clasificación para determinar la importancia de la lateralidad en los perfiles cognitivos (Ver métodos Figura 3.4).

Perfiles cognitivos y su asociados con el compromiso de red y morfológico

La agrupación de perfiles cognitivos basada en *bootstrap* convergió en tres clases cognitivas en nuestra cohorte ELT (Figura 3.4-E, Figura 4.21-A). Los déficits cognitivos mostraron un gradiente creciente en las tres Clases, sin embargo, el patrón de estos déficits fue específico para cada una de ellas. La Clase 1 tuvo puntuaciones cognitivas dentro del rango normal, la Clase 2 mostró un deterioro ligero en los dominios específicos de la memoria y velocidad de procesamiento. Finalmente la Clase 3 mostró un deterioro en todos los dominios cognitivos, con una reducción prominente de la velocidad de procesamiento (Figura 4.21-A). Los pacientes de Clase 1 presentaron mayor edad de inicio de la epilepsia, más años de educación y la menor duración de la enfermedad. A pesar de estas diferencias clínicas, los resultados generales fueron similares cuando se controló la edad, la duración de la epilepsia y el número de fármacos antiepilépticos. La esclerosis hipocampal fue cada vez más frecuente desde la Clase 1 (33% de los pacientes) a la Clase 3 (80%) (Tabla 4.7).

Respecto al grosor cortical y la volumetría subcortical, se observaron anomalías estructurales graduales entre las clases con la atrofia más marcada observada en la Clase 3, atrofia intermedia en la Clase 2, y sólo cambios sutiles en la Clase 1. El adelgazamiento cortical también fue más pronunciado en la Clase 3, particularmente en las áreas parietales ipsilaterales a la lateralidad de la epilepsia (Figura 4.21-C). El volumen del hipocampo de los pacientes de la Clase 1 estuvo dentro del rango de controles, mientras que los de la Clase 2 y 3 tuvieron un aumento en la frecuencia y gravedad de la atrofia del hipocampo (Figura 4.21-B).

	Clase 1	Clase 2	Clase 3
a) Clínica	n=9	n=20	n=5
<i>Esclerosis hipocampal %</i>	0.33*	0.45*	0.80*
<i>Genero (% femenino)</i>	0.56	0.75	0.4
<i>Edad (años)</i>	28.7 (10.8)	30.9 (12.2)	26.4 (7)
<i>Años de educación</i>	14.3 (2.9)	12.3 (2.7)	8.4 (1.3) *^{1,2}
<i>Edad de inicio</i>	19.2 (12.2)	13.8 (7.3)	8 (7.1)
<i>Duración</i>	9.4 (8.7)	17.1 (14.7)	18.4 (8.3)
<i>FAE</i>	1.3 (0.5)	1.7 (0.7)	1.6 (0.6)
b) Topología global			
<i>Centralidad de grado</i>	93.6 (3.6)	89.3 (5.6)	87.1 (4.3)
<i>Camino mínimo $\times 10^{-4}$</i>	31.2 (2.8)	31.3 (3.2)	38.6 (11.6)*^{1,2}
<i>Coefficiente de agrupamiento</i>	0.72 (0.01)	0.71 (0.01)	0.71 (0.01)

Tabla 4.7: Características de los perfiles cognitivos robustos. FAE: número de fármacos antiepilépticos. Edad, educación, inicio, duración, FAE, centralidad del grado, camino mínimo y coeficiente de agrupamiento se muestran como la media y desviación estándar. El asterisco * significa que hay una diferencia significativa en comparación con los controles (ajustados por tasa de falsos positivos a $p < 0.05$). Los superíndices indican una diferencia significativa con respecto a la Clase indicada por el número ($p_{adjusted} < 0.05$).

Compromiso la sustancia blanca entre perfiles cognitivos

Las anomalías de la sustancia blanca medidas mediante fracción de anisotropía (FA) con estadística espacial basadas en tractos (TBSS) corroboraron este hallazgo, con las anomalías de la sustancia blanca más graves y distribuidas espacialmente en la Clase 3, seguidas de la Clase 2 (Figura 4.19). Los pacientes en la Clase 1 no mostraron anomalías de la FA con respecto a los controles. Por el contrario, las Clases 2 y 3 presentaron reducciones significativas de FA en comparación con los controles en todo el cerebro que fueron más marcados y bilaterales en la Clase 3. Además, solo la Clase 3 mostró una reducción de FA en la comisura anterior, un tracto que conecta ambos lóbulos temporales anteriores. De igual manera, la Clase 3 mostró cambios bilaterales en la cápsula interna, la cápsula externa, ambos lóbulos temporales y la mayor parte del cuerpo calloso (Figura 4.19-inferior).

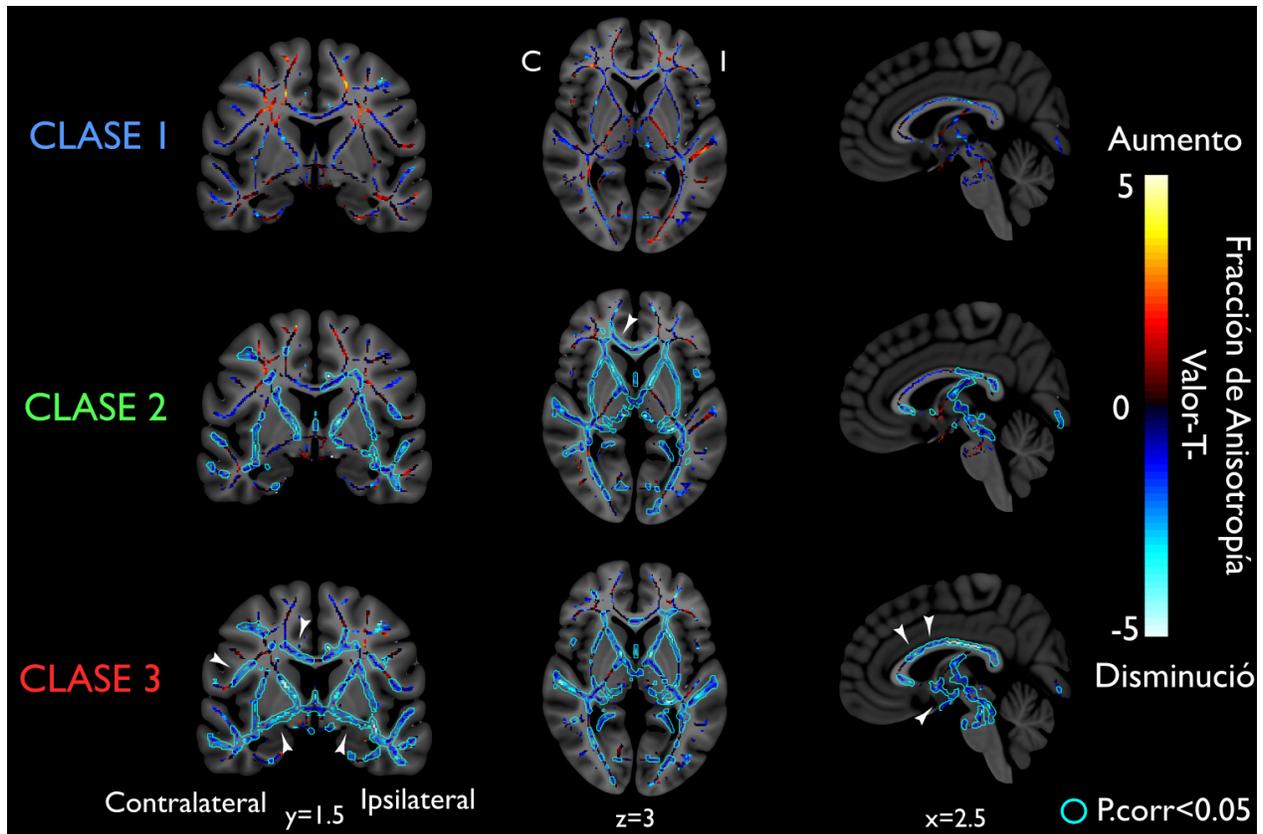


Figura 4.19: Las estadística espacial basada en tractos (TBSS) muestra el valor T de las áreas con cambios en la FA en comparación con los controles para cada Clase cognitiva. Las diferencias significativas de FA corregidas por comparaciones múltiples se observan delineadas en color azul claro. Las flechas blancas muestran aquellas áreas más afectadas y únicas para la Clase 2 y 3.

Organización *Rich-Club* entre perfiles cognitivos

El efecto de *rich-club* ponderado se determinó a partir de la centralidad de grado (K) y representa el nivel de conectividad entre los principales centros del cerebro. El efecto ponderado de *rich-club* se mide a través de la prominencia, la cual se define como el valor del *rich-club* ponderado con un grado mayor que un nodo dado cuando se compara con una red aleatoria nula. La organización reducida del *rich-club* esta asociada con un nivel más bajo de conectividad entre las principales áreas (nodos) del cerebro.

La organización ponderada de *rich-club* calculada por clase mostró un menor nivel de conectividad entre en la Clase 3 (prominencia del rango de grados de 125 a 145) seguido por la Clase 2. Por el contrario, la Clase 1 tiene una organización de *rich-club* similar a la de los controles (Figura 4.20).

La Clase 3 tiene una reducción del efecto ponderado del *rich-club* lo cual se interpreta como una desorganización y disminución de aquellos nodos ricamente conectados respecto a los controles. De manera similar a los resultados anteriores la Clase 2 tiene un gradiente mayor que la Clase 3 pero menos que la Clase 1 y los controles.

Compromiso del conectoma estructural entre perfiles cognitivos

De manera similar a los hallazgos en la IRM estructural, los parámetros de la topología de red tuvieron un gradiente creciente de cambios de Clase 1 (el más similar a los controles) a Clase 3 (el más anormal, Figura 4.21-D,E,F). La clase 1 presentó aumentos sutiles de la centralidad del grado y del coeficiente de agrupamiento en relación con los controles en el giro del cíngulo (ipsilaterales) y regiones parietales. La clase 2 mostró una disminución significativa del coeficiente de agrupamiento en el surco suborbital contralateral y en el surco frontal inferior ($pFDR < 0.025$). A nivel de todo el conectoma, la Clase 3 mostró los aumentos más marcados del camino mínimo, mientras que las Clases 1 y 2 no tuvieron diferencias en esta medida respecto a los controles ($pFDR < 0.025$). En la Clase 3, los aumentos de la camino mínimo fueron más marcados en los lóbulos temporales laterales y medios en ambos hemisferios, el lóbulo occipital ipsilateral frontal y el contralateral (Figura 4.21-F).

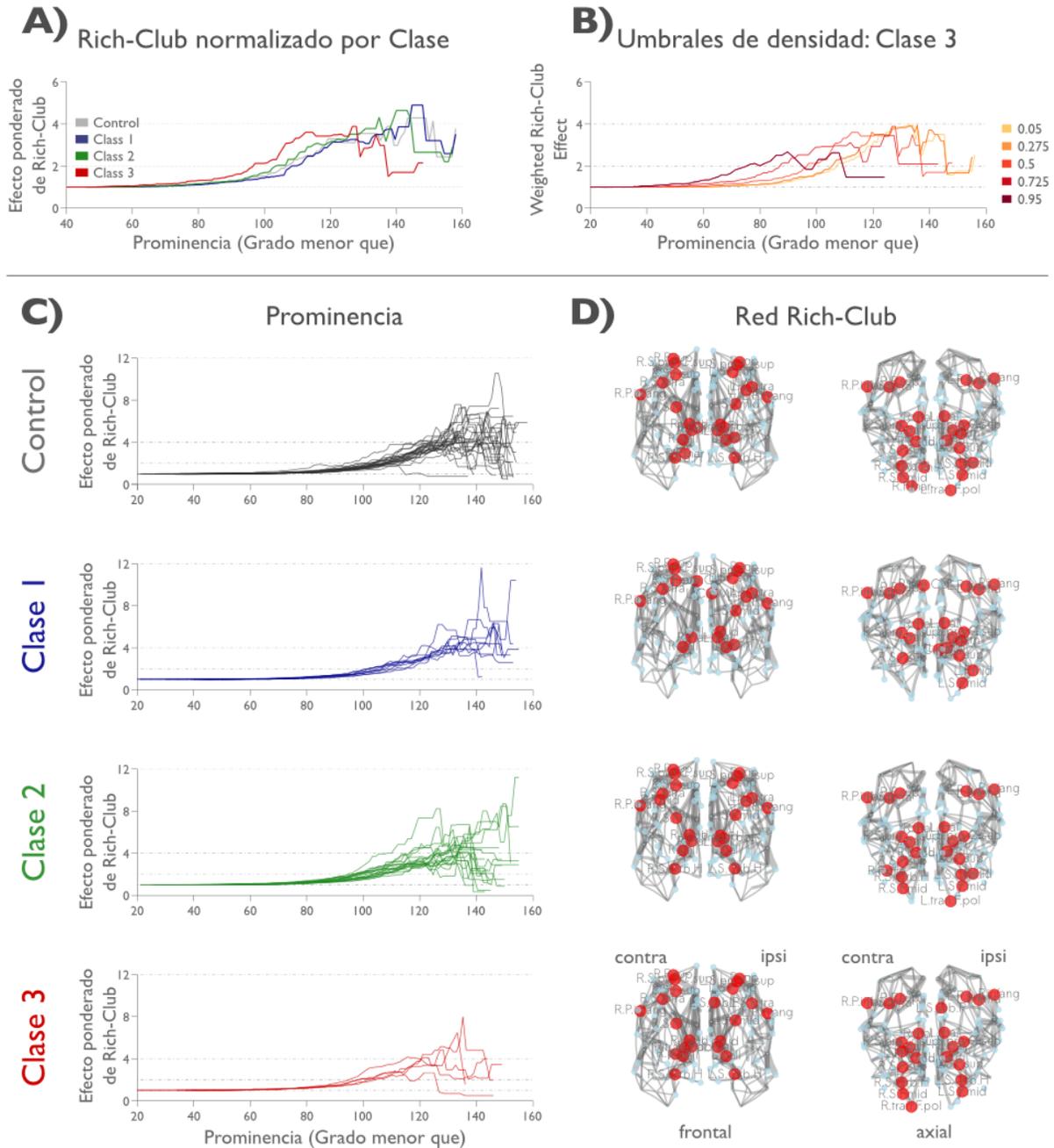


Figura 4.20: **A.** Promedio ponderado de *rich-club* para cada clase. Cada línea representa el valor medio por clase. **B.** Media Clase 3 *rich-club* ponderado en función del porcentaje de conexiones compartidas dentro del grupo. Cuantas más conexiones se compartan para el grupo 3, las alteraciones topológicas de la red aumentarán, disminuyendo así el valor del club rico ponderado. **C.** Prominencia por clase, donde cada línea representa un sujeto. **D.** Representación gráfica del *rich-club* por clase. La columna izquierda representa una vista anteroposterior coronal y la columna derecha muestra la vista axial superinferior.

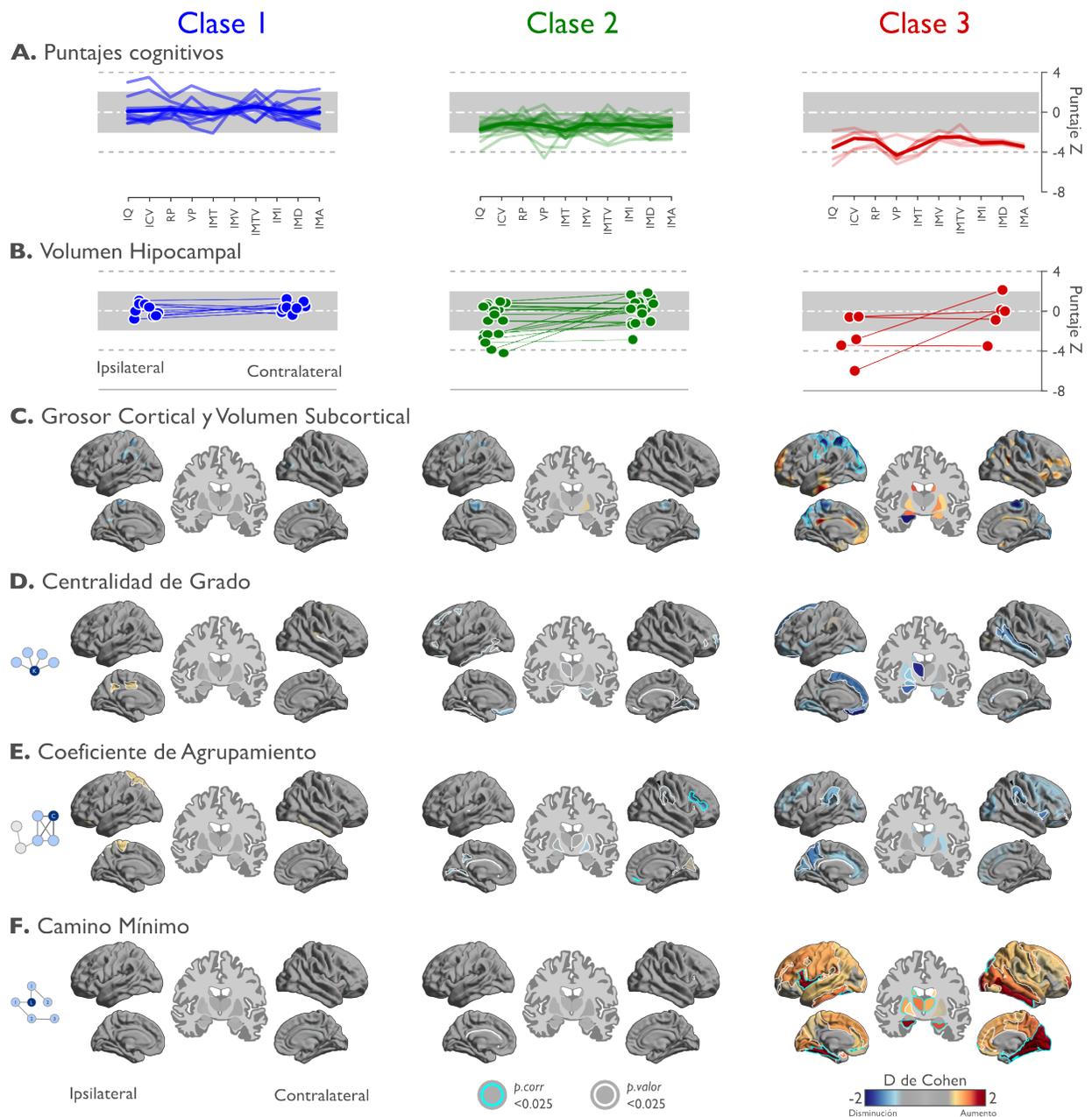


Figura 4.21: **A)** Puntuaciones cognitivas de los pacientes con ELT por clase cognitiva. Cada paciente se representa como una línea que indica sus puntuaciones cognitivas normalizadas basadas en el control, y la media de cada clase se representa como una línea gruesa. **B)** Volumen del hipocampo presentado como puntaje z basado en los controles. **C-F)** Para cada métrica, el tamaño del efecto (Cohen's D) de cada Clase comparado con los controles se proyecta sobre la superficie. Las diferencias significativas corregidas por comparaciones múltiples se describen en color cian; los contornos blancos representan $p < 0.025$ no corregidos.

Análisis de asociaciones multivariadas: Correlaciones canónicas

El análisis de correlación canónica (ACC) reveló una asociación significativa entre las características del perfil cognitivo y la estructura de la sustancia blanca, medida con topología de redes solo en la ELT ($p < 0.05$; Figura 4.22). Los patrones de carga mostraron que las puntuaciones cognitivas reducidas están relacionadas con una menor centralidad y coeficiente de agrupamiento, junto con una mayor longitud del camino mínimo. Las cargas asociadas a la variable canónica U1 y las medidas de topología de red abarcaron regiones corticales y subcorticales y se encuentran aumentadas tanto en regiones ipsilaterales como contralaterales. Específicamente, el aumento de longitud del camino mínimo se relacionó con puntuaciones cognitivas más bajas solo en la ELT, lo que indica asociaciones entre una menor eficiencia global de red y un peor rendimiento cognitivo. De manera similar, se encontró la centralidad de grado se reduce en los lóbulos frontales superiores bilaterales y en el giro precentral. Finalmente, el coeficiente de agrupamiento en el giro parietal ipsilateral y el giro frontal medio se relaciona con puntuaciones cognitivas más bajas. Cuando se agregaron características clínicas y de volumen al modelo de CCA, los resultados fueron consistentes con el modelo original, sin embargo, las cargas negativas asociadas con puntuaciones cognitivas más bajas también se relacionaron con los años de estudio y el volumen de ambos hipocampos (Figura 4.24). La CCA entre las medidas morfológicas de volumen y las características cognitivas no produjeron ninguna asociación significativa de la primer correlación canónica en los pacientes (Figura 4.23). Asimismo, ninguna de las correlaciones canónicas fueron significativa en los controles, lo que indica que estas relaciones son específicas de los pacientes con ELT.

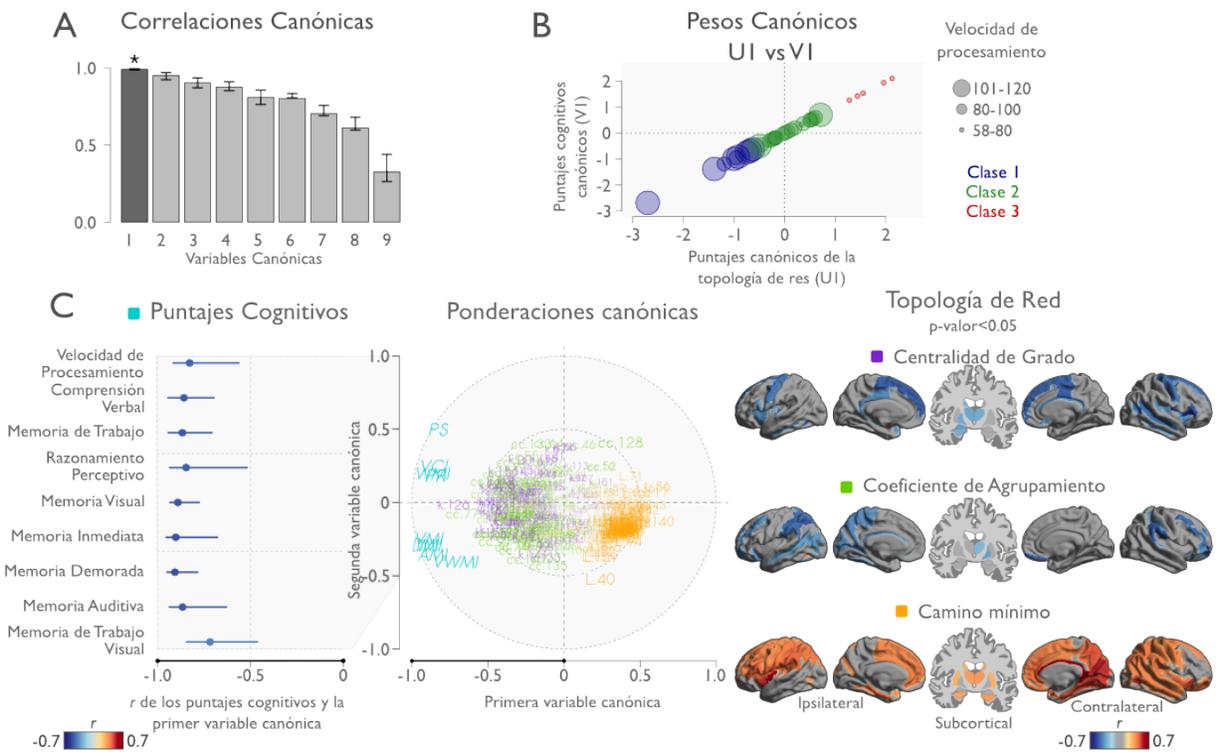


Figura 4.22: **A)** Valor de las correlaciones canónicas para cada variable canónica con intervalo de confianza y significancia (* y gris más oscuro). **B)** Diagrama de la relación de las ponderaciones canónicas asignadas a las puntuaciones cognitivas contra los parámetros de topología de red de la primera variable canónica para cada paciente con ELT (U1 vs V1). La puntuación de velocidad de procesamiento (PS) se muestra como el tamaño de los círculos, y el color representa la Clase cognitiva. **C)** Cargas cruzadas canónicas de las primeras y segundas variables canónicas para las puntuaciones cognitivas y los parámetros de red. Las cargas se obtienen correlacionando cada una de las variables directamente con una variable canónica. El **panel C-izquierdo** muestra la correlación entre cada puntuación cognitiva y la primera variable canónica. Las líneas representan el intervalo de confianza sobre la primera variable canónica (eje x). El **panel C-medial** muestra las puntuaciones cognitivas y las cargas de red en el plano de la primera y segunda variables canónicas. Se muestra las cargas de la topología de red representadas por el color: púrpura para el grado, verde para el coeficiente de agrupamiento y naranja para el camino mínimo característico. Las cargas cognitivas se representan en cian: memoria auditiva AMI, memoria visual VMI, memoria de trabajo visual VWM, memoria inmediata IMI, memoria retardada DMI, comprensión verbal VCI, memoria de trabajo WMI, velocidad de procesamiento PS y razonamiento perceptivo PR. El **panel C-derecho** muestra las cargas de red significativas de correlación de la primera variable canónica con U1, proyectada a la superficie y un corte coronal para los núcleos subcorticales para cada medida de topología de red.

rCCA en ELT con Variables Clínicas, Topología de Res y Volumen Hipocampal

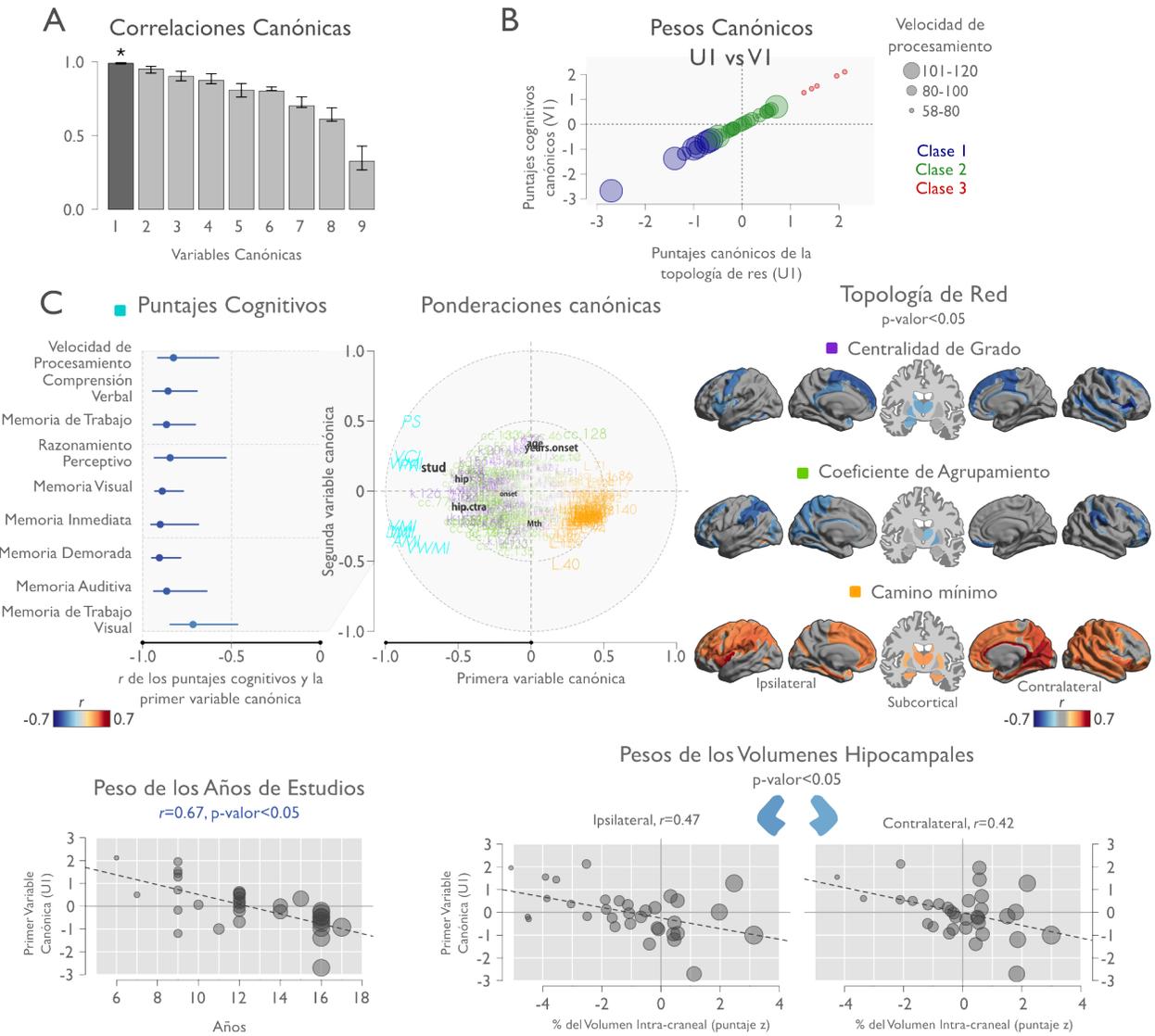


Figura 4.23: **A)** Valor de las correlaciones canónicas para cada variable canónica con intervalo de confianza y significancia. **B)** Diagrama de la relación de las ponderaciones canónicas asignadas a las puntuaciones cognitivas contra los parámetros de topología de red de la primera variable canónica para cada paciente con ELT (U1 vs V1). La puntuación de velocidad de procesamiento (PS) se muestra como el tamaño de los círculos, y el color representa la Clase cognitiva. **C)** Cargas cruzadas canónicas de las primeras y segundas variables canónicas para las puntuaciones cognitivas y los parámetros de red. El **panel C-izquierdo** muestra la correlación entre cada puntuación cognitiva y la primera variable canónica. Las líneas representan el intervalo de confianza sobre la primera variable canónica (eje x). El **panel C-medial** muestra las puntuaciones cognitivas y las cargas de red en el plano de la primera y segunda variables canónicas. Se muestra las cargas de la topología de red representadas por el color: púrpura para el grado, verde para el coeficiente de agrupamiento y naranja para el camino mínimo característico. Las cargas cognitivas se representan en color cian. El **panel C-derecho** muestra las cargas de red significativas de correlación de la primera variable canónica con U1, proyectada a la superficie y un corte coronal para los núcleos subcorticales para cada medida de topología de red. El **panel C-inferior** muestra los valores de las cargas canónicas y su correlación con U1 para años de estudios y ambos volúmenes hipocampales.

rCCA en ELT con Volúmenes Corticales y Subcorticales

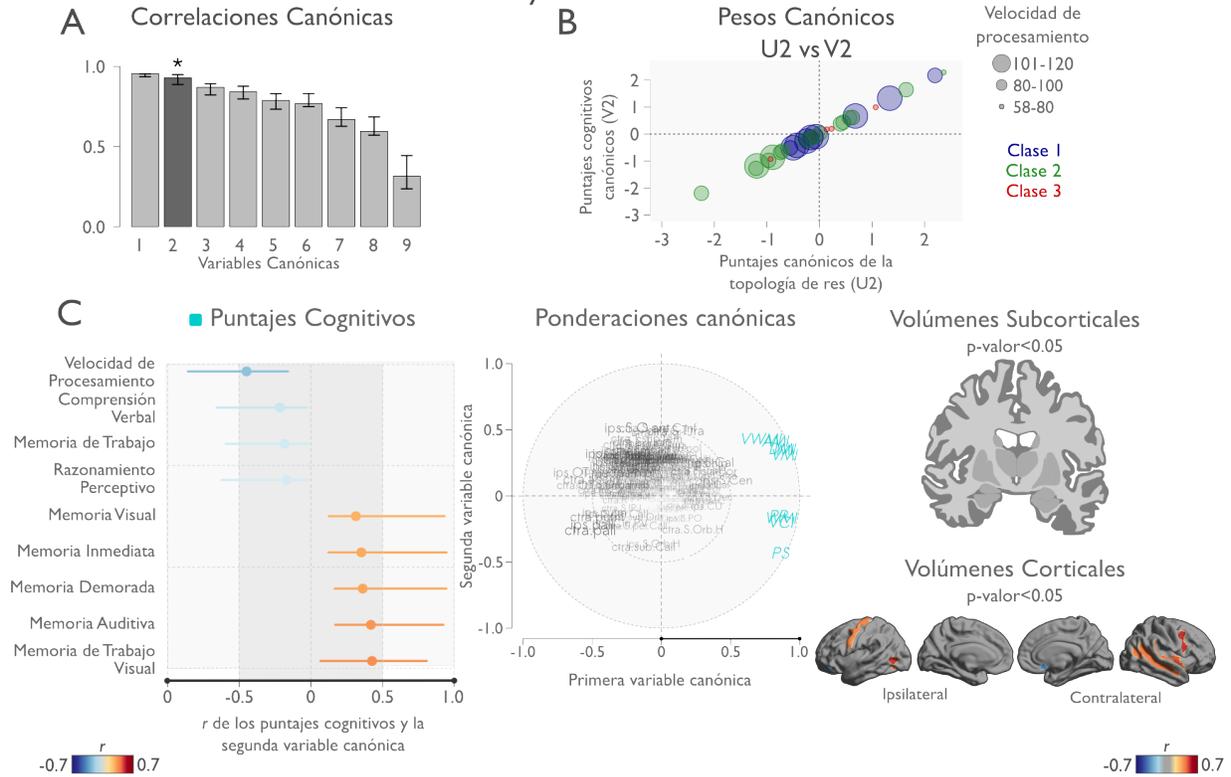


Figura 4.24: **A)** Valor de las correlaciones canónicas para cada variable canónica con intervalo de confianza y significancia (* y gris más oscuro). **B)** Diagrama de la relación de las ponderaciones canónicas asignadas a las puntuaciones cognitivas contra los volúmenes corticales y subcorticales de la segunda variable canónica para cada paciente con ELT (U2 vs V2). La puntuación de velocidad de procesamiento (PS) se muestra como el tamaño de los círculos, y el color representa la Clase cognitiva. **C)** Cargas cruzadas canónicas de las primeras y segundas variables canónicas para las puntuaciones cognitivas y los parámetros de red. El **panel C-izquierdo** muestra la correlación entre cada puntuación cognitiva y la segunda variable canónica. Las líneas representan el intervalo de confianza sobre la primera variable canónica (eje x). El **panel C-medial** muestra las puntuaciones cognitivas y las cargas de los volúmenes en el plano de la primera y segunda variables canónicas. Las cargas cognitivas se representan en color cian: memoria auditiva AMI, memoria visual VMI, memoria de trabajo visual VWM, memoria inmediata IMI, memoria retardada DMI, comprensión verbal VCI, memoria de trabajo WMI, velocidad de procesamiento PS y razonamiento perceptivo PR. El **panel C-derecho** muestra las cargas de la segunda variable canónica de los volúmenes significativos proyectados a la superficie y un corte coronal para los núcleos subcorticales.

Análisis de Convergencia

Un análisis integrador final examinó las asociaciones entre la rCCA y las soluciones de agrupamiento. En este análisis se observaron todos los puntajes cognitivos por Clase respecto a la variable canónica U1. Este análisis reveló una estrecha relación entre la primera variable canónica (U1) con nuestra clasificación robusta de clases para todas las puntuaciones cognitivas (Figura 4.25). Cuando controlamos nuestro modelo de rCCA para el volumen del hipocampo ipsilateral a la lesión y el espesor cortical medio, se conservaron las principales cargas canónicas, pero los pesos canónicos perdieron su relación jerárquica con las métricas cognitivas. Esto indica que existe una estrecha relación entre todos los cambios estructurales y los perfiles cognitivos solo en los pacientes con ELT. Estos cambios globales en la topología de red e hipocampales son codependientes con el perfil cognitivo.

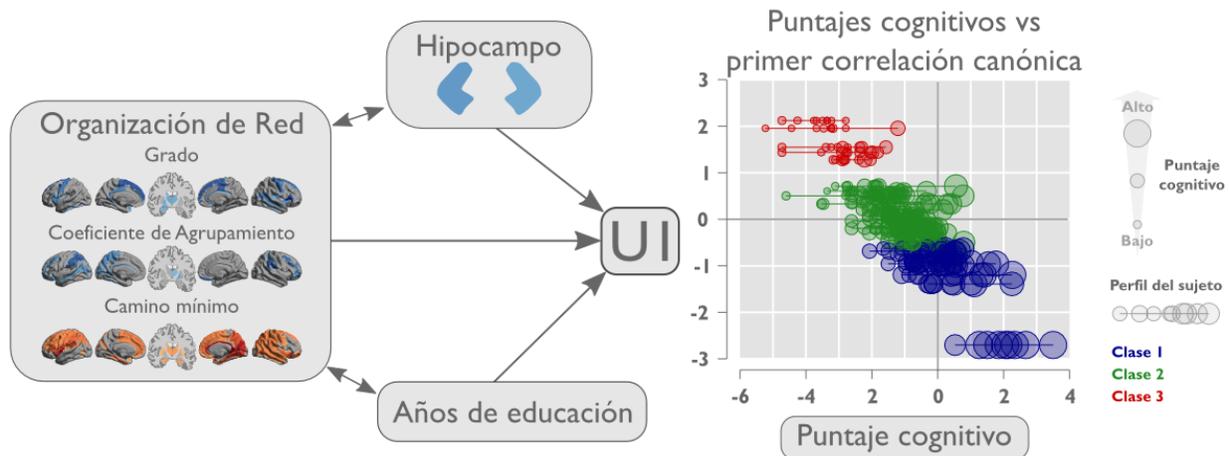


Figura 4.25: Gráfico de la relación entre la primera variable canónica (U1) y todas las puntuaciones cognitivas, coloreadas por clase en la parte derecha. El eje Y representa el valor de la primera variable canónica del modelo rCCA-ELT para cada sujeto, mientras que en el eje x trazamos todas las puntuaciones cognitivas como z-score basadas en controles. El perfil cognitivo de cada sujeto se muestra como una línea horizontal. El tamaño de los círculos representa la puntuación de cada prueba cognitiva. Las pruebas cognitivas individuales no son distinguibles en este gráfico. Del lado izquierdo se observa un diagrama de las relaciones multidimensionales entre los cambios estructurales, los años de educación y la variable canónica U1 que finalmente describe linealmente a los pacientes de acuerdo a su desempeño cognitivo.

Trayectorias cognitivas

Se evaluaron los cambios longitudinales en 17 pacientes con ELT de una manera cualitativa por medio un gráfico con la trayectoria de cada paciente para su cociente intelectual total y la memoria e trabajo visual (MTV, Figura 4.26). La MTV se eligió ya que es fue el dominio cognitivo que más variaciones tuvo entre la medida inicial y final del estudio. Se observó que no hubo grandes cambios significativos entre las clases sin embargo los sujetos que pertenecían a la Clase 1 tendieron a aumentar su IQ. Por otro lado la mayoría de los pacientes con ELT tuvieron una disminución importante en la memoria de trabajo visual. Los cambios en la MTV no se ven tan reflejados en el IQ total probablemente a compensaciones en los otros dominios cognitivos.

IQ y Memoria de trabajo visual

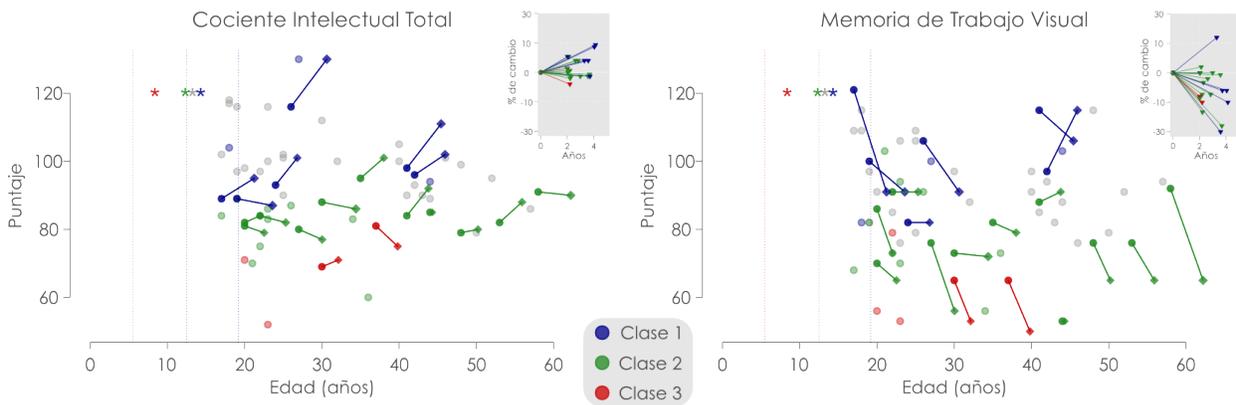


Figura 4.26: Trayectorias cognitivas de los pacientes con ELT. Se observan los puntos como sujetos individuales, los colores marcan la pertenencia a las clases cognitivas (Gris: controles; Azul:Clase 1, Verde: Clase2, Rojo: Clase:3). Los puntos que están remarcados unidos por una línea representan aquellos pacientes con datos longitudinales. Las tres líneas de regresión representan a cada clase (1,2,3, azul, verde, rojo y gris en los controles). Las líneas horizontales punteadas representan la edad promedio de inicio de la epilepsia y los asteriscos se localizan sobre el número de años de estudios promedio por clase. El recuadro gris de arriba a la derecha representa la tasa de cambio por sujeto respecto a si mismo desde el tiempo 0. La tasa de cambio en el eje-y es aumento cuando es positivo y disminución al ser negativo, cada flecha es un sujeto.

Sección 5

Discusión y Conclusiones



Aspectos destacados

- De acuerdo a todos los resultados obtenidos logramos corroborar que la ELT es una enfermedad de redes que afecta múltiples áreas que van más allá del sitio de origen de la crisis.
- Las anormalidades en la sustancia blanca tienen gran variabilidad en los pacientes con ELT y están estrechamente relacionadas con el desempeño cognitivo.
- Existen alteraciones estructurales y reorganización cerebral en todos los pacientes con ELT farmacorresistente.
- La presencia de esclerosis hipocampal obtenida por técnicas de neuroimagen en ELT, se asocia con una mayor afección de la sustancia blanca global y más alteraciones cognitivas.
- Los perfiles cognitivos tienen un sustrato anatómico común basado en conjuntos de alteraciones de varias estructuras anatómicas.
- El desempeño cognitivo de los pacientes con ELT va en función de la extensión del daño estructural asociado a la enfermedad.
- Longitudinalmente existen cambios en el desempeño cognitivo de la memoria de trabajo visual

Discusión

Se evaluó cómo se modula el rendimiento cognitivo por las características microestructurales de sustancia blanca (SB) en pacientes con ELT. Utilizando una análisis de la sustancia blanca en todo cerebro para evaluar la fracción de anisotropía como inferencia de la microarquitectura, encontramos anormalidades extensas en pacientes con ELT que están relacionadas con el rendimiento cognitivo. Mientras que los pacientes con ELT-Der tuvieron anormalidades de difusión más severas, sólo los pacientes con ELT-Izq mostraron correlaciones positivas entre las características de SB y el desempeño cognitivo. La presencia de EMT fue indicativa de anormalidades de difusión más profundas y déficits cognitivos en pacientes con ELT. Además, la agrupación de pacientes basada en su evaluación psicométrica mostró que la disminución del rendimiento cognitivo está asociada con un aumento de la carga de alteraciones en diversas regiones de la sustancia blanca.

Hace tiempo que se sabe que sobre los diversos déficits cognitivos observados en pacientes con ELT (Bell et al., 2011b; Hermann et al., 1997). Curiosamente, no todos los pacientes con ELT exhiben el mismo tipo de anomalías cognitivas. Un estudio previo mostró que casi la mitad de los pacientes con ELT estudiados tenían un desempeño cognitivo normal, mientras que el 24% mostraba un deterioro aislado de la memoria y el 29% presentaba déficits en todos los dominios cognitivos (Hermann et al., 2007). Los pacientes que estudiamos se clasificaron en los mismos tres perfiles cognitivos que en dicho estudio, siendo los déficits específicos de memoria el perfil más común observado en nuestra cohorte (Clase 2, Figura 4.18-B y Figura 4.21-A). La disminución del grosor cortical se ha asociado con estos perfiles cognitivos en estudios previos (Dabbs et al., 2009). En línea con estos informes, encontramos una relación proporcional entre la gravedad de las discapacidades cognitivas y las anomalías de la sustancia blanca (Figura 4.19) y cambios en el grosor cortical y volumen subcortical (Figura 4.21-B,C). El grado de atrofia hipocampal, pero no la lateralidad de las convulsiones, influyó notablemente en los perfiles cognitivos resultantes (Figura 4.18-d y Figura 4.21-B).

La sustancia blanca es fundamental para la integración de las redes cortico-corticales que subyacen a las funciones cognitivas (Cremers et al., 2016). Varios fascículos a través del cerebro han mostrado consistentemente anormalidades de difusión en pacientes con ELT (Otte et al., 2012b; Rodríguez-Cruces and Concha, 2015). Las reducciones de la FA y el aumento de la MD son los cambios de difusión en IRM que se encuentran con más frecuencia, y generalmente se supone que corresponden a la pérdida axonal y a las anomalías de la mielina. La sustancia blanca directamente debajo de la corteza ha mostrado anomalías de difusión similares que son independientes del adelgazamiento cortical, pero mediadas por la esclerosis hipocampal (Liu et al., 2016), que se asocian con reorganización de la topología de red (Bernhardt et al., 2019). Similar a otros grupos (Liu et al., 2012; Scanlon et al., 2013), encontramos reducciones de FA en el cuerpo calloso y bilateralmente en las cápsulas

internas y externas, corona radiata, cíngulo y SB temporal. Estas anormalidades no estaban relacionadas con la lateralización hemisférica del ELT. Ha habido informes contradictorios sobre el efecto de la lateralidad de las incautaciones en los parámetros de difusión (Ahmadi et al., 2009; Besson et al., 2014). Aunque a menudo bilateral, las reducciones de la FA son más marcadas en el lóbulo ipsilateral, mientras que el aumento de la MD parece ser bilateral, y las anormalidades disminuyen gradualmente a medida que los tractos se extienden desde el lóbulo temporal con el inicio del foco epiléptico (Concha et al., 2012). La presencia de EMT se ha relacionado con anormalidades de difusión más severas, en comparación con pacientes con ELT con IRM normal (Scanlon et al., 2013). En nuestra muestra de pacientes con ELT-Izq, aquellos con EMT asociada tuvieron más reducciones de FA en los lóbulos frontal y temporal, ipsilateral al foco de las convulsiones, que los pacientes sin EMT. Desafortunadamente, como no teníamos un grupo suficientemente grande de pacientes con ELT-Der sin EMT, no pudimos determinar si este patrón es cierto independientemente de la lateralidad de las convulsiones, sin embargo, los informes anteriores apoyan esta hipótesis (Concha et al., 2005; Liu et al., 2012; Scanlon et al., 2013).

Se ha informado que los pacientes con ELT-Izq tienen más déficits de memoria de trabajo (Tudisco et al., 2010), sin embargo, encontramos una mayor variabilidad del rendimiento de la memoria de trabajo en pacientes con ELT-Izq, mientras que los pacientes con ELT-Der mostraron puntuaciones consistentemente más bajas (Figura 4.8 y Figura 4.14). Este tipo de memoria se basa en una red cortical fronto-parietal bilateral que se apoya principalmente en el fascículo longitudinal superior (FLS) y el cíngulo (Stretton et al., 2012). Aunque no encontramos correlaciones específicamente entre la FA del FLS y la memoria de trabajo, las partes anterior y superior de la corona radiata demostraron claras correlaciones entre estas dos métricas. Esta última estructura contiene una gran proporción de fibras de asociación que son parte integral de la red fronto-parietal involucrada en la memoria de trabajo. La parte superior de la corona radiata se considera típicamente compuesta principalmente de fibras de proyección; sin embargo, según lo evaluado a través del modelo tensor, esta estructura también puede contener otros sistemas de fibras (Beaulieu et al., 2005). Proyectamos los vóxeles del esqueleto de sustancia blanca que se cruzan con el ROI para la corona radiata superior de vuelta a cada paciente con el espacio nativo de ELT-Izq y encontramos que aproximadamente el 10% de todos los vóxeles tenían direcciones de difusividad principal que corrían de anterior a posterior (es decir, compatibles con el FLS), alrededor de un tercio tenían difusividad principal de izquierda a derecha (es decir, cuerpo calloso), y el resto eran compatibles con fibras de proyección. A pesar de la heterogeneidad de esta estructura, las métricas de difusión tanto de la parte anterior como de la superior de la corona radiata se relacionan con las habilidades atencionales, memoria de trabajo y otras funciones ejecutivas (Stave et al., 2017). Las anormalidades de difusión que observamos en nuestra muestra

apoyan informes anteriores que describen disminución de la FA en el fascículo longitudinal superior (Winston et al., 2013) y probablemente se relacionan con perturbaciones de la red cortical implicada en la memoria de trabajo en la ELT (Stretton et al., 2012).

Los cambios en los parámetros de difusión del fascículo uncinado se ha asociado con déficits en la memoria inmediata y retardada Diehl et al. (2008). En nuestra cohorte, la anisotropía de difusión del fascículo izquierdo no mostró correlaciones significativas después de la corrección para comparaciones múltiples. El fórnix, siendo la estructura de SB más estrechamente relacionada con el hipocampo, es de particular interés pero, desafortunadamente, difícil de evaluar con los métodos utilizados en el presente trabajo. A pesar de esta limitación, la estructura del hemisferio izquierdo mostró una asociación con la velocidad de procesamiento y la memoria visual de trabajo en pacientes con ELT-Izq (sin corregir). Se ha demostrado que la FA de este tracto se correlaciona con la memoria (Alexander et al., 2014). La memoria verbal y no verbal inmediata se ha asociado con las propiedades de difusión del cíngulo parahipocámpico en pacientes con ELT (Yogarajah et al., 2008). Mientras que el cíngulo generalmente muestra una FA reducida en estos pacientes (Rodríguez-Cruces and Concha, 2015), sólo los pacientes con ELT-Izq mostraron una asociación (no corregida) entre el cíngulo ipsilateral y la memoria inmediata y la velocidad de procesamiento.

La velocidad de procesamiento se correlacionó con la FA de la cápsula externa izquierda sólo en pacientes con ELT-Izq (Figura 4.11). Esta puntuación cognitiva se correlacionó con la FA de la mayoría de las estructuras que también correlacionan con la memoria de trabajo, e incluía muchos fascículos de asociación. La similitud de los patrones de correlaciones se debe probablemente a la estrecha interdependencia de muchas funciones ejecutivas (y memoria de trabajo) con la velocidad de procesamiento. Las funciones ejecutivas están correlacionadas con las métricas de difusión de los tractos de asociación (Kucukboyaci et al., 2012). Sin embargo, mientras que dicho estudio encontró que estas asociaciones están presentes en los sujetos de control y se interrumpen en pacientes con ELT, encontramos que la correlación entre la velocidad de procesamiento y la FA de la cápsula externa izquierda era sólo significativa para los pacientes con ELT-Izq. Por otro lado, se ha demostrado que las habilidades verbales se correlacionan con la anisotropía de difusión de los fascículos frontooccipitales arcuados, uncinados e inferiores en pacientes con ELT, pero no en los controles (McDonald et al., 2014a, 2008). Sin embargo, en nuestros resultados no encontramos un patrón de anomalías en los fascículos que se relacionen con déficits verbales.

Varios factores pueden causar daños en la sustancia blanca (Concha, 2014) de forma independiente. En el caso de la epilepsia focal, Vaughan et al., 2017 han propuesto que un factor predisponente, además de un insulto precipitante, puede inducir anomalías de la SB asociada con la epileptogénesis, mientras que las convulsiones en curso provocan más daño en la SB que se extiende fuera del lóbulo temporal. Aunado a esto, los efectos

negativos de la medicación y de las convulsiones generalizadas repetidas pueden participar en las anormalidades que se han observado distribuidas a través de la sustancia blanca por todo el cerebro. En nuestra cohorte de pacientes con ELT, la Clase 3 presentó déficits cognitivos más profundos y distribuidos, además de anormalidades de difusión más extensas. Aunque la frecuencia de convulsiones en la Clase 3 no fue diferente, en promedio, a la de los pacientes con déficits cognitivos mínimos o selectivos (Clase 1 y 2). La duración de la enfermedad fue similar entre los pacientes clasificados como Clase 2 y 3, sin embargo, el último grupo, aunque pequeño en tamaño, estaba compuesto por pacientes con inicio de la epilepsia a una edad muy temprana.

La teoría de neurociencias de red sugiere que la cognición se origina a partir de las diferencias individuales en la topología y dinámicas del cerebro humano (Barbey, 2018). Para una óptima función cognitiva, se requiere integridad de las conexiones entre áreas cerebrales. En los casos en que se encuentra comprometida la sustancia blanca por algún proceso patológico, se han relacionado con cambios cognitivos (Langen et al., 2018; Bells et al., 2017). Las características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos en nuestro estudio, así como sus patrones de anormalidades estructurales y topológicas, apoyan la hipótesis de que el daño y reorganización cerebral principalmente de la sustancia blanca se relacionan con los estos cambios cognitivos. Es difícil desentrañar los numerosos factores que influyen en las capacidades cognitivas, y en el caso de la epilepsia, éstos se ven agravados por las comorbilidades neuropsiquiátricas y las consideraciones sociales y psicológicas, así como por los efectos de la medicación y las convulsiones en curso (Eddy et al., 2011). La reorganización cerebral inferida por los diversos cambios de la sustancia gris y blanca y las características clínicas de los pacientes con ELT también han sido difíciles de identificar, pero la naturaleza progresiva de los cambios cerebrales en los pacientes con convulsiones en curso sugiere una condición progresiva con consecuencias en el rendimiento cognitivo (Seidenberg et al., 2007). Las evaluaciones cognitivas longitudinales han revelado que sólo un subconjunto de pacientes con ELT (20%) muestran un declive cognitivo progresivo (Hermann et al., 2006), y estos pacientes también mostraron capacidades cognitivas reducidas al inicio del estudio, y atrofia de la sustancia gris y blanca, en comparación con los pacientes que no mostraron un declive cognitivo progresivo durante un intervalo de 4 años. Nuestros datos muestran que diferentes perfiles cognitivos están asociados con diferentes grados de anormalidades cerebrales.

A partir del modelo multivariado, se encontró que la heterogeneidad del rendimiento cognitivo observada en los pacientes con ELT mantiene una relación estrecha con la topología de red, la morfología y las características clínicas. En segundo lugar, la agrupación cognitiva basada en datos convergió en una solución de tres clases muy parecida a los informes anteriores (Hermann et al., 2007; Dabbs et al., 2009). Cada Clase exhibió un patrón particular de anormalidades estructurales crecientes y topología de red que reducen la eficiencia de la

conectividad cerebral. Finalmente, el análisis multivariado y la agrupación no supervisada mostraron resultados convergentes que vinculan la estructura cerebral y las capacidades cognitivas en la ELT. Como conclusión, nuestros resultados son indicativos de que las anomalías generalizadas de difusión de la sustancia blanca que se reportan con frecuencia están asociadas con el deterioro cognitivo y que el grado y la extensión de dichas anomalías están relacionados con el desempeño en pacientes con ELT. La comprensión de los mecanismos que impulsan los diferentes fenotipos cognitivos observados en los pacientes con ELT conducirá a un mejor pronóstico del deterioro cognitivo y a un apoyo en la identificación de los pacientes en riesgo.

Conclusiones Generales

Nuestros hallazgos enfatizan una estrecha interacción entre el deterioro cognitivo multidominio y las anomalías de la red a gran escala, lo que contribuye a la comprensión de los déficits funcionales en los pacientes con ELT. El grado de compromiso de la sustancia blanca parece ser la causa subyacente de la variabilidad del rendimiento cognitivo en el ELT. La red de medidas topológicas que encontramos, se relaciona estrechamente con las principales áreas afectadas en la ELT y en un futuro podría ser la base de un modelo predictivo que apoye al pronóstico y diagnóstico personalizado. Las técnicas no supervisadas sobre las puntuaciones cognitivas multidominio permitieron una clasificación robusta de los pacientes con ELT, y los perfiles cognitivos resultantes se relacionaron fuertemente con la propagación del daño estructural. Este trabajo amplía la investigación previa al abordar el papel potencial del conectoma estructural como marcador objetivo del rendimiento cognitivo, el cual permitirá realizar evaluaciones longitudinales de las cargas cognitivas inducidas por la progresión de la enfermedad.

- En la ELT, el daño estructural generalizado, lleva a una disrupción en las comunicaciones entre diferentes áreas del cerebro y se refleja en el desempeño cognitivo.
- Más años de educación, la ausencia de EMT y menos anomalías de la sustancia blanca son rasgos comunes en el perfil cognitivo con puntuaciones normales.
- Existe una relación entre la integridad de las redes estructurales y los perfiles cognitivos.
- Se identificaron conjuntos de estructuras (redes) asociadas a los cambios en el desempeño cognitivo.

Limitantes y Prospectivas del Estudio

Las capacidades cognitivas generales están moduladas por factores genéticos, ambientales y sociales. Estos no pueden ser extraídos usando un diseño transversal. Aunque se excluyeron los pacientes tratados con aquellos fármacos antiepilépticos (FAE) que tienen un impacto negativo sobre las capacidades cognitivas (benzodiazepinas), no excluye la posibilidad de un efecto crónico de algunos FAE con las anormalidades progresivas de la sustancia blanca (Vaughan et al., 2017). Desafortunadamente, los pacientes con TLE son referidos a un epileptólogo especializado sólo después de varios años de tratamientos fallidos con FAE. Además del daño potencial de la sustancia blanca inducido por un tratamiento fallido, existe una pérdida de oportunidades educativas y de calidad de vida que tiene repercusiones duraderas en las capacidades cognitivas. Se requieren análisis longitudinales y multivariados de cohortes cuidadosamente seleccionadas de pacientes con ELT para resolver la contribución de estos factores.

Por otro lado, nuestra muestra de pacientes con ELT incluyó a aquellos con crisis epilépticas izquierdas, derechas y bilaterales. Además de centrarnos en las diferencias cognitivas y de conexión entre pacientes con ELT derecho o izquierdo, estudiamos en las diferencias relacionadas con el foco epiléptico ipsilateral (Bernhardt et al., 2013; Maccotta et al., 2015; Kim et al., 2011). Aunque esto aumentó el poder estadístico de nuestro estudio, limita las conclusiones que se pueden sacar con respecto a la lateralidad de las crisis en el análisis de correlaciones canónicas (ACC). Para probar nuestra misma metodología sin centrarnos en los cambios respecto al sitio ipsilateral de las crisis, se requeriría una muestra heterogénea más grande. Las cohortes internacionales como ENIGMA-epilepsia podrían ser útiles para resolver este problema.

Otros factores limitan potencialmente la generalización de nuestros hallazgos. En comparación con la mayoría de los estudios de pacientes con ELT, que incluyen pacientes derivados para evaluación prequirúrgica, nuestros pacientes fueron reclutados en gran medida en clínicas ambulatorias. Esto se refleja en la proporción relativamente menor de pacientes con EMT (58%), en comparación con la prevalencia de EMT observada en los centros de atención terciaria, que puede superar el 75% (Clusmann et al., 2002). De acuerdo con las características de esta población, y aunque se han realizado grandes esfuerzos para identificar la lateralidad de la ELT y el EMT, no existen pruebas inequívocas de la lateralidad de las crisis y de la patología del hipocampo. El tamaño general de la muestra es relativamente pequeño, particularmente cuando se consideran los subgrupos de pacientes y desafortunadamente, no pudimos reclutar suficientes pacientes con ELT-Der sin EMT para realizar una evaluación completa del efecto diferencial de la presencia de esclerosis hipocampal.

Otras limitantes metodológicas requieren consideración especial. En primer lugar, nuestra parametrización de la red se basó en la deconvolución esférica restringida en lugar de las redes

de tensores de difusión para superar el problema de las fibras cruzadas (Jeurissen et al., 2013). Se logra una excelente reproducibilidad utilizando más de un millón de *streamlines* (Roine et al., 2019) y actualmente se considera como uno de los métodos más sensibles para inferir la conectividad estructural del cerebro (Thomas et al., 2014). Sin embargo se trata de un procedimiento extremadamente exigente mucho poder computacional, y se encuentra lejos del uso clínico cotidiano, se requiere el desarrollo de algoritmos computacionales más rápidos y menos intensos. Aunado a esto, es bien conocido que los métodos de tractografía n un gran número de conexiones con falsos positivas (Maier-Hein et al., 2017). Intentamos minimizar estas conexiones espurias utilizando SIFT (Smith et al., 2013), lo que reduce el número de conexiones inter-nodales a aquellas que son realistas de acuerdo a los datos anatómicos subyacentes, el futuro desarrollo de estas técnicas y mas bajos costes computaciones podrían abrir su uso general.

Otra cuestión metodológica es el hecho de que la modulación y la dinámica de la red no pueden proporcionarse a través del recuento de *streamlines* en un estudio transversal. La predicción de la dinámica de los cambios estructurales es un tema de estudio futuro. Sugerimos diseños longitudinales junto con mediciones funcionales para superar este problema de cambios dinámicos y relaciones funcionales-estructurales en la epilepsia.

Por otro lado, es importante notar que fusionamos dos plantillas diferentes para las regiones cerebrales corticales y subcorticales. Se busca consistencia entre los sujetos utilizando las mismas segmentaciones anatómicas basadas en el espacio nativo del sujeto para facilitar la reproducibilidad y evitar así las segmentaciones aleatorias. Somos conscientes de que las propiedades topológicas pueden variar en función del esquema de segmentación (Zalesky et al., 2010). Las propiedades topológicas de una red estructural con un mayor rango de resolución de segmentaciones serían un tema de interés para estudios futuros. Adicionalmente, el algoritmo original para el cálculo del camino mínimo característico resulta en infinito cuando no hay conexión entre nodos, implementamos la sugerencia de sustituir el infinito por el camino mínimo de mayor longitud en la red (Fornito et al., 2010), que podría conducir artificialmente a valores muy altos en ausencia de conexiones. Sin embargo, se entiende que estas conexiones inexistentes podrían deberse a la pérdida de organización anatómica subyacente.

Finalmente, para superar las limitaciones de estudios futuros, sugerimos explorar las trayectorias longitudinales de los cambios cognitivos y estructurales de los pacientes con ELT clasificados con un enfoque multivariado, para probar modelos predictivos en nuevos conjuntos de datos.

Referencias

- Ahmadi, M. E., Hagler, D., McDonald, C. R., Tecoma, E., Iragui, V., Dale, A. M., and Halgren, E. (2009). Side matters: diffusion tensor imaging tractography in left and right temporal lobe epilepsy. *American journal of neuroradiology*, 30(9):1740–1747.
- Alexander, R. P. D., Concha, L., Snyder, T. J., Beaulieu, C., and Gross, D. W. (2014). Correlations between limbic white matter and cognitive function in temporal-lobe epilepsy, preliminary findings. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6(142):1–6.
- Andersson, J. L. and Sotiropoulos, S. N. (2016). An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion mr imaging. *Neuroimage*, 125:1063–1078.
- Antel, S. B., Li, L. M., Cendes, F., Collins, D. L., Kearney, R. E., Shinghal, R., and Arnold, D. L. (2002). Predicting surgical outcome in temporal lobe epilepsy patients using mri and mrsi. *Neurology*, 58(10):1505–12.
- Avants, B. B., Epstein, C. L., Grossman, M., and Gee, J. C. (2008). Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. *Medical image analysis*, 12(1):26–41.
- Barbey, A. K. (2018). Network neuroscience theory of human intelligence. *Trends in cognitive sciences*, 22(1):8–20.
- Beaulieu, C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed*, 15:435–455.
- Beaulieu, C., Plewes, C., Paulson, L. A., Roy, D., Snook, L., Concha, L., and Phillips, L. (2005). Imaging brain connectivity in children with diverse reading ability. *Neuroimage*, 25(4):1266–1271.
- Bell, B., Lin, J. J., Seidenberg, M., and Hermann, B. (2011a). The neurobiology of cognitive disorders in temporal lobe epilepsy. *Nature Reviews Neurology*, 7(3):154–164.
- Bell, B., Lin, J. J., Seidenberg, M., and Hermann, B. (2011b). The neurobiology of cognitive disorders in temporal lobe epilepsy. *Nat. Rev. Neurol*, 7:154–164.
- Bellec, P., Rosa-Neto, P., Lyttelton, O. C., Benali, H., and Evans, A. C. (2010). Multi-level bootstrap analysis of stable clusters in resting-state fmri. *Neuroimage*, 51(3):1126–1139.
- Bells, S., Lefebvre, J., Prescott, S. A., Dockstader, C., Bouffet, E., Skocic, J., Laughlin, S., and Mabbott, D. J. (2017). Changes in white matter microstructure impact cognition by disrupting the ability of neural assemblies to synchronize. *Journal of Neuroscience*, 37(34):8227–8238.

- Benjamini, Y. and Hochberg, Y. (1995). Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal statistical society: series B (Methodological)*, 57(1):289–300.
- Bernhardt, B., Hong, S.-J., Bernasconi, A., and Bernasconi, N. (2013). Imaging structural and functional brain networks in temporal lobe epilepsy. *Frontiers in human neuroscience*, 7:624.
- Bernhardt, B. C., Bernasconi, A., Liu, M., Hong, S.-J., Caldairou, B., Goubran, M., Guiot, M. C., Hall, J., and Bernasconi, N. (2016). The spectrum of structural and functional imaging abnormalities in temporal lobe epilepsy. *Annals of neurology*, 80(1):142–153.
- Bernhardt, B. C., Bernasconi, N., Concha, L., and Bernasconi, A. (2010). Cortical thickness analysis in temporal lobe epilepsy: reproducibility and relation to outcome. *Neurology*, 74(22):1776–1784.
- Bernhardt, B. C., Bernasconi, N., Hong, S.-J., Dery, S., and Bernasconi, A. (2015a). Subregional mesiotemporal network topology is altered in temporal lobe epilepsy. *Cerebral cortex*, 26(7):3237–3248.
- Bernhardt, B. C., Bernasconi, N., Kim, H., and Bernasconi, A. (2012). Mapping thalamocortical network pathology in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 78(2):129–136.
- Bernhardt, B. C., Bonilha, L., and Gross, D. W. (2015b). Network analysis for a network disorder: the emerging role of graph theory in the study of epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 50:162–170.
- Bernhardt, B. C., Chen, Z., He, Y., Evans, A. C., and Bernasconi, N. (2011). Graph-theoretical analysis reveals disrupted small-world organization of cortical thickness correlation networks in temporal lobe epilepsy. *Cerebral cortex*, 21(9):2147–2157.
- Bernhardt, B. C., Fadaie, F., Liu, M., Caldairou, B., Gu, S., Jefferies, E., Smallwood, J., Bassett, D. S., Bernasconi, A., and Bernasconi, N. (2019). Temporal lobe epilepsy: Hippocampal pathology modulates connectome topology and controllability. *Neurology*, 92(19):e2209–e2220.
- Besson, P., Dinkelacker, V., Valabregue, R., Thivard, L., Leclerc, X., Baulac, M., Sammler, D., Colliot, O., Lehericy, S., Samson, S., et al. (2014). Structural connectivity differences in left and right temporal lobe epilepsy. *Neuroimage*, 100:135–144.
- Blanc, F., Martinian, L., Liagkouras, I., Catarino, C., Sisodiya, S. M., and Thom, M. (2011). Investigation of widespread neocortical pathology associated with hippocampal sclerosis in epilepsy: a postmortem study. *Epilepsia*, 52(1):10–21.
- Bonilha, L., Nesland, T., Martz, G. U., Joseph, J. E., Spampinato, M. V., Edwards, J. C., and Tabesh, A. (2012). Medial temporal lobe epilepsy is associated with neuronal fibre loss and paradoxical increase in structural connectivity of limbic structures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 83(9):903–909.
- Catani, M. et al. (2005). The rises and falls of disconnection syndromes. *Brain*, 128(10):2224–2239.
- Charrad, M., Ghazzali, N., Boiteau, V., and Niknafs, A. (2012). Nbclust package: finding the relevant number of clusters in a dataset. *J. Stat. Softw.*
- Chiang, S. and Haneef, Z. (2014). Graph theory findings in the pathophysiology of temporal lobe epilepsy. *Clinical Neurophysiology*, 125(7):1295–1305.

- Clusmann, H., Schramm, J., Kral, T., Helmstaedter, C., Ostertun, B., Fimmers, R., Haun, D., and Elger, C. E. (2002). Prognostic factors and outcome after different types of resection for temporal lobe epilepsy. *Journal of neurosurgery*, 97(5):1131–1141.
- Concha, L. (2014). A macroscopic view of microstructure: using diffusion-weighted images to infer damage, repair, and plasticity of white matter. *Neuroscience*, 276:14–28.
- Concha, L., Beaulieu, C., Collins, D. L., and Gross, D. W. (2009). White-matter diffusion abnormalities in temporal-lobe epilepsy with and without mesial temporal sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80(3):312–319.
- Concha, L., Beaulieu, C., and Gross, D. (2005). Bilateral limbic diffusion abnormalities in unilateral temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*, 57(2):188–96.
- Concha, L., Kim, H., Bernasconi, A., Bernhardt, B., and Bernasconi, N. (2012). Spatial patterns of water diffusion along white matter tracts in temporal lobe epileps. *Neurology*, 79(5):455–62.
- Concha, L., Livy, D. J., Beaulieu, C., Wheatley, B. M., , and Gross, D. W. (2010). In vivo diffusion tensor imaging and histopathology of the fimbria-fornix in temporal lobe epilepsy. *The Journal of Neuroscience*, 30(3):996 –1002.
- Coras, R., Milesi, G., Zucca, I., Mastropietro, A., Scotti, A., Figini, M., Mühlebner, A., Hess, A., Graf, W., Tringali, G., et al. (2014). 7 t mri features in control human hippocampus and hippocampal sclerosis: An ex vivo study with histologic correlations. *Epilepsia*, 55(12):2003–2016.
- Coupé, P., Manjón, J. V., Fonov, V., Pruessner, J., Robles, M., and Collins, D. L. (2011). Patch-based segmentation using expert priors: Application to hippocampus and ventricle segmentation. *NeuroImage*, 54(2):940–954.
- Coupé, P., Yger, P., Prima, S., Hellier, P., Kervrann, C., and Barillot, C. (2008). An optimized blockwise nonlocal means denoising filter for 3-d magnetic resonance images. *IEEE transactions on medical imaging*, 27(4):425–441.
- Cremers, L. G., de Groot, M., Hofman, A., Krestin, G. P., van der Lugt, A., Niessen, W. J., Vernooij, M. W., and Ikram, M. A. (2016). Altered tract-specific white matter microstructure is related to poorer cognitive performance: the rotterdam study. *Neurobiology of aging*, 39:108–117.
- Dabbs, K., Jones, J., Seidenberg, M., and Hermann, B. (2009). Neuroanatomical correlates of cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 15(4):445–451.
- Dale, A. M., Fischl, B., and Sereno, M. I. (1999). Cortical surface-based analysis: I. segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*, 9(2):179–194.
- Dell’Acqua, F. and Tournier, J.-D. (2019). Modelling white matter with spherical deconvolution: How and why? *NMR in Biomedicine*, 32(4):e3945.
- DeSalvo, M. N., Douw, L., Tanaka, N., Reinsberger, C., and Stufflebeam, S. M. (2013). Altered structural connectome in temporal lobe epilepsy. *Radiology*, 270(3):842–848.

- Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., Buckner, R. L., Dale, A. M., Maguire, R. P., Hyman, B. T., et al. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on mri scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*, 31(3):968–980.
- Destrieux, C., Fischl, B., Dale, A., and Halgren, E. (2010). Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *Neuroimage*, 53(1):1–15.
- Diehl, B., Busch, R. M., Duncan, J. S., Piao, Z., Tkach, J., and Lüders, H. O. (2008). Abnormalities in diffusion tensor imaging of the uncinat fasciculus relate to reduced memory in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 49(8):1409–1418.
- Dijkstra, E. W. (1959). A note on two problems in connexion with graphs. *Numerische mathematik*, 1(1):269–271.
- Dodson, W. E., Shorvo, S., Perucc, E., and Fish, D. (2004). “Definitions and classification of Epilepsy,” in *The treatment of Epilepsy*. Blackwell publishing, second edition. pp. 3-20.
- Duffau, H. (2008). The anatomo-functional connectivity of language revisited: new insights provided by electrostimulation and tractography. *Neuropsychologia*, 46(4):927–934.
- Durrett, R. (2009). *Elementary probability for applications*. Cambridge University Press.
- Eddy, C. M., Rickards, H. E., and Cavanna, A. E. (2011). The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 4(6):385–407.
- Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagae, L., Moshé, S. L., Peltola, J., Roulet Perez, E., et al. (2017). Operational classification of seizure types by the international league against epilepsy: Position paper of the ilae commission for classification and terminology. *Epilepsia*, 58(4):522–530.
- Fisher, R. S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., and Jr, J. E. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the international league against epilepsy (ilae) and the international bureau for epilepsy (ibe). *Epilepsia*, 46(4):470–472.
- Fornito, A., Zalesky, A., and Bullmore, E. T. (2010). Network scaling effects in graph analytic studies of human resting-state fmri data. *Frontiers in systems neuroscience*, 4:22.
- Friston, K. J. (2011). Functional and effective connectivity: a review. *Brain connectivity*, 1(1):13–36.
- Garbelli, R., Milesi, G., Medici, V., Villani, F., Didato, G., Deleo, F., D’Incerti, L., Morbin, M., Mazzoleni, G., Giovagnoli, A. R., et al. (2012a). Blurring in patients with temporal lobe epilepsy: clinical, high-field imaging and ultrastructural study. *Brain*, 135(8):2337–2349.
- Garbelli, R., Milesi, G., Medici, V., Villani, F., Didato, G., Deleo, F., D’Incerti, L., Morbin, M., Mazzoleni, G., Giovagnoli, A. R., Parente, A., Zucca, I., Mastropietro, A., and Spreafico, R. (2012b). Blurring in patients with temporal lobe epilepsy: clinical, high-field imaging and ultrastructural study. *Brain*, 135:2337–2349.
- González, I., Déjean, S., Martin, P. G., Baccini, A., et al. (2008). Cca: An r package to extend canonical correlation analysis. *Journal of Statistical Software*, 23(12):1–14.

- Gorgolewski, K. J., Auer, T., Calhoun, V. D., Craddock, R. C., Das, S., Duff, E. P., Flandin, G., Ghosh, S. S., Glatard, T., Halchenko, Y. O., et al. (2016). The brain imaging data structure, a format for organizing and describing outputs of neuroimaging experiments. *Scientific Data*, 3:160044.
- Hagmann, P., Cammoun, L., Gigandet, X., Meuli, R., Honey, C. J., Wedeen, V. J., and Sporns, O. (2008). Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS biology*, 6(7):e159.
- Helmstaedter, C. and Elger, C. (2009). Chronic temporal lobe epilepsy: a neurodevelopmental or progressively dementing disease? *Brain*, 132(10):2822–2830.
- Hermann, B., Seidenberg, M., Lee, E.-J., Chan, F., and Rutecki, P. (2007). Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(01):12–20.
- Hermann, B. P., Seidenberg, M., Dow, C., Jones, J., Rutecki, P., Bhattacharya, A., and Bell, B. (2006). Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy. *Annals of neurology*, 60(1):80–87.
- Hermann, B. P., Seidenberg, M., Jen Schoenfeld, M., and Davies, K. (1997). Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol*, 54(369).
- Holland, D., Kuperman, J. M., and Dale, A. M. (2010). Efficient correction of inhomogeneous static magnetic field-induced distortion in echo planar imaging. *Neuroimage*, 50(1):175–183.
- Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Woolrich, M. W., and Smith, S. M. (2012). Fsl. *Neuroimage*, 62(2):782–790.
- Jeurissen, B., Leemans, A., Tournier, J.-D., Jones, D. K., and Sijbers, J. (2013). Investigating the prevalence of complex fiber configurations in white matter tissue with diffusion magnetic resonance imaging. *Human brain mapping*, 34(11):2747–2766.
- Keller, S. S., Ahrens, T., Mohammadi, S., Gerdes, J. S., Möddel, G., Kellinghaus, C., Kugel, H., Weber, B., Ringelstein, E. B., and Deppe, M. (2013). Voxel-based statistical analysis of fractional anisotropy and mean diffusivity in patients with unilateral temporal lobe epilepsy of unknown cause. *Journal of Neuroimaging*, 23(3):352–359.
- Keller, S. S., Schoene-Bake, J.-C., Gerdes, J. S., Weber, B., and Deppe, M. (2012). Concomitant fractional anisotropy and volumetric abnormalities in temporal lobe epilepsy: cross-sectional evidence for progressive neurologic injury. *PloS one*, 7(10):e46791.
- Kendall, W., Marin, J.-M., and Robert, C. (2007). Brownian confidence bands on monte carlo output. *Statistics and Computing*, 17(1):1–10.
- Kim, C. H., Chung, C. K., Koo, B.-B., Lee, J.-M., Kim, J. S., and Lee, S. K. (2011). Changes in language pathways in patients with temporal lobe epilepsy: diffusion tensor imaging analysis of the uncinate and arcuate fasciculi. *World neurosurgery*, 75(3):509–516.
- Kucukboyaci, N. E., Girard, H., Hagler, D., Kuperman, J., Tecoma, E., Iragui, V., Halgren, E., and McDonald, C. (2012). Role of frontotemporal fiber tract integrity in task-switching performance of healthy controls and patients with temporal lobe epilepsy. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18(1):57–67.

- Kuzniecky, R. and Jackson, G. D. (2005). *Magnetic resonance in epilepsy: neuroimaging techniques*. Academic Press.
- Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Allen Hauser, W., Mathern, G., Moshé, S. L., Perucca, E., Wiebe, S., and French, J. (2010). Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc task force of the ilae commission on therapeutic strategies. *Epilepsia*, 51(6):1069–1077.
- Langen, C. D., Cremers, L. G., de Groot, M., White, T., Ikram, M. A., Niessen, W. J., and Vernooij, M. W. (2018). Disconnection due to white matter hyperintensities is associated with lower cognitive scores. *Neuroimage*, 183:745–756.
- Leemans, A. and Jones, D. K. (2009). The b-matrix must be rotated when correcting for subject motion in dti data. *Magnetic resonance in medicine*, 61(6):1336–1349.
- Liacu, D., Idy-Peretti, I., Ducreux, D., Boullieret, V., and de Marco, G. (2012). Diffusion tensor imaging tractography parameters of limbic system bundles in temporal lobe epilepsy patients. *Journal of magnetic resonance imaging*, 36(3):561–568.
- Liu, M., Bernhardt, B. C., Hong, S.-J., Caldirou, B., Bernasconi, A., and Bernasconi, N. (2016). The superficial white matter in temporal lobe epilepsy: a key link between structural and functional network disruptions. *Brain*, 139(9):2431–2440.
- Liu, M., Chen, Z., Beaulieu, C., and Gross, D. W. (2014). Disrupted anatomic white matter network in left mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 55(5):674–682.
- Liu, M., Concha, L., Lebel, C., Beaulieu, C., and Gross, D. (2012). Mesial temporal sclerosis is linked with more widespread white matter changes in temporal lobe epilepsy. *neuroimage clin.* 1(1), 99–105.
- Maccotta, L., Moseley, E. D., Benzinger, T. L., and Hogan, R. E. (2015). Beyond the ca 1 subfield: Local hippocampal shape changes in mri-negative temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 56(5):780–788.
- Maier-Hein, K. H., Neher, P. F., Houde, J.-C., Côté, M.-A., Garyfallidis, E., Zhong, J., Chamberland, M., Yeh, F.-C., Lin, Y.-C., Ji, Q., et al. (2017). The challenge of mapping the human connectome based on diffusion tractography. *Nature communications*, 8(1):1349.
- Mathern, G. W., Babb, T. L., Armstrong, D. L., Engel, J., and Pedley, T. A. (1997). Hippocampal sclerosis,” in epilepsy: A comprehensive textboo. *Eds. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers,*, page 133–155.
- McAndrews, M. P. and Cohn, M. (2012). Neuropsychology in temporal lobe epilepsy: influences from cognitive neuroscience and functional neuroimaging. *Epilepsy research and treatment*, 2012.
- McDonald, C., Ahmadi, M., Hagler, D., Tecoma, E., Iragui, V., Gharapetian, L., Dale, A., and Halgren, E. (2008). Diffusion tensor imaging correlates of memory and language impairments in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 71(23):1869–1876.
- McDonald, C. R., b, K. M. L., Hagler, D. J., Kucukboyaci, N. E., Kemmotsu, N., e, E. S. T., and Iragui, V. J. (2014a). White matter microstructure complements morphometry for predicting verbal memory in epilepsy. *Cortex*, 58:139–150.

- McDonald, C. R., Leyden, K. M., Hagler, D. J., Kucukboyaci, N. E., Kemmotsu, N., Tecoma, E. S., and Iragui, V. J. (2014b). White matter microstructure complements morphometry for predicting verbal memory in epilepsy. *Cortex*, 58:139–150.
- Mori, S. and van Zijl, P. C. M. (2002). Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. *NMR Biomed*, 17(7):468–80.
- Newman, M. E. (2003). The structure and function of complex networks. *SIAM review*, 45(2):167–256.
- Oishi, K., Faria, A., Jiang, H., Li, X., Akhter, K., Zhang, J., Hsu, J. T., Miller, M. I., van Zijl, P. C., Albert, M., et al. (2009). Atlas-based whole brain white matter analysis using large deformation diffeomorphic metric mapping: application to normal elderly and alzheimer’s disease participants. *Neuroimage*, 46(2):486–499.
- Oishi, K., Zilles, K., Amunts, K., Faria, A., Jiang, H., Li, X., Akhter, K., Hua, K., Woods, R., Toga, A. W., et al. (2008). Human brain white matter atlas: identification and assignment of common anatomical structures in superficial white matter. *Neuroimage*, 43(3):447–457.
- Opsahl, T., Colizza, V., Panzarasa, P., and Ramasco, J. J. (2008). Prominence and control: the weighted rich-club effect. *Physical review letters*, 101(16):168702.
- Otte, W. M., Dijkhuizen, R. M., van Meer, M. P., van der Hel, W. S., Verlinde, S. A., van Nieuwenhuizen, O., Viergever, M. A., Stam, C. J., and Braun, K. P. (2012a). Characterization of functional and structural integrity in experimental focal epilepsy: reduced network efficiency coincides with white matter changes. *PloS one*, 7(7):e39078.
- Otte, W. M., van Eijsden, P., Sander, J. W., Duncan, J. S., Dijkhuizen, R. M., and Braun, K. P. (2012b). A meta-analysis of white matter changes in temporal lobe epilepsy as studied with diffusion tensor imaging. *Epilepsia*, 53(4):659–667.
- Panayiotopoulos, C. P. (2011). The new ilae report on terminology and concepts for organization of epileptic seizures: A clinician’s critical view and contribution. *Epilepsia*, 52(12):2155–2160.
- Pouzat, C., Chaffiol, A., and Bar-Hen, A. (2015). Homogeneity and identity tests for unidimensional poisson processes with an application to neurophysiological peri-stimulus time histograms. *HAL, Archives ouvertes*.
- Powell, H. R., Parker, G. J., Alexander, D. C., Symms, M. R., Boulby, P. A., Wheeler-Kingshott, C. A., Barker, G. J., Koepp, M. J., and Duncan, J. S. (2007). Abnormalities of language networks in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage*, 36(1):209–221.
- Raffelt, D. A., Tournier, J.-D., Smith, R. E., Vaughan, D. N., Jackson, G., Ridgway, G. R., and Connelly, A. (2017). Investigating white matter fibre density and morphology using fixel-based analysis. *Neuroimage*, 144:58–73.
- Raj, A., Mueller, S. G., Young, K., Laxer, K. D., and Weiner, M. (2010). Network-level analysis of cortical thickness of the epileptic brain. *Neuroimage*, 52(4):1302–1313.
- Reyes, A., Kaestner, E., Bahrami, N., Balachandra, A., Hegde, M., Paul, B. M., Hermann, B., and McDonald, C. R. (2019). Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy are associated with distinct patterns of white matter network abnormalities. *Neurology*, pages 10–1212.

- Riley, J. D., Franklin, D. L., Choi, V., Kim, R. C., Binder, D. K., Cramer, S. C., and Lin, J. J. (2010). Altered white matter integrity in temporal lobe epilepsy: association with cognitive and clinical profiles. *Epilepsia*, 51(4):536–545.
- Rodríguez-Cruces, R., Velázquez-Pérez, L., Rodríguez-Leyva, I., Velasco, A. L., Trejo-Martínez, D., Barragán-Campos, H. M., Camacho-Téllez, V., and Concha, L. (2018). Association of white matter diffusion characteristics and cognitive deficits in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 79:138–145.
- Rodríguez-Cruces, R. and Concha, L. (2015). White matter in temporal lobe epilepsy: clinico-pathological correlates of water diffusion abnormalities. *Quant Imaging Med Surg*, 5(2):264–278.
- Roine, T., Jeurissen, B., Perrone, D., Aelterman, J., Philips, W., Sijbers, J., and Leemans, A. (2019). Reproducibility and intercorrelation of graph theoretical measures in structural brain connectivity networks. *Medical image analysis*, 52:56–67.
- Rubinov, M. and Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *Neuroimage*, 52:1059–1069.
- Scanlon, C., Mueller, S. G., Cheong, I., Harting, M., Weiner, M. W., and Laxer, K. D. (2013). Grey and white matter abnormalities in temporal lobe epilepsy with and without mesial temporal sclerosis. *J Neurology*, 260(9).
- Schwarz, C. G., Reid, R. I., Gunter, J. L., Senjem, M. L., Przybelski, S. A., Zuk, S. M., Whitwell, J. L., Vemuri, P., Josephs, K. A., Kantarci, K., et al. (2014). Improved dti registration allows voxel-based analysis that outperforms tract-based spatial statistics. *Neuroimage*, 94:65–78.
- Seidenberg, M., Pulsipher, D. T., and Hermann, B. (2007). Cognitive progression in epilepsy. *Neuropsychology review*, 17(4):445–454.
- Smith, R. E., Tournier, J.-D., Calamante, F., and Connelly, A. (2012). Anatomically-constrained tractography: improved diffusion mri streamlines tractography through effective use of anatomical information. *Neuroimage*, 62(3):1924–1938.
- Smith, R. E., Tournier, J.-D., Calamante, F., and Connelly, A. (2013). Sift: spherical-deconvolution informed filtering of tractograms. *Neuroimage*, 67:298–312.
- Smith, R. E., Tournier, J.-D., Calamante, F., and Connelly, A. (2015a). The effects of sift on the reproducibility and biological accuracy of the structural connectome. *Neuroimage*, 104:253–265.
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C. E., Watkins, K. E., Ciccarelli, O., Cader, M. Z., Matthews, P. M., et al. (2006). Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*, 31(4):1487–1505.
- Smith, S. M., Nichols, T. E., Vidaurre, D., Winkler, A. M., Behrens, T. E., Glasser, M. F., Ugurbil, K., Barch, D. M., Van Essen, D. C., and Miller, K. L. (2015b). A positive-negative mode of population covariation links brain connectivity, demographics and behavior. *Nature neuroscience*, 18(11):1565.
- Sporns, D. S. B. . O. (2017). Network neuroscience. *nature neuroscience*, 20(3):353–364.

- Stave, E. A., De Bellis, M. D., Hooper, S. R., Woolley, D. P., Chang, S. K., and Chen, S. D. (2017). Dimensions of attention associated with the microstructure of corona radiata white matter. *Journal of child neurology*, 32(5):458–466.
- Stretton, J., Winston, G., Sidhu, M., Centeno, M., Vollmar, C., Bonelli, S., Symms, M., Koepp, M., Duncan, J. S., and Thompson, P. (2012). Neural correlates of working memory in temporal lobe epilepsy—an fmri study. *Neuroimage*, 60(3):1696–1703.
- Thomas, C., Frank, Q. Y., Irfanoglu, M. O., Modi, P., Saleem, K. S., Leopold, D. A., and Pierpaoli, C. (2014). Anatomical accuracy of brain connections derived from diffusion mri tractography is inherently limited. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(46):16574–16579.
- Tournier, J.-D., Smith, R. E., Raffelt, D. A., Tabbara, R., Dhollander, T., Pietsch, M., Christiaens, D., Jeurissen, B., Yeh, C.-H., and Connelly, A. (2019). Mrtrix3: A fast, flexible and open software framework for medical image processing and visualisation. *bioRxiv*, page 551739.
- Tudesco, I. d. S. S., Vaz, L. J., Mantoan, M. A. S., Belzunces, E., Noffs, M. H., Caboclo, L. O. S. F., Yacubian, E. M. T., Sakamoto, A. C., and Bueno, O. F. A. (2010). Assessment of working memory in patients with mesial temporal lobe epilepsy associated with unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsy & Behavior*, 18(3):223–228.
- Tustison, N. J., Avants, B. B., Cook, P. A., Zheng, Y., Egan, A., Yushkevich, P. A., and Gee, J. C. (2010). N4itk: improved n3 bias correction. *IEEE transactions on medical imaging*, 29(6):1310.
- Téllez-Zenteno, J. F. and Ladino, L. D. (2013). Epilepsia temporal: aspectos clínicos, diagnósticos y de tratamiento. *Revista de Neurología*, 56(4):229–242.
- Vaessen, M. J., Jansen, J. F., Vlooswijk, M. C., Hofman, P. A., Majoie, H. M., Aldenkamp, A. P., and Backes, W. H. (2011). White matter network abnormalities are associated with cognitive decline in chronic epilepsy. *Cerebral cortex*, 22(9):2139–2147.
- Vaughan, D. N., Raffelt, D., Curwood, E., Tsai, M.-H., Tournier, J.-D., Connelly, A., and Jackson, G. D. (2017). Tract-specific atrophy in focal epilepsy: Disease, genetics, or seizures? *Annals of neurology*, 81(2):240–250.
- Veraart, J., Novikov, D. S., Christiaens, D., Ades-Aron, B., Sijbers, J., and Fieremans, E. (2016). Denoising of diffusion mri using random matrix theory. *NeuroImage*, 142:394–406.
- Vogt, V. L., Äikiä, M., Barrio, A., Boon, P., Borbély, C., Bran, E., Braun, K., Carette, E., Clark, M., Cross, J. H., et al. (2017). Current standards of neuropsychological assessment in epilepsy surgery centers across europe. *Epilepsia*.
- Wechsler, D. (2008). *The Wechsler Adult Intelligence Scale*. The Psychological Corporation, San Antonio, TX, fourth edition edition.
- Wechsler, D. (2011). *Wechsler Memory Scale*. The Psychological Corporation, San Antonio, TX.
- Whelan, C. D., Altmann, A., Botía, J. A., Jahanshad, N., Hibar, D. P., Absil, J., Alhusaini, S., Alvim, M. K., Auvinen, P., Bartolini, E., et al. (2018). Structural brain abnormalities in the common epilepsies assessed in a worldwide enigma study. *Brain*, 141(2):391–408.

- Winkler, A. M., Ridgway, G. R., Webster, M. A., Smith, S. M., and Nichols, T. E. (2014). Permutation inference for the general linear model. *Neuroimage*, 92:381–397.
- Winston, G. P., Stretton, J., Sidhu, M. K., Symms, M. R., Thompson, P. J., and Duncan, J. S. (2013). Structural correlates of impaired working memory in hippocampal sclerosis. *Epilepsia*, 54(7):1143–1153.
- Wirsich, J., Perry, A., Ridley, B., Proix, T., Golos, M., Bénar, C., Ranjeva, J.-P., Bartolomei, F., Breakspear, M., Jirsa, V., et al. (2016). Whole-brain analytic measures of network communication reveal increased structure-function correlation in right temporal lobe epilepsy. *NeuroImage: Clinical*, 11:707–718.
- Worsley, K. J., Taylor, J. E., Carbonell, F., Chung, M., Duerden, E., Bernhardt, B., Lyttelton, O., Boucher, M., and Evans, A. (2009). Surfstat: A matlab toolbox for the statistical analysis of univariate and multivariate surface and volumetric data using linear mixed effects models and random field theory. *Neuroimage*, 47:S102.
- Xu, Y., Qiu, S., Wang, J., Liu, Z., Zhang, R., Li, S., Cheng, L., Wang, W., and Huang, R. (2014). Disrupted topological properties of brain white matter networks in left temporal lobe epilepsy: a diffusion tensor imaging study. *Neuroscience*, 279:155–167.
- Yasuda, C. L., Chen, Z., Beltramini, G. C., Coan, A. C., Morita, M. E., Kubota, B., Bergo, F., Beaulieu, C., Cendes, F., and Gross, D. W. (2015). Aberrant topological patterns of brain structural network in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 56(12):1992–2002.
- Yeh, C.-H., Smith, R. E., Liang, X., Calamante, F., and Connelly, A. (2016). Correction for diffusion mri fibre tracking biases: The consequences for structural connectomic metrics. *Neuroimage*, 142:150–162.
- Yogarajah, M., Powell, H., Parker, G. J., Alexander, D. C., Thompson, P., Symms, M. R., Boulby, P., Wheeler-Kingshott, C., Barker, G. J., Koepp, M. J., et al. (2008). Tractography of the parahippocampal gyrus and material specific memory impairment in unilateral temporal lobe epilepsy. *Neuroimage*, 40(4):1755–1764.
- Zalesky, A., Fornito, A., Harding, I. H., Cocchi, L., Yücel, M., Pantelis, C., and Bullmore, E. T. (2010). Whole-brain anatomical networks: does the choice of nodes matter? *Neuroimage*, 50(3):970–983.

Anexos

Lista de regiones del atlas anatómico JHU

El número asignado a cada región de interés sigue el orden del atlas *JHU-DTI-GA* (Oishi et al., 2009)¹.

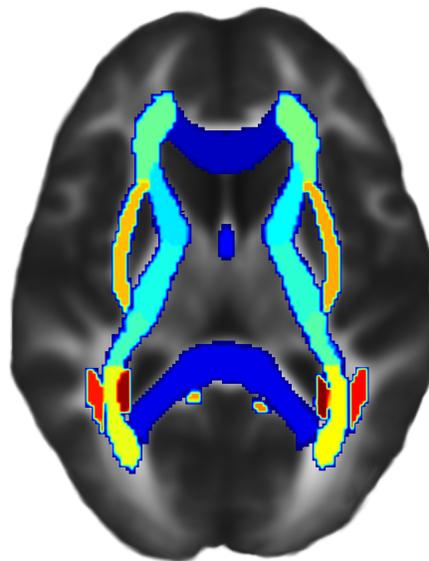
Tabla 1: ROI del atlas JHU de sustancia blanca

No.	Abreviación	Nombre
3	GCC	Rodilla del cuerpo caloso
4	BCC	Cuerpo del cuerpo caloso
5	SCC	Splenium del cuerpo caloso
6	FX	Fórnix (columna y cuerpo del fórnix)
7	CST-R	Tracto corticoespinal derecho
8	CST-L	Tracto corticoespinal izquierdo
9	ML-R	Lemnisco medial derecho
10	ML-L	Lemnisco medial izquierdo
17	ALIC-R	Brazo anterior de la cápsula interna derecha
18	ALIC-L	Brazo anterior de la cápsula interna izquierda
19	PLIC-R	Brazo posterior de la cápsula interna derecha
20	PLIC-L	Brazo posterior de la cápsula interna izquierda
21	RLIC-R	Parte retrolenticular de la capsula interna derecha
22	RLIC-L	Parte retrolenticular de la capsula interna izquierda
23	ACR-R	Corona radiata anterior derecha
24	ACR-L	Corona radiata anterior izquierda
25	SCR-R	Corona radiata superior derecha
26	SCR-L	Corona radiata superior izquierda
27	PCR-R	Corona radiata posterior derecha
28	PCR-L	Corona radiata posterior izquierda
29	PTR-R	Radiaciones talamicas posteriores derechas (incluye las radiaciones opticas)
30	PTR-L	Radiaciones talamicas posteriores izquierdas (incluye las radiaciones opticas)

¹<http://cmrm.med.jhmi.edu>

No.	Abreviación	Nombre
31	SS-R	Stratum sagital derecho Incluye al fascículo longitudinal inferior y el Inferior Fronto-occipital
32	SS-L	Stratum sagital izquierdo Incluye al fascículo longitudinal inferior y el Inferior Fronto-occipital
33	EC-R	Cápsula externa derecha
34	EC-L	Cápsula externa izquierda
35	CGC-R	Cíngulo (giro del cíngulo) derecho
36	CGC-L	Cíngulo (giro del cíngulo) izquierdo
37	CGH-R	Cíngulo (hipocampo) derecho
38	CGH-L	Cíngulo (hipocampo) izquierdo
39	FX/ST-R	Fórnix (cres) / Estría terminal derecha
40	FX/ST-L	Fórnix (cres) / Estría terminal izquierda
41	SLF-R	Fascículo longitudinal superior derecho
42	SLF-L	Fascículo longitudinal superior izquierdo
43	SFO-R	Fascículo fronto-occipital superior derecho Puede ser parte de la porción anterior de la cápsula Interna
44	SFO-L	Fascículo fronto-occipital superior izquierdo Puede ser parte de la porción anterior de la cápsula Interna
45	IFO-R	Fascículo fronto-occipital inferior derecho
46	IFO-L	Fascículo fronto-occipital inferior izquierdo
47	UNC-R	Fascículo uncinado derecho
48	UNC-L	Fascículo uncinado izquierdo

Representación axial de la segmentación del atlas JHU:



Medidas Cuantitativas del Tensor de Difusión

Difusión Media (DM)

$$DM = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

Difusión Paralela (DP)

$$DP = \lambda_1$$

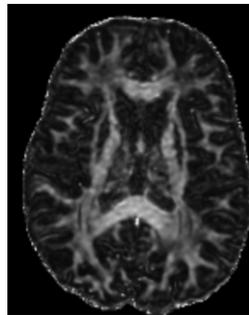
Difusión Axial (DA)

$$DA = \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2}$$

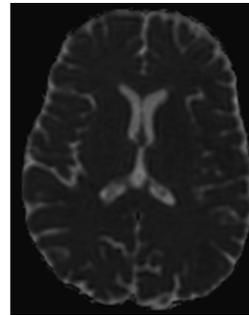
Fracción de Anisotropía (FA)

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \times \frac{(\lambda_1 - DM)^2 + (\lambda_2 - DM)^2 + (\lambda_3 - DM)^2}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

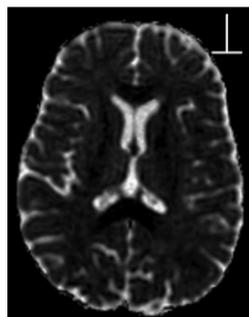
Ejemplo



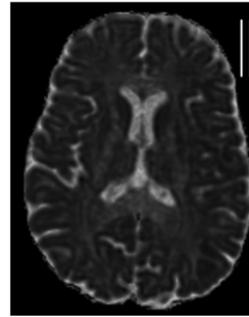
Fracción de Anisotropía



Difusión Media



Difusión Axial



Difusión Paralela

Escalas y subescalas WAIS IV

Lista de escalas y subescalas del WAIS-IV (Wechsler, 2008):

1. Índice De Comprensión Verbal
 - (a) Semejanzas
 - (b) Vocabulario
 - (c) Información
 - (d) Comprensión
2. Índice De Razonamiento Perceptivo
 - (a) Diseño con cubos
 - (b) Matrices
 - (c) Rompecabezas visual
 - (d) Peso Figurado
 - (e) Figuras incompletas
3. Índice De Memoria De Trabajo
 - (a) Retención de dígitos
 - (b) Aritmética
 - (c) Números y Letras
4. Índice De Velocidad De Procesamiento
 - (a) Búsqueda de símbolos
 - (b) Claves
 - (c) Cancelación

Escalas y subescalas WMS-IV

Lista de escalas y subescalas del WMS-IV (Wechsler, 2011):

1. Índice De Memoria Auditiva
 - (a) Memoria Lógica I
 - (b) Memoria Lógica II
 - (c) Pares de palabras I
 - (d) Pares de palabras II
2. Índice De Memoria Visual
 - (a) Diseños I
 - (b) Diseños II
 - (c) Reproducción visual I
 - (d) Reproducción visual II
3. Índice De Memoria De Trabajo Visual
 - (a) Suma espacial
 - (b) Span de símbolos
4. Índice De Memoria Inmediata
 - (a) Memoria Lógica I
 - (b) Pares de palabras I
 - (c) Diseños I
 - (d) Reproducción visual I
5. Índice De Memoria Demorada
 - (a) Memoria Lógica II
 - (b) Pares de palabras II
 - (c) Diseños II
 - (d) Reproducción visual II



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
INSTITUTO DE NEUROBIOLÓGÍA**

Impacto cognitivo de la epilepsia del lóbulo temporal y su relación con las anomalías de la conectividad y función del lóbulo temporal

No. Registro URM _____

FECHA _____

NOMBRE: _____

Calle/Av. _____ No. Ext. _____ No. Int. _____

Colonia: _____ Estado: _____

Tel. domicilio: _____ Tel. móvil: _____

Tel. contacto: _____ E-mail: _____

Escolaridad: _____ **Ocupación:** _____

Años de Estudios: _____ **Peso:** _____ **Altura:** _____

1. Genero:

- Hombre
- Mujer

2. Fecha de nacimiento:

3. Edad actual:

4. Tipo de nacimiento

- Parto
- Cesárea

5. Semanas de gestación

- >38 sdg
- <37 sdg
- No sabe

6. Infecciones importantes durante los primeros 12 meses de vida

- Si
- No
- No sabe

7. Si la anterior es afirmativa explique la edad y el tipo de evento:

8. Crisis febriles (CF) en la infancia

- Si
- No
- No sabe

9. Si la anterior es afirmativa explique la edad y el tipo de evento, (fue hospitalizado, duración, tratamiento, número de CF).

10. Antecedente de Trauma Cráneo Encefálico en la infancia.

- Si
- No
- No sabe

11. Si la anterior es afirmativa explique la edad y el tipo de evento:

12. Antecedentes familiares de trastornos Psiquiátricos:

- Si
- No

13. Si la respuesta anterior es afirmativa especifique el tipo de trastorno y parentesco del familiar:

14. Antecedentes familiares de Epilepsia:

- Si
- No

15. Si la respuesta anterior es afirmativa especifique el tipo de epilepsia y parentesco del familiar:

15. Edad de inicio de las crisis:

_____ años

16. Edad de diagnóstico de epilepsia:

_____ años

17. Tipo de epilepsia diagnosticada:

18. Tipo de crisis:

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

19. Tipo de crisis generalizadas que presenta:

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

20. Características que describen los síntomas presentados durante las crisis:

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

Tipo de aura: _____

21. Duración aproximada de las crisis.

_____ minutos

22. Frecuencia de las crisis

23. Predominio de horario de las crisis

- 1. Matutino
- 2. Vespertino
- 3. Nocturno
- 4. Sin predominio

24. Pródromos (desencadenante de la crisis)

- 1. Si
¿Cuáles? _____
- 2. No

25. Fecha de la última crisis:

26. Características de la última crisis:
(clínica, postictal, tipo de crisis, predominio y otros)

27. Duración aproximada de la última crisis:

28. Tratamiento previo:

(FAE; Dosis, mg. Ejemplo. CBZ, 1-0-1, 200mg)

28. Tratamiento Actual:

(FAE; Dosis, mg. Ejemplo. CBZ, 1-0-1, 200mg)

1. Carbamazepina	CBZ
2. Lamotrigina	LMT
3. Oxcarbamazepina	OXC
4. Valproato	VLP
5. Topiramato	TMP
6. Fenitoína	DFH
7. Levetiracetam	LVM
8. Gabapentina	GBP
9. Acetazolamida	ACZ
10. Lacosamida	LCS
11. Clonazepam	CZM
10. Otro	

29. Comorbilidades:

- 1. Diabetes Mellitus
- 2. Hipertensión
- 3. Cardiovasculares
- 4. Ninguna
- 5. Otra: _____

30. Periodo postictal (si/no, características y duración)

31. Observaciones clínicas y otras:

Regiones de interés

Tabla 2: Segmentación estructural cortical y subcortical: Destrieux+Volbrain

ROI ID	ROI nombre	Lado	Nombre completo
1	L.F.mar	left	G_and_S_frontomargin
2	L.O.inf	left	G_and_S_occipital_inf
3	L.par.C	left	G_and_S_paracentral
4	L.sub.C	left	G_and_S_subcentral
5	L.tran.F.pol	left	G_and_S_transv_frontopol
6	L.Cin.A	left	G_and_S_cingul-Ant
7	L.Cin.MA	left	G_and_S_cingul-Mid-Ant
8	L.Cin.MP	left	G_and_S_cingul-Mid-Post
9	L.Cin.PD	left	G_cingul-Post-dorsal
10	L.Cin.PV	left	G_cingul-Post-ventral
11	L.CU	left	G_cuneus
12	L.F.inf.Op	left	G_front_inf-Opercular
13	L.F.inf.Or	left	G_front_inf-Orbital
14	L.F.inf.Tr	left	G_front_inf-Triangul
15	L.F.mid	left	G_front_middle
16	L.F.sup	left	G_front_sup
17	L.Ins.ig	left	G_Ins_lg_and_S_cent_ins
18	L.Ins.sh	left	G_insular_short
19	L.O.mid	left	G_occipital_middle
20	L.O.sup	left	G_occipital_sup
21	L.OT.latfus	left	G_oc-temp_lat-fusifor
22	L.OT.medling	left	G_oc-temp_med-Lingual
23	L.OT.medparhip	left	G_oc-temp_med-Parahip
24	L.Orb	left	G_orbital
25	L.P.infang	left	G_pariet_inf-Angular
26	L.P.infsupmar	left	G_pariet_inf-Supramar
27	L.P.sup	left	G_parietal_sup
28	L.pos.C	left	G_postcentral
29	L.pre.C	left	G_precentral
30	L.pre.CU	left	G_precuneus
31	L.R	left	G_rectus
32	L.sub.Call	left	G_subcallosal
33	L.T.sup.Gttra	left	G_temp_sup-G_T_transv
34	L.T.sup.lat	left	G_temp_sup-Lateral
35	L.T.sup.pol	left	G_temp_sup-Plan_polar
36	L.T.sup.tem	left	G_temp_sup-Plan_tempo
37	L.T.inf	left	G_temporal_inf
38	L.T.mid	left	G_temporal_middle
39	L.Lat.FisHor	left	Lat_Fis-ant-Horizont
40	L.Lat.FisVer	left	Lat_Fis-ant-Vertical
41	L.Lat.FisPos	left	Lat_Fis-post
43	L.pole.O	left	Pole_occipital
44	L.poleT	left	Pole_temporal

Tabla 2: Segmentación estructural cortical y subcortical: Destrieux+Volbrain

ROI ID	ROI nombre	Lado	Nombre completo
45	L.S.Cal	left	S_calcarine
46	L.S.Cen	left	S_central
47	L.S.cingM	left	S_cingul-Marginalis
48	L.S.Ins.ant	left	S_circular_insula_ant
49	L.S.Ins.inf	left	S_circular_insula_inf
50	L.S.Ins.sup	left	S_circular_insula_sup
51	L.S.coll.tra.ant	left	S_collat_transv_ant
52	L.S.coll.tra.pos	left	S_collat_transv_post
53	L.S.F.inf	left	S_front_inf
54	L.S.F.mid	left	S_front_middle
55	L.S.F.sup	left	S_front_sup
56	L.S.IPJ	left	S_interm_prim-Jensen
57	L.S.Iptr	left	S_intrapariet_and_P_trans
58	L.S.O.mid.Lu	left	S_oc_middle_and_Lunatus
59	L.S.O.sup.tra	left	S_oc_sup_and_transversal
60	L.S.O.ant	left	S_occipital_ant
61	L.S.O.lat	left	S_oc-temp_lat
62	L.S.OT.med.ling	left	S_oc-temp_med_and_Lingual
63	L.S.Orb.lat	left	S_orbital_lateral
64	L.S.Orb.med	left	S_orbital_med-olfact
65	L.S.Orb.H	left	S_orbital-H_Shaped
66	L.S.PO	left	S_parieto_occipital
67	L.S.per.Call	left	S_pericallosal
68	L.S.pos.C	left	S_postcentral
69	L.S.pre.C.inf	left	S_precentral-inf-part
70	L.S.pre.C.sup	left	S_precentral-sup-part
71	L.S.sub.Orb	left	S_suborbital
72	L.S.sub.P	left	S_subparietal
73	L.S.T.inf	left	S_temporal_inf
74	L.S.T.sup	left	S_temporal_sup
75	L.S.T.tra	left	S_temporal_transverse
77	R.F.mar	right	G_and_S_frontomargin
78	R.O.inf	right	G_and_S_occipital_inf
79	R.par.C	right	G_and_S_paracentral
80	R.sub.C	right	G_and_S_subcentral
81	R.tran.F.pol	right	G_and_S_transv_frontopol
82	R.Cin.A	right	G_and_S_cingul-Ant
83	R.Cin.MA	right	G_and_S_cingul-Mid-Ant
84	R.Cin.MP	right	G_and_S_cingul-Mid-Post
85	R.Cin.PD	right	G_cingul-Post-dorsal
86	R.Cin.PV	right	G_cingul-Post-ventral
87	R.CU	right	G_cuneus
88	R.F.inf.Op	right	G_front_inf-Opercular
89	R.F.inf.Or	right	G_front_inf-Orbital
90	R.F.inf.Tr	right	G_front_inf-Triangul

Tabla 2: Segmentación estructural cortical y subcortical: Destrieux+Volbrain

ROI ID	ROI nombre	Lado	Nombre completo
91	R.F.mid	right	G_front_middle
92	R.F.sup	right	G_front_sup
93	R.Ins.ig	right	G_Ins_lg_and_S_cent_ins
94	R.Ins.sh	right	G_insular_short
95	R.O.mid	right	G_occipital_middle
96	R.O.sup	right	G_occipital_sup
97	R.OT.latfus	right	G_oc-temp_lat-fusifor
98	R.OT.medling	right	G_oc-temp_med-Lingual
99	R.OT.medparhip	right	G_oc-temp_med-Parahip
100	R.Orb	right	G_orbital
101	R.P.infang	right	G_pariet_inf-Angular
102	R.P.infsupmar	right	G_pariet_inf-Supramar
103	R.P.sup	right	G_parietal_sup
104	R.pos.C	right	G_postcentral
105	R.pre.C	right	G_precentral
106	R.pre.CU	right	G_precuneus
107	R.R	right	G_rectus
108	R.sub.Call	right	G_subcallosal
109	R.T.sup.Gttra	right	G_temp_sup-G_T_transv
110	R.T.sup.lat	right	G_temp_sup-Lateral
111	R.T.sup.pol	right	G_temp_sup-Plan_polar
112	R.T.sup.tem	right	G_temp_sup-Plan_tempo
113	R.T.inf	right	G_temporal_inf
114	R.T.mid	right	G_temporal_middle
115	R.Lat.FisHor	right	Lat_Fis-ant-Horizont
116	R.Lat.FisVer	right	Lat_Fis-ant-Vertical
117	R.Lat.FisPos	right	Lat_Fis-post
119	R.pole.O	right	Pole_occipital
120	R.poleT	right	Pole_temporal
121	R.S.Cal	right	S_calcarine
122	R.S.Cen	right	S_central
123	R.S.cingM	right	S_cingul-Marginalis
124	R.S.Ins.ant	right	S_circular_insula_ant
125	R.S.Ins.inf	right	S_circular_insula_inf
126	R.S.Ins.sup	right	S_circular_insula_sup
127	R.S.coll.tra.ant	right	S_collat_transv_ant
128	R.S.coll.tra.pos	right	S_collat_transv_post
129	R.S.F.inf	right	S_front_inf
130	R.S.F.mid	right	S_front_middle
131	R.S.F.sup	right	S_front_sup
132	R.S.IPJ	right	S_interm_prim-Jensen
133	R.S.Iptr	right	S_intrapariet_and_P_trans
134	R.S.O.mid.Lu	right	S_oc_middle_and_Lunatus
135	R.S.O.sup.tra	right	S_oc_sup_and_transversal
136	R.S.O.ant	right	S_occipital_ant

Tabla 2: Segmentación estructural cortical y subcortical: Destrieux+Volbrain

ROI ID	ROI nombre	Lado	Nombre completo
137	R.S.O.lat	right	S_oc-temp_lat
138	R.S.OT.med.ling	right	S_oc-temp_med_and_Lingual
139	R.S.Orb.lat	right	S_orbital_lateral
140	R.S.Orb.med	right	S_orbital_med-olfact
141	R.S.Orb.H	right	S_orbital-H_Shaped
142	R.S.PO	right	S_parieto_occipital
143	R.S.per.Call	right	S_pericallosal
144	R.S.pos.C	right	S_postcentral
145	R.S.pre.C.inf	right	S_precentral-inf-part
146	R.S.pre.C.sup	right	S_precentral-sup-part
147	R.S.sub.Orb	right	S_suborbital
148	R.S.sub.P	right	S_subparietal
149	R.S.T.inf	right	S_temporal_inf
150	R.S.T.sup	right	S_temporal_sup
151	R.S.T.tra	right	S_temporal_transverse
152	L.thal	Left	Thalamus-Proper
153	L.caud	Left	Caudate
154	L.putm	Left	Putamen
155	L.pall	Left	Pallidum
156	L.hipp	Left	Hippocampus
157	L.amyg	Left	Amygdala
158	L.accm	Left	Accumbens-area
159	R.thal	Right	Thalamus-Proper
160	R.caud	Right	Caudate
161	R.putm	Right	Putamen
162	R.pall	Right	Pallidum
163	R.hipp	Right	Hippocampus
164	R.amyg	Right	Amygdala
165	R.accm	Right	Accumbens-area

Productos derivados del proyecto

Carteles y Presentaciones en congresos: Internacionales

2019 Cartel. Organization for Human Brain Mapping. Multivariate links between cognition and structural-level connectomics in temporal lobe epilepsy. *Travel award.* Roma, Italia, Junio 6-13 de 2019.

2018 Cartel. Annual Meeting of the Society for Neuroscience. Links between brain connectivity and cognitive performance in temporal lobe epilepsy. San Diego California, USA. Noviembre 3-7.

2018 Charla. Organization for Human Brain Mapping Multidimensional cognitive subtyping in temporal lobe epilepsy: brain morphology and connectomics. *Travel award.* Enlace Singapur. June 17-21.

2016 Cartel. 46th Annual Meeting of the Society for Neuroscience. Association between white matter changes and cognitive deficits in patients with temporal lobe epilepsy. *International Fellows Poster Session and travel award.* San Diego California, USA. Noviembre 12-17.

2015 Cartel. 69th Annual Meeting of the American Epilepsy Society. White Matter, Subcortical dark-gray Matter and Cognitive Changes in Temporal Lobe Epilepsy with and without Mesial Temporal Sclerosis. *CAMELICE travel award.* Pennsylvania Convention Center, Philadelphia, USA. Diciembre 4 – 8.

Carteles y Presentaciones en congresos: Nacionales

2019 Charla. Asociación de Médicos Egresados del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. *Epilepsia, cognición y conectividad cerebral.* CREA-Centro Regional de Expresión Artística, Irapuato, Guanajuato, México. Mayo 23-25.

2018 Charla. Taller multidisciplinario - Redes Multidisciplinarias .*Epilepsia del lóbulo temporal: de la cognición a la conectividad cerebral.* Hacienda Cocoyoc, Cocoyoc, Morelos, México. Octubre 24-26.

2018 Cartel. 25 Jornadas Académicas, Instituto de Neurobiología. Multidimensional cognitive subtyping in temporal lobe epilepsy: brain morphology and connectomics. Querétaro, Querétaro. Septiembre 24-28.

2017 Charla. Multidisciplinary Workshop - Complex Networks. Relationship between integrity of the white matter and cognitive abilities in temporal lobe epilepsy Hacienda Cocoyoc, Cocoyoc, Morelos, México. Octubre 25-27.

2017 Charla. Jornadas Académicas, Instituto de Neurobiología Brain structural integrity and cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. Querétaro, Querétaro. Septiembre 26.

2017 Cartel. 1st Emory - UNAM Binational Forum: Mechanisms of Learning. Relating white matter integrity and cognitive performance in temporal lobe epilepsy Instituto de Neurobiología, UNAM Campus Juriquilla. Querétaro, Querétaro, Mexico. Mayo 3-5.

2016 Charla. 7th National Meeting of Mathematical Biology. Analysis of brain structural differences in Temporal Lobe Epilepsy: a multivariable, multimodal and quantitative approach. UNAM Campus Morelia Morelia Michoacan, Mexico. Octubre 10-14.

2016 Charla. 18th Neuroimaging Meeting. Determination of differences in brain structures correlations obtained with MRI: Application of a stochastic process. Mathematics Research Center (CIMAT). Guanajuato, Guanajuato, Mexico. Octubre 6 – 7.

2015 Cartel. 9th Latin American Congress of Epilepsy. Correlates of cognitive impairments with hippocampal volume and T2 relaxometry in temporal lobe epilepsy. Cancún, Quintana Roo, Mexico. Agosto 20 – 23.

2015 Cartel. 39th Meeting of the Mexican Academy of Neurology. Quantitative Analysis of Hippocampal Sclerosis in Temporal Lobe Epilepsy with Magnetic Resonance Imaging. *2o lugar en carteles.* Puerto Vallarta, Jalisco, México. Octubre 26 – 31.

2015 Cartel. 38th Annual Meeting of the Mexican League Against Epilepsy. Correlates of cognitive impairments with hippocampal volume and T2 relaxometry in temporal lobe epilepsy. *3er lugar en carteles.* Mexico City, Mexico. Julio 29 – Agosto 2.

Artículos

1. **Rodríguez-Cruces R, Concha L.** *White matter in temporal lobe epilepsy: clinicopathological correlates of water diffusion abnormalities*; Quantitative Imaging in Medicine and Surgery, April 2015, Vol 5, No 2. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4292.2015.02.06>
2. ***Rodríguez-Cruces, R., Velázquez-Pérez, L., Rodríguez-Leyva, I., Velasco, A. L., Trejo-Martínez, D., Barragán-Campos, H. M., ... & Concha, L.** *Association of white matter diffusion characteristics and cognitive deficits in temporal lobe epilepsy.* Epilepsy & Behavior, 2018, 79, 138-145. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.11.040>
3. Whelan, C. D., Altmann, A., Botía, J. A., Jahanshad, N., Hibar, D. P., Absil, J., ... **Rodríguez-Cruces, R.** ... & Berge, F. P. (2018). *Structural brain abnormalities in the common epilepsies assessed in a worldwide ENIGMA study.* Brain, 141(2), 391-408. <https://doi.org/10.1093/brain/awx341>
4. Altmann, A., Ryten, M., Di Nunzio, M., Ravizza, T., Tolomeo, D., Reynolds, R. H., ... **Rodríguez-Cruces, R.** ... & Botia, J. A. (2018). *A systems-level analysis highlights microglial activation as a modifying factor in common forms of human epilepsy.* bioRxiv, 470518. <https://doi.org/10.1101/470518>
5. ***Rodríguez-Cruces R, Bernhardt B, Concha L.** (2019) *Multidimensional associations between cognition and connectome organization in temporal lobe epilepsy*; Pre-print: <https://doi.org/10.1101/675884>. *En revisión*
6. ***Rodríguez-Cruces R, Velázquez-Pérez, L., Rodríguez-Leyva, I., Velasco, A. L., Trejo-Martínez, D., Camacho V., Concha L.** *Multiparametric 3 Tesla MRI dataset of temporal lobe epilepsy: whole brain segmentation, cortical thickness, diffusion weighted imaging, clinical data and extend neuropsychometry test*; Datapaper. *En preparación.*