



TESIS EN OPCION AL TITULO DE DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS

**EVALUACION NEUROFUNCIONAL EN PACIENTES CON EPILEPSIA DEL
LOBULO TEMPORAL CANDIDATOS A CIRUGIA**

AUTOR: Dra.Lilia Maria Morales Chacón

TUTOR: DrC. Alfredo alvarez Amador

2004

INDICE

Relación de abreviaturas_____	1
SINTESIS_____	2
INTRODUCCION _____	4
REVISION BIBLIOGRAFICA_____	13
SUJETOS Y METODO _____	43
RESULTADOS _____	65
DISCUSION _____	123
CONCLUSIONES _____	149
RECOMENDACIONES _____	150
BIBLIOGRAFIA	
Referencias bibliográficas _____	151
Autobibliografía _____	168

RELACION DE ABREVIATURAS

a.a : Aminoácidos
Cho: Colina
Cr: Creatina
CPC: Crisis Parcial Compleja
CSA: Análisis Espectral Compactado
ELT: Epilepsia del Lóbulo Temporal
ETM: Epilepsia Temporal Medial
ETN: Epilepsia Temporal Neocortical
ERM: Espectroscopia por Resonancia Magnética Nuclear
EH: Esclerosis Hipocampal
HPLC_{rp}: Cromatografía líquida de alta eficacia en fase inversa (CSA del inglés)
IRM: Imágenes de Resonancia Magnética Nuclear
GABA: Acido gamma-aminobutírico
GLU: Glutamato
LCR: Líquido cefalorraquídeo
RMN: Resonancia Magnética Nuclear
RMN_f : Resonancia Magnética Nuclear funcional
MEG: Magnetoencefalografía
NAA: N-Acetil Aspartato
PET: Tomografía por Emisión de Positrones
V-EEG: Vídeo- Electroencefalograma.
SPECT: Tomografía por Emisión de fotón Simple
SNC: Sistema Nervioso Central
VARETA: Tomografía Eléctrica de Resolución Variable (VARETA del inglés)

SINTESIS

Recientemente se realizó el primer estudio controlado en pacientes con Epilepsia del Lóbulo Temporal (ELT), que demostró estadísticamente la superioridad del tratamiento quirúrgico, en relación con el medicamentoso, para los perfiles de evolución de las crisis y calidad de vida, aún así, se reporta un retraso de 15-20 años para la remisión de pacientes a los programas de cirugía. Se requiere entonces, una optimización en la evaluación prequirúrgica que permita la correcta identificación de la zona epileptogénica, pues el fallo quirúrgico por definición la resección incompleta o errónea de dicha zona representa la principal limitante para el desarrollo de esta modalidad terapéutica.

El presente trabajo ha permitido introducir en el país una estrategia para la selección y evaluación preoperatoria de pacientes con ELT candidatos a cirugía resectiva no lesional. Se evaluaron los patrones electrográficos del inicio ictal en 667 crisis en 41 pacientes obtenidas mediante monitoreo prolongado Vídeo EEG (V-EEG) con electrodos extracraneales. La lateralización y localización de la frecuencia media dominante del patrón ictal (5.56 ± 1.31 Hz), durante el periodo de máximo poder espectral, permitió incrementar la identificación de pacientes con Epilepsia Temporal Medial (ETM), en tanto, los signos conductuales aisladamente no ofrecieron información de utilidad para realizar esta distinción. La utilización del método de Tomografía Eléctrica de Resolución Variable (VARETA del inglés) permitió determinar un generador de actividad epileptiforme ictal cuya localización coincidió con la zona epileptogénica en todos los pacientes con ELT sometidos a exitosa Lobectomía Temporal.

El análisis semicuantitativo de las imágenes de Tomografía por Emisión de fotón Simple (SPECT) cerebral realizados en los estados interictal e ictal así como, las relaciones metabólicas medidas por Espectroscopia de RMN (ERM), combinado con los hallazgos aportados por el monitoreo V-EEG permitieron localizar/lateralizar la zona epileptogénica en pacientes con ELT que presentaron RMN normales, o con evidencias de alteraciones morfológicas bilaterales.

En otro sentido, se demuestra la existencia de alteraciones en la inmunidad celular en pacientes con ELT las cuales comenzaron a desaparecer durante el primer año de evolución posquirúrgica. La cuantificación de aminoácidos en el tejido obtenido durante la lobectomía temporal estándar evidenció un incremento de los aminoácidos excitatorios (AAE) especialmente glutamato, en tanto, los estudios de

Inmunohistoquímica (IHQ) realizados, avalan, que además de los mecanismos de necrosis, la cascada clásica de apoptosis está involucrada en la pérdida neuronal asociada a la ELT.

La localización del inicio ictal registrado con electrodos extracraneales y su relación con otras modalidades imagenológicas funcionales, en la definición de la zona epileptogénica durante la evaluación prequirúrgica resulta una de las contribuciones más importante que desde el punto de vista clínico ofrece esta investigación. De igual forma los resultados del estudio de marcadores biológicos en suero, LCR y tejido epileptogénico, representan sin dudas una contribución a la comprensión de la epileptogénesis del lóbulo temporal en humanos, lo cual resulta de novedad científica en la literatura internacional.

INTRODUCCION

Aproximadamente un tercio de los pacientes con epilepsia parcial sintomática o criptogénica responden desfavorablemente a las drogas antiepilépticas (DAE), para muchos de ellos, la cirugía constituye una alternativa terapéutica efectiva y potencialmente segura, sin embargo, el manejo quirúrgico de la epilepsia refractaria continúa subutilizado. A pesar que se reconoce desde hace ya algunos años la efectividad de los procedimientos quirúrgicos curativos y paliativos, el primer estudio controlado, de cirugía para Epilepsia del Lóbulo Temporal (ELT), se realizó recientemente y demostró estadísticamente la superioridad del tratamiento quirúrgico en relación con el medicamentoso, tanto para los perfiles de evolución de las crisis como para la calidad de vida (1). Se ha evidenciado, además, que a los 4.8 años de evolución el 44.6 % de los pacientes operados y solo el 4,3 de los sometidos a tratamiento medicamentoso se encontraron sin crisis (2).

La resección incompleta o errónea de la zona epileptogénica (fallo quirúrgico) continúa constituyendo la principal limitante para el desarrollo de la cirugía de la epilepsia, (3;4). En la década pasada se produjo un progreso considerable en la capacidad para anticipar la evolución posquirúrgica en pacientes con ELT, se determinó que el 80-90 % de los pacientes clasificados en Clase I de Engel (pronóstico posquirúrgico favorable) habían presentado convulsiones febriles en la infancia, esclerosis hipocampal unilateral e/o hipo metabolismo en la región temporal (5). En los estudios EEGráficos que se realizaron representaban signos de buen pronóstico posquirúrgico la presencia de puntas interictales unitemporales, sin propagación o bilateralización (6), el inicio ictal temporal anterior (7), y la permanencia de la descarga en la zona de inicio ictal hasta la terminación de la crisis, en estos casos, no existe motivo para demorar entre 15 y 22 años la valoración del tratamiento quirúrgico, como ocurre hoy en día, (8). La evaluación prequirúrgica en pacientes con epilepsia fármaco resistente, no ha contado con igual suerte, a pesar del desarrollo de múltiples pruebas diagnósticas con diferentes grados de complejidad y dificultades técnicas como la Resonancia Magnética Nuclear (RMN), la Tomografía por Emisión de Fotón Simple (SPECT), Espectroscopia por RMN (ERM), la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y el Vídeo Electroencefalograma (V-EEG), no existe consenso en cual o cuales de ellas podrían definir con un balance costo beneficio adecuado la zona epileptogénica. Constituye un reto hallar una metodología que

permita de forma directa y específica definir la epileptogenicidad y aunque en la última década todas estas técnicas han tenido un notable desarrollo y sin lugar a duda han contribuido a la comprensión de la anatomía funcional del cerebro, no han mejorado sustancialmente la localización precisa del foco, por lo que no ha sido posible la utilización directa en la planificación quirúrgica (9;10; 11).

La Epilepsia del Lóbulo Temporal (ELT) síndrome categorizado como remediable quirúrgicamente, tiene como sustrato neuropatológico principal la esclerosis del cuerno de Amón detectándose en el 65% de los pacientes, se le conoce, también, como esclerosis hipocampal y Epilepsia Temporal Medial (ETM) (12; 13). No se ha determinado con exactitud si la esclerosis del cuerno de Amón es la causa o la consecuencia de las crisis epilépticas crónicas y de la fármaco resistencia en la ELT, ni si se requiere de un trigger para las alteraciones estructurales que se condicionan la red para la resistencia a las drogas (14). Asimismo, estudios bioquímicos y de neuroimágenes sugieren que las alteraciones estructurales pueden ser progresivas, aún sin conocerse con que frecuencia ocurren (15). A pesar de que se cree que la esclerosis del cuerno de Amón es un proceso adquirido, el punto en el que ocurre la reconstrucción estructural no se ha determinado, aunque existen evidencias que sugieren que la reorganización del hipocampo ocurre muy tempranamente en la vida, pero debido a que la cirugía de la epilepsia se retarda frecuentemente más de dos décadas en realizarse no resulta posible verificarlo en estudios de tejido cerebral en humanos.

La resección quirúrgica del tejido cerebral epileptogénico resulta hoy una opción segura, capaz de eliminar o reducir significativamente las crisis entre el 80-90 % de los pacientes con ELT que no responden al tratamiento medicamentoso (16). Para lograr esto se requiere una evaluación prequirúrgica exhaustiva cuyo principal objetivo es la identificación del área cortical capaz de generar las crisis y cuya resección o desconexión resultaría en la eliminación de las mismas, esta área se denomina zona epileptogénica. Dicha zona no solo incluye el área real que genera las crisis habituales del paciente, sino también aquellas regiones con epileptogenicidad potencial que podrían originar crisis si no son resecadas, aún cuando pueda verificarse que la zona de inicio ictal ha sido eliminada (17). En la actualidad es imposible localizar esta zona potencialmente epileptogénica la cual puede ser un punto importante en algunos pacientes especialmente aquellos con lesiones extensas y epileptogenicidad diseminada.

El análisis del patrón clínico y electroencefalográfico de las crisis, logrado con la técnica Video-EEG es aceptado como gold Standard para estimar la localización y los límites de la zona epileptogénica. (18; 19). A pesar de que se conoce poco acerca de la relación entre la zona de inicio ictal y la zona epileptogénica y se considera que la mejor estrategia para la cirugía resectiva es tratar de prevenir la iniciación de las crisis, o lo que es lo mismo, intentar eliminar la zona epileptogénica, se asume que la actividad electrográfica ictal aparece primero en la zona epileptogénica, esta última, incluye la zona de inicio ictal, es así que el principal objetivo de las técnicas electroencefalográficas tanto invasivas como no invasivas es evidenciar de manera confiable el inicio de las crisis (20; 21).

A pesar de que el Electroencefalograma (EEG) se considera el método clínico más importante para documentar la epileptogenicidad y de la utilidad incuestionable del monitoreo Video-EEG de superficie para identificar el área de inicio de las crisis parciales, no existe en la literatura un análisis sistemático de su valor como método diagnóstico localizador en las epilepsias parciales. A esto se suma, el hecho de que pueden existir errores en la localización aportada por el EEG interictal e incluso por el ictal, tanto para registros no invasivos o extracraneales como para los invasivos o intracraneales, debido a que el sitio de propagación de las crisis no siempre puede distinguirse de su inicio, además, los cambios eléctricos al inicio ictal pueden ser sutiles y difíciles de identificar mediante la inspección visual. Esto resulta muy importante en la evaluación de la ELT donde la distinción entre el síndrome de ETM y Epilepsia Temporal Neocortical (ETN) especialmente en los casos no lesionales es crítica para garantizar adecuados resultados posquirúrgicos (22; 23). Se debate en la actualidad sobre la posibilidad de detectar crisis que se originan en el lóbulo temporal mesial en el EEG de superficie. Estudios realizados sobre la propagación ictal en registros intracraneales y de superficie en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal han sugerido que el EEG visual solo puede detectar actividad ictal, una vez que esta se ha propagado de las estructuras mesiales a las neocorticales (24; 25).

Debido a la proliferación de novedosos métodos de análisis no lineal de sistemas dinámicos y por el interés en desarrollar dispositivos para el control de las epilepsias, algunos reportes recientes sugieren que la combinación de métodos cuantitativos que realizan el cálculo del espectro en el dominio de la frecuencia y los registros EEG multicanales, pueden detectar ritmos ictales con una resolución temporal que supera la revelada por la inspección visual pura del EEG (26; 27; 28). Asimismo, el mapeo funcional del cerebro humano resulta hoy posible gracias al desarrollo de métodos de neuroimágenes

funcionales, que permiten estudiar la función cerebral con una alta resolución temporal y espacial destacándose el SPECT, PET, RMNf, EEG y el MEG de alta resolución. El éxito de estos métodos en las investigaciones básicas han incrementado su utilización en la solución de interrogantes clínicas (29).

Ante esta situación el valor relativo de los hallazgos del EEG ictal versus las anomalías estructurales o metabólicas en la lateralización del área epileptogénica permanecen aún sin determinarse, existe consenso en la importancia primaria del EEG en el diagnóstico de la epilepsia ya que las crisis son un fenómeno eléctrico y los únicos métodos con suficiente resolución temporal para seguir la actividad neuronal en tiempo real son los estudios electrofisiológicos (EEG y MEG) (29). Sin embargo, la evolución de las estrategias para la cirugía de la epilepsia demandan confirmación de anomalías estructurales y funcionales en la región epileptogénica identificada por el EEG lo cual recae en las técnicas de neuroimágenes, Imágenes de Resonancia Magnética (IRM), Tomografía por Emisión de fotón único (SPECT), Espectroscopia por Resonancia Magnética Nuclear (ERM) y Tomografía por Emisión de Positrones (PET), cada una con diferentes grados de complejidad, ventajas y limitaciones técnicas, he aquí un punto de controversia o polémica en la epileptología moderna.

La utilización de estos métodos diagnósticos ha permitido definir diversas zonas corticales (zona sintomatogénica, zona irritativa, de inicio ictal, lesión epileptogénica y zona de déficit funcional) cada una ofrece un índice más o menos preciso de la zona epileptogénica. y han contribuido a la descripción bioquímica o metabólica y clínica de las crisis epilépticas. (30; 31; 32). Existen evidencias que avalan que la zona epileptogénica representa un concepto más teórico que práctico, debido a que estas cinco áreas no se superponen nunca totalmente. Aún en los casos en los que varias zonas son similares, es imposible descartar la existencia de una zona epileptogénica potencial, la cual permanece silente ante la presencia de una zona epileptogénica con menor umbral para la generación de las crisis. Se considera así, el concepto de zona epileptogénica como puramente técnico o teórico, su extensión y localización solo pueden determinarse una vez que el paciente elimine las crisis posterior a la cirugía resectiva, si esto ocurriese puede afirmarse, entonces, que la zona epileptogénica estaba incluida en el área resecada.

En virtud de estas limitaciones, es obvio que necesitamos desarrollar pruebas para definir de forma directa la región epileptogénica, el desarrollo de técnicas que ofrezcan información directa acerca de los neurotransmisores involucrados en la generación de las crisis brindaría la posibilidad de mapear con

certeza la región epileptogénica óptimamente, dichas técnicas deben ser capaces de localizar aquellas regiones con anomalías sutiles correspondiente a la zona epileptogénica, pues aún cuando en esos casos no sea posible realizar la resección completa de la zona epileptogénica real y la potencial, la definición precisa de la misma permitiría realizar un pronóstico certero de la evolución de las crisis después de la cirugía. Otra alternativa sería incrementar la sensibilidad y especificidad de las técnicas disponibles en la actualidad, lo que podría lograrse con el análisis simultaneo de la información ofrecida por las diferentes pruebas, EEG ictal con análisis espectral y de generadores en el dominio del tiempo, las IRM, SPECT y el PET, todo lo que cual pudiera también incrementar las potencialidades para estimar la región epileptogénica. Es en este sentido, que este nuestro trabajo pretende realizar una propuesta, brindar una estrategia que proporcione una identificación costo efectiva del área epileptogénica, especialmente importante cuando los estudios estructurales no permitan localizar y/o lateralizar la zona epileptogénica.

La localización del inicio ictal registrado con electrodos extracraneales y su relación con otras modalidades imagenológicas funcionales en la definición de la zona epileptogénica durante la evaluación prequirúrgica resulta una de las contribuciones más importante de esta investigación. Así mismo, evaluamos marcadores biológicos en suero, LCR y tejido epileptogénico en los pacientes sometidos a Lobectomía temporal, lo que representa, sin dudas, una contribución a la comprensión de la epileptogénesis del lóbulo temporal en humanos.

HIPOTESIS

La evaluación neurofuncional no invasiva permite identificar y lateralizar la zona epileptogénica en pacientes con Epilepsia del Lóbulo Temporal (ELT), aún cuando existan evidencias de normalidad o bilateralidad en los estudios imagenológicos estructurales. Asimismo, los resultados del abordaje neurofuncional permiten obtener información sobre la epileptogénesis humana.

OBJETIVOS

- 1- Evaluar la contribución del Vídeo-EEG con utilización de electrodos de superficie (extracraneales adicionales) en la caracterización de las crisis parciales refractarias a tratamiento medico de presumible localización temporal.

- 2- Evaluar la relación entre la zona epileptogénica definida por V-EEG y el déficit funcional evidenciado por los estudios imagenológicos funcionales en pacientes con ELT.
- 3- Evaluar marcadores biológicos en suero, LCR y tejido epileptogénico de pacientes con ELT.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1.1. Identificar la topografía y distribución del patrón EEGráfico en la zona de inicio ictal (mediante Video-EEG de superficie) en pacientes con crisis parciales refractarias a tratamiento medico de presumible localización temporal.

1.2 Evaluar el papel de los cambios conductuales evidenciados por la técnica Vídeo -EEG en la identificación de las crisis del Lóbulo temporal.

1.3. Complementar el análisis de la zona de inicio ictal con la aplicación de análisis espectral compactado y soluciones inversas distribuidas al patrón EEGráfico, en aquellos pacientes con crisis del Lóbulo temporal.

2.1. Evaluar el valor lateralizador del V-EEG en las crisis del Lóbulo Temporal en pacientes con ausencia de lateralización imagenológica estructural.

2.2 Evaluar el valor lateralizador de la zona de déficit funcional definido por SPECT Cerebral y ERM en pacientes con crisis del Lóbulo Temporal con ausencia de lateralización imagenológica estructural.

2.3 Determinar la relación entre la lateralización aportada por el Video-EEG y la obtenida por estudios imagenológicos funcionales SPECT y ERM en pacientes sometidos a Lobectomía Temporal.

3.1. Evaluar la inmunidad celular y humoral en el suero y LCR de pacientes con ELT.

3.2. Evaluar marcadores bioquímicos y de muerte neuronal en el tejido de pacientes con ELT sometidos a Lobectomía Temporal

NOVEDAD CIENTIFICA

La temática abordada en esta tesis representa un punto de debate en la epileptología moderna, la contribución de la evaluación neurofuncional de la zona epileptogénica en pacientes con ELT presentada en este trabajo constituyen un aporte de incuestionable novedad científica a la literatura internacional.

Resulta destacable, la asimilación de la técnica Monitoreo Vídeo-EEG y los estudios imagenológicos funcionales aplicados por primera vez en nuestro país en la definición del área epileptogénica, aspecto crucial para el tratamiento quirúrgico de las epilepsias parciales no asociadas a lesiones.

IMPORTANCIA TEÓRICO- PRÁCTICA

Baste citar algunos costos relacionados con la evaluación prequirúrgica y la cirugía de la epilepsia en países donde esta se ha podido desarrollar, permitirá estimar el impacto económico que representa la asimilación de esta tecnología para nuestro país y para otros que puedan beneficiarse con estos resultados.

El costo estimado de la Cirugía de la Epilepsia en Sudáfrica es 15 000 USD, considerablemente más bajo que en el Jonh Hopkins Hospital (USA) que es 70 000 USD. El proceder quirúrgico para la colocación de electrodos profundos con los precios disponibles en el mercado asciende a 10 000 USD, en tanto, el costo del Monitoreo V-EEG con electrodos profundos asciende a 45- 75 000 USD

Cada día de Monitoreo Video-EEG con electrodos de superficie en la Cleveland Clinical Foundation asciende a 2500 USD y en el Instituto de Neurología de Montreal a 1200 USD.

En nuestro país el tratamiento quirúrgico de las epilepsias ha estado restringido a la realización de contados casos de lesionectomías y callosotomías y ha carecido de una evaluación prequirúrgica sistemática como la que describimos, por lo que la realización de este trabajo ha permitido introducir en el país la estrategia para la selección, evaluación y tratamiento quirúrgico de los pacientes candidatos a Cirugía Resectiva no lesional.

Hasta el momento se han evaluado 45 pacientes provenientes de consultas de epilepsia de casi todas las provincias del país.

Desde el punto de vista social la epilepsia afecta a más de 50 millones de personas en el mundo y se reportan centenas de millares de casos nuevos cada año, lo que torna este síndrome un problema medico de alta gravedad sobretodo porque frecuentemente inutiliza funcionalmente a los que la padecen (33). Las conclusiones de estos estudios permiten garantizar un balance costo beneficio adecuado para la cirugía de la epilepsia en países en vías de desarrollo como el nuestro, avalado por la mejoría significativa en la calidad de vida de los pacientes.

Los resultados que forman parte de este trabajo han sido avalados por 12 publicaciones en revistas internacionales. Formaron parte de tres ponencias presentadas en las ediciones XII, XIV y XV del Forum de Ciencia y Técnica . Se obtuvo resultado Relevante a Nivel Municipal en el XII Forum de Ciencia y Técnica, Mención Especial del XIV Forum Nacional de Ciencia y Técnica y otra que concursa actualmente en el XV Forum municipal. Resultados parciales de este trabajo se han presentado en los Congresos Internacionales y Latinoamericanos de Epilepsia y Neurofisiología Clínica.

Este documento esta constituido por 10 secciones: Introducción, Revisión Bibliográfica, Materiales y Métodos, Resultados, Discusión, Conclusiones y Recomendaciones, Anexos, Referencias bibliográficas, auto bibliografía. Consta de 150 páginas, 25 figuras y 19 tablas.

REVISION BIBLIOGRAFICA

La epilepsia es un trastorno neurológico crónico que comprende más de 40 síndromes clínicos y afecta del 0.5 a 1% de la población mundial, el tratamiento médico inicial logra solo el control del 50 al 80 % de los pacientes, el 20 % restante es considerado médicamente intratables o fármaco resistente, de estos últimos entre el 5-10% pueden ser candidatos potenciales a cirugía (34; 35;36). En los Estados Unidos y otros países industrializados en los que se encuentran disponibles la mayoría de los fármacos antiepilépticos, el 30-40% de las personas presentan crisis que no son adecuadamente controladas por la farmacoterapia (37) para ellos el tratamiento quirúrgico representa la alternativa terapéutica.

El tratamiento quirúrgico para ciertos tipos de epilepsia refractaria a tratamiento médico resulta una opción desde hace más de 100 años, sin embargo, el reciente avance en los procedimientos diagnósticos, particularmente los imagenológicos, ha incrementado el interés en esta temática en las ultimas dos décadas. El número de procedimientos quirúrgicos realizados en Estados Unidos creció aproximadamente de 500 en 1985 a aproximadamente 15000 en 1990 y quizás a el doble después de esta fecha. Sin embargo, esto representa más de un orden de magnitud por debajo de los que se requiere para la necesidad real con un estimado de 100 000 a 200 000 de candidatos a cirugía en este país (38). El tratamiento quirúrgico para eliminar crisis se recomienda, particularmente, en los síndromes remediables quirúrgicamente incluyendo la epilepsia del lóbulo temporal mesial o medial (ETM) considerada la forma más común de epilepsia humana y la más refractaria a la farmacoterapia y la epilepsia neocortical, causada por una lesión discreta fácilmente resecable (39;40). A pesar de que cuando la intervención quirúrgica temprana resulta exitosa, puede prevenir o revertir las consecuencias psicosociales indeseables de las crisis incontrolables en los periodos críticos de la vida como la adolescencia y la adultez joven (41), los candidatos apropiados para este tipo de proceder se remiten tardíamente a los programas de cirugías de la epilepsia y en otros casos ni se valora su remisión (42).

El reconocimiento de que los pacientes con epilepsia parcial refractaria pueden beneficiarse con tratamiento quirúrgico, se ha incrementado sustancialmente en los últimos años, habida cuenta, que la selección cuidadosa de los pacientes es esencial para una cirugía segura y efectiva. Con el advenimiento del monitoreo -Vídeo EEG, los avances en las neuroimágenes la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) cuantitativa, Tomografía por emisión de fotón simple (SPECT), la Tomografía por Emisión de Positrón

(PET), la MagnetoEncefalografía y otros avances técnicos como la colocación estereotácica de electrodos invasivos se ha logrado una definición más precisa del área epileptogénica (32; 43;44).

Las estadísticas demuestran que el incremento sustancial en el número de cirugías realizadas en el mundo no se debe al desarrollo de ninguna técnica en particular sino, al reconocimiento de la necesidad en la convergencia de la información proveniente de múltiples fuentes independientes en la localización del área epileptogénica (45;46).

ESTRATEGIAS QUIRURGICAS

En la actualidad se dispone de varias estrategias quirúrgicas cada una con diferentes requerimientos en la evaluación preoperatoria.

Estrategias de Cirugía de la Epilepsia

A. Operaciones Resectivas.

1. Remoción de un foco o lesión discreta Ej. Resección de una cicatriz frontal y la corteza circundante.
2. Remoción grosera de cerebro malfuncionante Ejemplo: Hemisferectomía

B. Operaciones funcionales

3. División de vías de propagación. Ejemplo Callosotomía.
4. División del agregado neuronal epileptogénico Ejemplo Transección subpial múltiple.

Más del 90% de la cirugía de la epilepsia comprende resecciones localizadas. Actualmente el 70% de las operaciones están dirigidas al lóbulo temporal, mientras que el 23% lo constituyen las resecciones corticales extratemporales y lesionectomías. Las hemisferectomías comprenden aproximadamente el 3% , la callosotomía y la transacción subpial múltiple constituye el 4% de los procedimientos (47;48;49;50).

La mejor comprensión de la epileptogénesis, así como, el advenimiento de nuevos métodos de diagnóstico funcional han permitido reconocer que entre el 11-50% de los pacientes con crisis parciales se pueden beneficiar con la cirugía, constituyendo la lobectomía temporal anterior el proceder quirúrgico realizado con más frecuencia y con mejores resultados (51). Existe consenso general que el sitio de origen de las crisis se identifica de forma certera cuando convergen los hallazgos procedentes diferentes fuentes independientes en un sitio cerebral (52). El principal desafío en la evaluación de pacientes con

Epilepsia del Lóbulo Temporal (ELT) refractaria, consiste en decidir, que combinación de estudios diagnósticos permitiría una identificación costo-efectiva del foco. En la actualidad la selección adecuada de la prueba diagnóstica para la identificación del foco continúa siendo un área controversial.

En la década pasada se desarrollaron pocas áreas de consenso, quizás la más clara es que muchos pacientes con ELT pueden seleccionarse para cirugía resectiva sin la necesidad de registro intracraneales invasivos. Sin embargo, en el aproximadamente 5-10% de los pacientes con ELT, ocurren crisis independientes en ambos lóbulos temporales, considerándose candidatos para registros invasivos, aún con estos, la evolución posquirúrgica no es óptima, solo el 40-60% se convierten libre de crisis en comparación con un 70-80% para la ELT unilateral (53-55). En estos casos un patrón metabólico anormal determinado por ERM u otros perfiles funcionales evidenciados por otros estudios imagenológicos podrían ofrecer potencialmente una determinación definitiva de la localización de epileptogenicidad (56;57).

EPILEPSIA DEL LOBULO TEMPORAL

La epilepsia del lóbulo temporal es la más frecuente de las epilepsias refractarias, entre el 40- 60 % de las epilepsias son originadas en esta región y representa cerca de los 2/3 de las epilepsias focales de la adolescencia y la vida adulta (58). El prototipo de Síndrome remediable quirúrgicamente lo constituye la epilepsia del lóbulo temporal mesial asociada a esclerosis hipocampal. El 70 % de los pacientes con esta entidad pueden esperar convertirse libre de crisis después de la resección del lóbulo anteromesiotemporal

En este lóbulo existen dos síndromes con características clínicas y electrofisiológicas distintas, la epilepsia temporal mesial o medial (ETM) que se origina en el hipocampo, la amígdala y el giro parahipocampal y la epilepsia temporal neocortical (ETN). La historia natural de la ELT es variable y el 30 - 40 % de los pacientes tienen crisis refractarias a las drogas antiepilépticas (DAEs) disponibles. El factor de riesgo más común para esta forma de epilepsia es la ocurrencia de crisis febriles en las infancia reportada en el 67 % de los pacientes (59) otros factores de riesgo son las infecciones del Sistema Nervioso Central (SNC), los traumatismos craneoencefálicos y los insultos peri natales (60).

La mayoría de los pacientes tienen aura (sensación epigástrica ascendente, alteraciones olfativas, fenómenos psíquicos y otras sensaciones inespecíficas), prácticamente todos presentan crisis parciales complejas con automatismos orales y gestuales (61). Existe consenso de que las descargas epileptiformes

con electronegatividad y amplitud máxima en los electrodos correspondientes a las áreas de proyección de la corteza temporal anterior sugieren epilepsia temporal mesial, por lo que durante la monitorización electroencefalográfica, la colocación de electrodos adicionales con distancias inter- electrodos, reducidas, facilitan la detección de descargas temporales anteriores (62; 63; 64; 65). La RMN de alta resolución revela frecuentemente en estos pacientes, una atrofia del hipocampo y un aumento anormal de la intensidad de la señal en la región temporal mesial que sugiere esclerosis mesial, el sustrato patológico más común de la epilepsia temporal mesial (66). Sin embargo, existe discusión actual si las crisis que se originan en la región temporal mesial pueden detectarse con EEG de superficie (67).

Por su parte la Epilepsia Temporal Neocortical (ETN), es una entidad rara, representa menos del 10 % de las ELT y su prevalencia exacta se desconoce (68). Las manifestaciones clínicas de ETN, incluyen síntomas psíquicos, las crisis parciales complejas tienen manifestaciones semejantes a las descritas para la ETM. No presenta una alteración neuroimagenológica típica como ocurre en la ETM pudiéndose encontrar lesiones tumorales, malformaciones vasculares (MAV), displasias corticales gliosis, etc. (69).

Las manifestaciones electroencefalográfica generalmente se inician en los electrodos correspondientes a la región temporal media o posterior (T3, T4 y T5, T6), aunque en ocasiones puede ocurrir en electrodos próximos a esos o difusamente. En general el cuadro clínico neuroimagenológico y electrofisiológico es más diverso y menos definido que en la ETM, la edad de inicio es variable y las crisis febriles son raras, considerándose, el traumatismo craneoencefálico, las infecciones del SNC y las lesiones peri natales como sustratos patológicos más frecuentes (70;71)

ALGUNOS DATOS EPIDEMIOLOGICOS

Los estudios epidemiológicos en este trastorno carecen de uniformidad, no obstante los que se consideran confiables son extrapolables a cualquier población, dado que no se evidencian grandes diferencias en diferentes partes del orbe.

La academia Americana de Neurología considera:

Incidencias: De 30 a 50 casos nuevos / 100 000 hab. p / año.

Prevalencia: De 8 a 17.5 y hasta 57 epilépticos / 1000

Países desarrollados Ej. Estados Unidos 1,3-3/1000 hab.

América Latina: México 18/1000, Venezuela 17/1000, Cuba 3-6/1000

Calculado por la cifra más baja de prevalencia se considera que en América Latina y el Caribe hay 4 millones de epilépticos, de ellos 2.4 millones sufren de crisis parciales complejas y parciales secundarias 60% siendo estas las de mayor indicaciones quirúrgicas cuando son refractarias, considerándose que 807 686 llegan a ser tributarios de tratamiento quirúrgico. De ellos 403 843 pueden llegar a estar libres de crisis después de operados (72).

En Cuba existen aproximadamente 88 000 epilépticos, de estos 1466 pudieran tener indicación quirúrgica (73).

EVALUACION PREQUIRURGICA EN CIRUGIA DE EPILEPSIA. CONSIDERACIONES PRINCIPALES

En la evaluación prequirúrgica de pacientes con epilepsia focal intratable se deben esclarecer al menos tres aspectos fundamentales:

- Localización y extensión de la zona epileptogénica
- Posible impacto de la resección planificada en el estado cognitivo y emocional del paciente
- Posible impacto de la operación en la situación social del paciente.

El principal problema en la determinación de la zona epileptogénica (foco epileptogénico) es que no existe un método diagnóstico o combinación de estos que permitan determinar con precisión la localización y extensión del área cortical que debe ser resecada para garantizar que los pacientes eliminen las crisis.

Con la disponibilidad de la RMN de alta resolución el problema podría describirse como la identificación de una lesión focal (definida por RMN) y la demostración de que dicha lesión es en realidad epileptogénica, lo que se garantiza con la utilización del monitoreo prolongado video-EEG (74).

El monitoreo Vídeo- EEG puede probar si las crisis son realmente de naturaleza epiléptica y definir si la lesión focal; demostrada por imágenes es compatible con el tipo de crisis del paciente y con los hallazgos interictales e ictales del EEG. Sin embargo, la relación entre la lesión y las descargas epileptiformes interictales e ictales es compleja. Por otro lado, se conoce que la zona epileptogénica no consiste solo en la lesión epileptogénica demostrada por la imagen estructural, existe una zona adicional que rodea la lesión. De lo anterior se desprende que la extensión de la zona epileptogénica es difícil de determinar con los

métodos disponibles en la actualidad (75;76). A pesar de las limitaciones, se postula que la combinación del monitoreo prolongado Video-EEG con la optimización de estudios imagenológicos logra con frecuencia resolver el problema de localización del área epileptogénica (77;78).

PRINCIPIOS GENERALES DE LA EVALUACION PREQUIRURGICA

Para el estudio de la zona epileptogénica se han definido conceptos muy interrelacionados a saber: zona sintomatogénica, zona de inicio ictal, lesión epileptogénica, zona de déficit funcional y zona epileptogénica (17). Describiremos estas cinco zonas y las técnicas utilizadas para localizarlas así como las ventajas y desventajas para estimar la zona epileptogénica. Comenzaremos con la zona sintomatogénica la cual fue el área que los epileptólogos pudieron definir primeramente, justo mediante el análisis de la semiología de las crisis, el resto de las zonas las revisaremos en el orden en el cual fueron definidas y usadas en la práctica clínica.

ZONA SINTOMATOGENICA

Es el área cortical que cuando resulta activada por la descarga epiléptica reproduce los síntomas ictales típicos del paciente. Hasta la introducción del EEG la localización en cirugía de la epilepsia se basaba enteramente en la determinación de la zona sintomatogénica. Es importante plantear que la zona sintomatogénica y la zona epileptogénica no se superponen.

ZONA IRRITATIVA

Es el área de corteza capaz de generar las puntas interictales en el EEG. El EEG fue utilizado en humanos por Hans Berger en 1924, apareciendo el primer reporte en 1929 (79). Este descubrimiento fue seguido rápidamente por la observación de que en los pacientes con epilepsia se registraban potenciales cerebrales inusuales (descargas epileptiformes) de gran amplitud y agudeza excepcional que resultaban relativamente específica para la epilepsia, justo desde los inicios se reconoció que las crisis epilépticas se asociaban con potenciales cerebrales muy característicos (EEG de las crisis o ictales) Gloor . Estos descubrimientos marcaron el comienzo de una era en el diagnóstico de la epilepsia, la cual estuvo dominada por los estudios electrofisiológicos.

La aplicación del EEG como prueba clínica para identificar la epilepsia representó el avance diagnóstico más importante para esta entidad en el siglo XX, por primera vez una prueba funcional podía distinguir

entre áreas cerebrales normales y anormales epilépticamente. Se observó que la actividad EEGráfica epileptiforme difería entre los diferentes tipos de epilepsia. Posteriormente el registro de las descargas epileptiformes interictales e ictales focales se utilizó para identificar la región epileptogénica. Se reconoce que el EEG provee tres tipos de evidencias localizadoras 1-anomalías epileptiformes interictales 2- anomalías no epileptiformes interictales, 3-anomalías epileptiformes ictales (80;81). Todas estas importantes en la lateralización y localización del foco electroencefalográfico.

Las anomalías interictales comprenden: puntas, ondas lentas angulares, actividad lenta focal o asimetrías de la banda beta. Las anomalías EEGráficas no epileptiformes contribuyen a la localización de la lesión, otras pruebas electrofisiológicas pueden contribuir también a este propósito tales como la atenuación de la actividad rápida inducida por barbitúricos o diazepam administrados por vía endovenosa (82).

La actividad epileptiforme interictal constituye un buen marcador de epileptogenicidad y de la extensión del foco epileptogénico. El grado de seguridad con que puede definirse el foco se incrementa progresivamente con el uso de un mayor número de electrodos de forma tal que cubran casi totalmente la cabeza, así como, con el uso de electrodos extracraneales especiales (82; 83; 84).

De los electrodos del Sistema Internacional 10-20 ninguno cubre la parte anterior o inferomesial del lóbulo temporal (85). Se han utilizado múltiples alternativas colocando electrodos adicionales para cubrir esta región ya sea ubicados sobre la piel (temporales anteriores y los cigomáticos), insertados subcutáneamente (mini esfenoidales) o insertados a través de la mejilla con la punta descansando en el agujero oval (electrodos esfenoidales) (86). Aunque este último resultó el más favorecido durante muchos años, se conoce su rol limitado en los registros interictales (87). Resulta muy infrecuente observar descargas epileptiformes solo en los electrodos esfenoidales, usualmente son evidentes con las otras alternativas no invasivas, aunque es cierto que en ocasiones con menor frecuencia o menor amplitud (88).

Las anomalías epileptiformes interictales en el lóbulo temporal son frecuentemente bilaterales, aún en los casos con inicio unilateral de las crisis. En general se asume que las puntas interictales no brindan una información localizadora definitiva porque se registran a distancia de la región epileptogénica. La lateralización del lóbulo temporal que origina las crisis sobre la base de datos interictales puede sugerirse por la demostración repetida de localización unilateral y en menor medida por el predominio de actividad

interictal unilateral . Además por la estabilidad de esta actividad con la variación de los estados funcionales ejemplo tránsito vigilia sueño (80; 89; 90).

La capacidad para diferenciar las puntas interictales que indican la región epileptogénica, de aquellas, que son propagadas o emanan de un foco secundario incapaz de generar crisis espontáneas (el problema de las puntas rojo/verde), adquiere un significado práctico crucial con el desarrollo de metodologías que permitan para la combinación del EEG con la Resonancia Magnética Funcional (RMNf) (EEG/RMNf). Estas pueden contribuir a delimitar la región epileptogénica para la resección quirúrgica utilizando la información del EEG interictal. Existe actualmente una razón para creer que esto podría ser posible con RMNf, pues recientemente la realización de registros con micro electrodos de banda ancha en hipocampos epileptogénicos de humanos y ratas han revelado oscilaciones breves de alta frecuencia (200-500Hz) presentes solo en puntas interictales registradas de las áreas que generan las crisis espontáneas (91). Si esta observación electrofisiológica es reproducible, significaría que el mecanismo fisiopatológico responsable de estos eventos epileptiformes interictales es diferente, a aquellos que subyacen a los eventos epileptiformes que son propagados o están asociados con tejidos insuficientemente epileptogénicos para generar eventos ictales. La señal metabólica de estos eventos puede ser fisiopatológicamente diferente y resultaría entonces identificable en estudios de RMNf (92;93).

CONSIDERACIONES RELACIONADAS CON LAS TÉCNICAS INVASIVAS

Indicaciones para registros intracraneales

- Ausencia de convergencia entre un grupo importante de datos.
- Lateralización de la descarga interictal máxima en una región temporal y el inicio aparente de descarga ictal en la región temporal contralateral.
- Evidencia de una lesión estructural grosera en un hemisferio asociada a evidencias extracraneales ictales e interictales que sugieren descargas epileptogénicas originadas predominantemente en el hemisferio opuesto.

Como otros procedimientos, los registros intracraneales, tienen también sus limitaciones: resultan totalmente ciego a cualquier evento eléctrico que no ocurra cerca de los electrodos usados para un registro determinado, además el área que puede ser explorada es pequeña (94). Por otro lado los registros extracraneales aunque

ciegos a un foco pequeño de actividad eléctrica o a aquellos muy remotos desde la convexidad cerebral, como logran explorar un territorio cerebral más extenso que los intracraneales, lo que se logra registrar en un EEG extracraneal generalmente tiene significado clínico (90). Ambos métodos son de cualquier forma complementarios, los registros intracraneales no pueden sustituir una investigación extracraneal cuidadosa. La selección del sitio blanco para el registro intracraneal debe tomar en cuenta todos los datos diagnósticos disponibles, electrofisiológicos y otros y debe basarse en una lectura crítica del EEG extracraneal (95).

En la medida que los electrodos se convierten más invasivos, tienden a proporcionar una información más detallada y localizada a expensas de una muestra más limitada. Las técnicas invasivas son muy útiles para responder preguntas neurofisiológicas específicas, acerca, de un área cortical bien restringida, resultan de menor valor para la exploración de problemas de localización más amplios en áreas corticales extensas (96).

EEG Cuantitativo y Epilepsia

En la actualidad cuando el registro EEG de superficie no es concluyente y los resultados de otras investigaciones no son congruentes se plantea entonces la colocación de electrodos intracraneales. Aunque la morbilidad asociada a la implantación de dichos electrodos es baja resulta comparable con la de la cirugía para la resección del tejido epileptogénico, es así que otras alternativas relacionadas con el análisis cuantitativo del EEG han comenzado a difundirse (97). De forma general el análisis cuantitativo del EEG en epilepsia se utiliza para la estimación del efecto de las drogas antiepilépticas en el SNC, se reporta modificación global en la composición de frecuencias del EEG en pacientes con epileptogénesis focal. Además se utiliza en la detección automática de actividad epileptiforme ictal e interictal durante el monitoreo prolongado Vídeo-EEG y en el análisis topográfico durante la evaluación prequirúrgica (98).

Aunque se espera que los métodos de localización de fuente, ya sea, utilizando dipolos o soluciones inversas distribuidas, reemplacen la utilización de registros intracraneales, lo cierto es, que esto no ha ocurrido, debido en lo fundamental, a las dificultades para aplicar estas técnicas a la actividad epileptiforme ictal (99). El problema de estimar la localización de los generadores de la actividad eléctrica del cerebro a partir de las mediciones de los voltajes en el cuero cabelludo denominado Problema Inverso (PI) se ha abordado recientemente, aplicando técnicas desarrolladas en el Centro de

Neurociencias de Cuba (CNC), con el desarrollo de un software es capaz de determinar las distribuciones de corrientes corticales que generan la actividad registrada (100).

En particular, en este trabajo se utilizó el método conocido como Tomografía Eléctrica de Resolución Variable (VARETA, por sus siglas en inglés), el cual plantea una solución suavizada (*spline del inglés*) discreta distribuida al problema inverso (101). Las soluciones *spline* (del inglés) son las soluciones más suaves compatibles con los datos observados. El primer tipo de solución *spline* discreta fue LORETA (del inglés Low Resolution Electrical Tomography) (102;103), la cual es simple de implementar y localiza fuentes puntuales con gran precisión. Debido a que LORETA impone una máxima suavidad espacial, estima fuentes distribuidas con poco error (104). Sin embargo, localiza las fuentes puntuales con mucha dispersión. VARETA, en contraste, ajusta la cantidad de suavidad espacial a diferentes tipos de generadores de acuerdo a un criterio dirigido por los datos.

En adición, en VARETA las fuentes son restringidas a la sustancia gris por el uso de una máscara probabilística que prohíbe las soluciones donde la máscara es cero, por ejemplo, en la sustancia blanca o el líquido cefalorraquídeo. Aunque VARETA puede obtener esta máscara a partir de Imágenes de Resonancia Magnética (IRM) o TAC del individuo, en este trabajo utilizamos el Atlas Cerebral Promedio desarrollado en el Instituto Neurológico de Montreal (MNI) (105), obtenido por promediación de un grupo de 305 IMR normales, transformadas al espacio de Talairach utilizando métodos de distorsión no lineal que hicieran corresponder un conjunto de 50 marcadores comunes. Esta última variante, la de resolver VARETA sobre un Atlas Probabilístico, tiene ventajas prácticas en situaciones donde no es posible o no es conveniente un estudio de IRM detallado.

En resumen estas técnicas proveen una solución *spline* discreta interpolada, que estima la distribución de corriente intracraneal espacialmente más suave, compatible con las distribuciones de voltaje observadas en el cuero cabelludo. Esta metodología extiende la técnica de Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA), situando restricciones anatómicas a las soluciones permitidas. Las fuentes de corriente se restringen a las zonas donde existen sustancia gris en la IRM del individuo o a los estimados de probabilidad de existencia de sustancia gris derivados del Atlas Probabilístico producido en el Instituto Neurológico de Montreal, en caso de que no se tenga la IRM individual. Esta metodología ha sido denominada Tomografía Eléctrica de Resolución Variable (VARETA). La solución así obtenida permite

resolver el PI en el dominio del tiempo, es decir, obtener la distribución de fuentes generadoras de corriente a partir del voltaje medido en los electrodos en un instante de tiempo.

ZONA DE INICIO ICTAL

Región cortical en la cual se puede demostrar objetivamente que se originan las crisis del paciente. Existen dos métodos diferentes para lograr este objetivo los registros EEG ictales y el SPECT ictal.

V-EEG Ictal

El monitoreo prolongado Video-EEG constituye una prueba muy importante para el diagnóstico de epilepsia y otros eventos episódicos, como se conoce la historia clínica aisladamente no resulta suficiente, en muchos casos, para realizar un diagnóstico certero (106; 198). Esta técnica permite correlacionar la actividad eléctrica cerebral con la conducta del paciente durante el evento ictal, logrando ofrecer el registro EEG durante las crisis, lo que permite diferenciar las pseudocrisis de crisis epilépticas, verificar la presencia de ambas y determinar la zona de inicio ictal durante la evaluación prequirúrgica (89).

El registro EEG durante un evento ictal puede variar en dependencia del tipo de crisis y las vías de propagación pero resulta un requerimiento para el tratamiento quirúrgico y en relación con este acápite resulta crucial la concordancia entre las manifestaciones clínicas de las crisis y la localización de la zona epileptogénica.

Con el objetivo de disminuir el tiempo y el costo del Monitoreo Prolongado Video-EEG sin afectar su utilidad en la definición de la zona epileptogénica se utiliza la disminución y/o retirada de la medicación antiepiléptica en las Unidades de Monitoreo de epilepsia. Sin embargo, no existe consenso, en el esquema óptimo para lograr dicho objetivo. Se demuestra que la retirada aguda de DAE aumenta la incidencia de todos los tipos de crisis (107;108-110; 111). Marks y cols reportaron que el incremento de la frecuencia de las crisis no ocurre en el periodo de decremento rápido de los niveles sericos de DAE, sino en la fase de estabilización del nivel subterapeutico (112).

El monitoreo Video-EEG se puede realizar mediante la colocación de electrodos extra e intracraneales. La utilización de electrodos extracraneales adicionales y otros colocados mediante técnicas seminvasivas como los esfenoidales y nasofaríngeos permiten una estimación mejor del área donde se originan las crisis

(113). En tanto, los registros considerados invasivos, ya sea, utilizando electrodos subdurales o profundos, permiten obtener información casi directamente de los generadores de los potenciales, lo que incrementa ostensiblemente la sensibilidad de la prueba. Sin embargo, tienen limitaciones ya enunciadas en el acápite anterior, dadas en lo fundamental por el hecho de registrar casi exclusivamente del sitio donde están ubicados y la necesidad de colocar un número limitado, debido a que, el riesgo de infección es una función directa del número de electrodos utilizados (89). Al registrar actividad EEGráfica de un área de corteza limitada., deben utilizarse para explorar el origen de las crisis, solo cuando, una investigación no invasiva exhaustiva, resulta incongruente y es necesario entonces probar una hipótesis determinada, tal es el caso de pacientes con patología dual (114). Otra limitación reside en la limitada experiencia en sujetos normales o controles no epilépticos, que ha impedido el conocimiento de variantes fisiológicas, y potencializa la dificultad para la identificación de potenciales epileptiformes, resultando crucial la toma de una muestra significativa (115).

Spect Ictal y Zona de Inicio Ictal

La determinación de la zona de inicio ictal mediante SPECT ictal tiene limitaciones prácticas que han impedido extender su utilización como método de localización del área de inicio ictal. Estas se deben fundamentalmente, al hecho de que el estudio muestra solo las áreas activadas en el momento que el isótopo alcanza la región cerebral. Ofrece solamente información acerca de aquellas hacia donde se propagan las crisis, que no necesariamente se superponen con las áreas donde las crisis se originan. Finalmente se conoce la baja resolución espacial del SPECT, cuando se compara con las imágenes anatómicas (116;117).

El SPECT mide el flujo sanguíneo cerebral y comparando estudios de SPECT interictal e ictal, se puede evaluar el aumento del flujo sanguíneo en ciertas regiones cerebrales durante la fase ictal con respecto al periodo interictal. Las neuronas localizadas en estas áreas están hiperactivas debido a la activación epiléptica y el aumento del flujo sanguíneo en respuesta auto regulatoria. Esta técnica permite evaluar todas las áreas cerebrales con similar eficacia incluyendo regiones profundas de sustancia gris que resultan difíciles de monitorear con EEG superficie e incluso con el invasivo, (118).

La sensibilidad global del SPECT ictal para determinar aumento del flujo sanguíneo cerebral es similar o ligeramente inferior a la del EEG de superficie. Sin embargo, es claramente inferior a la de los registros de

EEG invasivos (119). La sensibilidad del SPECT ictal es directamente proporcional a la precocidad de inyección del radio fármaco (120).

En resumen, tanto el SPECT como el EEG ictal permiten definir de forma aproximada la localización y extensión de la zona de inicio ictal. Actualmente el SPECT ictal se usa para brindar información complementaria a los datos del EEG con respecto a la zona de inicio ictal y para la optimización de la colocación de electrodos intracraneales en los casos en que resulta necesario (121).

Relación de la zona de inicio ictal con la zona epileptogénica

Estas zonas no se superponen totalmente, aún, pudiendo delinear con precisión la extensión de la zona de inicio ictal, la zona epileptógena puede ser más o menos extensa. La experiencia práctica demuestra que algunos pacientes eliminan las crisis sin la resección completa de la zona de inicio ictal.. en tanto, otros continúan con crisis, a pesar de la resección de la misma. En algunos casos el fallo puede explicarse, por una inadecuada técnica de registro del EEG en la determinación de la extensión o localización de la zona real de inicio ictal. En otros casos, sin embargo, la zona epileptogénica puede ser más extensa que la zona de inicio ictal real, incluyendo regiones que permanecen silentes (76).

Cuando se reseca la zona real de inicio ictal otras regiones potencialmente epileptogénicas se activan clínicamente. Desde el punto de vista practico esta limitación no puede superarse en la actualidad, es decir no podemos con las técnicas disponibles identificar pacientes cuyas áreas epileptogénicas sean más extensas o más limitadas que la zona real de inicio ictal definidas por EEG o SPECT ictal.

LESION EPILEPTOGÉNICA

Lesión estructural visible por técnicas de neuroimágenes que es responsable de la generación de las crisis.

La era de la lesión epileptogénica en cirugía de la epilepsia comenzó con la introducción de la TAC en la practica clínica. Sin embargo, el mayor impacto en las neuroimágenes anatómicas lo constituyo el desarrollo de la RMN en la década del 1980 . La RMN de alta resolución a mitad de esa década brindo el mayor impacto en la evaluación de las lesiones que causan trastornos epilépticos modificando significativamente la proporción de epilepsias lesionales y no lesionales (122). Esta técnica permitió visualizar la esclerosis mesial temporal y reconoció los trastornos de la organización cortical como causas de epilepsia (77).

Resonancia magnética nuclear

No existe duda que la contribución de la RMN en la evaluación de pacientes epilépticos resulta, al menos, tan significativa como la del EEG. En la actualidad es esencial en la evaluación prequirúrgica de pacientes con epilepsia refractaria, tanto para la detección de lesiones groseras, como de otras más sutiles, como la esclerosis hipocampal y los trastornos del desarrollo cortical. Los estudios de RMN con resultados negativos resultan también importantes en este contexto (123).

Existe consenso actual en áreas en las cuales, hace pocos años eran muy controversiales, la mayoría de los investigadores coinciden que la esclerosis hipocampal (EH) puede ser diagnosticada usando técnicas optimizadas de RMN, aunque no existen formas completamente estandarizadas para realizarlas (124). La mayoría de los centros especializados desarrollan métodos de RMN confiables para la detección de la EH utilizando los cambios en las características del tejido (señal), así como, la morfología (asimetría o atrofia). Se reportan además otras técnicas para la evaluación del hipocampo en la evaluación prequirúrgica, destacándose los estudios volumétricos establecidos ya, como un método para detectar EH (125). No obstante el incuestionable desarrollado alcanzado, existe un pequeño subgrupo de pacientes en los cuales existe cambio en la señal pero no atrofia, y otros, en lo que ocurre lo contrario (126). Además no todas las lesiones identificadas en pacientes con epilepsia son epileptogénicas, esta disyuntiva solo puede resolverse mediante el monitoreo Video-EEG, cuyo objetivo, en este punto reside entonces en la confirmación electrofisiológica del origen de las crisis en el área que ocupa la lesión.

La Resonancia Magnética Cerebral detecta y define las alteraciones estructurales que subyacen a la región epileptógena. Las anomalías epileptógenas más frecuentes son las esclerosis del hipocampo, las malformaciones del desarrollo cortical y las vasculares, los tumores y las cicatrices postraumáticas (127). La RMN posibilitó que muchas epilepsias que con anterioridad se consideraban criptogénicas se conviertan en sintomáticas. Aunque la RMN evalúa cambios estructurales y por lo tanto fijos, en ocasiones se observaron cambios reversibles (área de hiperseñal) localizados en el nivel corticosubcortical quizá secundario a edemas en relación con la crisis focal. El uso de contraste con gadolinio ayuda a detectar las lesiones asociadas con la ruptura de la barrera hematoencefálica, aunque el gadolinio no mejora la sensibilidad de la RMN en pacientes con epilepsia parcial al fármaco resistente (128).

Alrededor de dos tercios de las epilepsias parciales tienen su origen en el lóbulo temporal, y en la mayor parte de las epilepsias temporales “no lesionales” la región epileptógena se localiza en la región mesial temporal (amígdala o hipocampo) en relación con la esclerosis del hipocampo. Los hallazgos típicos de la esclerosis del hipocampo son atrofia, hiperseñal y pérdida de la estructura interna. La RMN es un método de sensibilidad y especificidad elevadas para la esclerosis mesial: la imagen típica aparece en el 80-95 % de los pacientes con esclerosis del hipocampo demostrada por anatomía patológica. La visualización de la esclerosis del hipocampo es posible gracias a la implementación de una metodología específica con protocolos de adquisición de imágenes dirigidos a la evaluación de esta estructura, entre ellos se destacan el uso de planos de orientación óptimos y los avances de la instrumentación de la RMN (129). La volumetría es una técnica que permite la obtención de datos cuantitativos de la estructura cerebral. Es en especial útil para el volumen de los hipocampos aunque se puede cuantificar cualquier área cerebral. Los análisis cuantitativos son costosos, dado que no se pueden automatizar con facilidad (130).

¿Qué sensibilidad tienen las técnicas de RMN para detectar esclerosis del hipocampo? En una publicación reciente se investigaron en 44 pacientes consecutivos con epilepsia temporal y se observó que el análisis cuantitativo (volumetría) tenía una sensibilidad del 97%, el análisis visual, del 90%, la técnica de inversión-recuperación, del 86 %, y la relaxometría T2 del 79%. Por ello, en la actualidad no es imprescindible el uso de técnica volumétrica cuantificada en forma rutinaria. Esta técnica queda relegada a protocolos de investigación y a pacientes con posible atrofia bilateral o con ausencia de atrofia del hipocampo (131;132).

En un 15% de los pacientes con lesiones corticales temporales coexiste una atrofia del hipocampo homolateral o bilateral. Esto es lo que se llamó “la doble lesión” (133). La atrofia del hipocampo en la “doble lesión” se asocia no sólo con las lesiones temporales (17%), sino también, con las extratemporales, aunque estos porcentajes pueden variar entre estudios, en función de sesgos en la selección de los pacientes (134).

Relación de la lesión epileptogénica con la zona epileptogénica

Desde los estudios de Bancaud y Talairach en los tumores cerebrales resultó evidente que esta relación podría ser muy compleja. Como conocemos una lesión visible en RMN puede no estar relacionada con las crisis del paciente. Si las lesiones son múltiples, una o más de ellas pueden ser responsables de las

crisis. Estas disyuntivas se resuelven con los registros de EEG invasivos y en ocasiones con los no invasivos. Pero aún , en el caso de una lesión única que parezca causar las crisis, la resección completa de la misma, no siempre logra dejar al paciente sin crisis. Por otro lado en ocasiones la resección incompleta de la lesión puedes asociarse con ausencia de crisis (95;135).

En la actualidad no existe una forma definitiva de predecir si la lesión observada en RMN sobrelapa completamente la zona epileptogénica, a pesar de que la confirmación electrográfica del inicio ictal se encuentre en la vecindad de la lesión. La extensión de la resección debe guiarse por la experiencia clínica e incluir la Electrocorticografía (EcoG) de ser posible en los pacientes con trastornos del desarrollo cortical.

ZONA DE DÉFICIT FUNCIONAL

Son aquellas áreas que muestran un funcionamiento anormal en el estado interictal, puede ser el resultado de una lesión con efecto destructivo o de una transmisión sináptica anormal debido a conexiones aberrantes o desbalance de neurotransmisiones en el área.

Existen varias vías para definir la localización y extensión de esta zona:

- Examen neurológico detallado.
- Evaluación neuropsicológica detallada, ofrece información acerca déficit lateralizado o localizado en pacientes sin hallazgos focales mayores en el examen neurológico general.
- Test de Amobarbital intracarotídeos (Test de Wada) proporciona información adicional sobre déficit lateralizado de memoria que pueden ayudar a localizar la zona epileptogénica.
- Neuroimágenes funcionales: El PET y el SPECT han logrado el mayor impacto en el estudio del déficit funcional en pacientes con epilepsia intratable es por eso que en este momento nos referiremos solo a ellas

Neuroimágenes funcionales:

El uso de métodos funcionales de neuroimágenes entre los que se destacan el PET y el SPECT tiene su inicio a partir de la década del 80. Cuando se trata de correlacionar los patrones electro- clínicos con los funcionales, existen innumerables dificultades para trazar un paralelo con el fenómeno que ocurre en los

seres humanos. Se demuestra en humanos que el aumento del metabolismo neuronal está asociado a la actividad convulsiva y se traduce por aumento significativo del flujo sanguíneo cerebral (136).

En virtud de su mayor disponibilidad, menor complejidad y costos sensiblemente inferiores, a partir de inicio de la década del 1980 se comenzó a investigar el papel del SPECT como marcador de flujo sanguíneo cerebral regional en la detección del foco epileptogénico (137).

En el estado fisiológico normal los cambios en la actividad neuronal se acompañan de alteraciones en las tasas metabólicas cerebrales que proporcionan cambios en el flujo sanguíneo cerebral (138). En tanto, en estado patológico el flujo sanguíneo puede no estar regulado de esta forma. Este bien comprobado en la literatura especializada que tanto las crisis focales como las generalizadas se asocian con aumento del consumo metabólico y del flujo sanguíneo por el foco epileptogénico y que esta activación se reduce o no existe en el periodo interictal o postictal (139; 140)

El PET y el SPECT interictal han tenido el mayor impacto en el estudio de la zona de déficit funcional de pacientes con epilepsia intratable. Existen pocos estudios comparando ambas técnicas en la fase interictal de forma sistemática y bien orientada con las dos metodologías aplicadas a una misma muestra poblacional, naturalmente en una comparación de dos técnicas que utilizan equipamientos distintos, con principios de detección igualmente diferentes y por tanto con resolución espacial desigual sería de esperar que mostraran eficacias distintas. Adicionalmente el PET es una técnica cuantitativa, en tanto, el SPECT es cualitativa cuando máximo semicuantitativo. Además a la pregunta sobre el acoplamiento entre flujo y metabolismo en ELT en fase interictal. Ho S y colaboradores mostraron que tal vez no exista un paralelismo fisiológico entre flujo y metabolismo. El PET como marcador metabólico mostró sensibilidad de 86% en cuanto como marcador de flujo de 50%, mientras que el SPECT 45 % en la misma muestra poblacional. (141). La sensibilidad del SPECT en la evaluación la ELT depende varios factores:

- Situación clínica del paciente durante la inyección Las imágenes reflejan el momento o estado funcional cerebral del paciente durante la administración del radio fármaco y no durante la adquisición de la imagen.
- Resolución del Tomógrafo
- Criterios de procesamiento e interpretación

- Control de la calidad del instrumento y del fármaco
- Experiencia del observador
- Co-registro electroencefalográfico.

Estos múltiples factores explican la extrema variabilidad de resultados obtenidos con el SPECT en la fase intercrítica. Se observa una sensibilidad media de 50% con valores tan bajos como 29 % y tan altos como 87 % (138;142).

Espectroscopia por RMN

La resonancia magnética nuclear ocupa una posición muy destacada en el estudio y diagnóstico de la epilepsia. Ello tiene su razón de ser no sólo en el exquisito detalle morfológico de las imágenes convencionales de RMN, sino también en la capacidad de esta técnica en concreto, la espectroscopia por resonancia magnética (ERM) para evidenciar trastornos metabólicos cerebrales, aunque éstos cursen con escasos o nulo reflejo en la imagen morfológica. Esta potencialidad hace de la ERM una técnica de gran atractivo en casos de epilepsia fármaco resistentes que precisan de soluciones quirúrgicas.

La ERM permite también la evaluación de la zona de déficit funcional en pacientes epilépticos al evaluar in vivo la composición metabólica del cerebro. La misma ofrece información química de los compuestos que están presentes en concentraciones mucho menores que el H₂O en los tejidos. Permite medir sobre la región de interés, diferentes componentes que incluyen el N-acetil aspartato, (NAA), la colina (Cho), la creatinina (Cr) y el lactato. La corteza patológica presenta concentraciones anormales de estos metabolitos y se reporta una disminución del NAA en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y extratemporal (143).

En muchos modelos de animales se han estudiado los cambios metabólicos que ocurren en las crisis agudas con ERM hidrógeno-1 (ERM-H) o fósforo-31 (ERM-P). El hallazgo general incluye disminución en la fosfocreatina fosfato de alta energía e incremento en el fosfato inorgánico, acompañado por cambios acídicos e incremento en el nivel del lactato durante las crisis. Estos cambios metabólicos regresan a la línea de base luego de los 30 minutos después de terminada la crisis (144).

El NAA es sustancia intracelular encontrada en todas las neuronas maduras del cerebro se produce en la mitocondria neuronal vía la N acetil aspartato y se degrada por la aminohidrolasa .La Cho es una

sustancia relacionada con el metabolismo de membranas y brinda información sobre procesos proliferativos, en tanto, la creatina se relaciona con el metabolismo energético (145). En los pacientes con ELT se reporta que la señal del NAA esta disminuida, en tanto, la Cho esta normal o aumentada ipsilateral a la zona epileptogénica (146;147). El espectro obtenido de la ERM-H¹ revela la mayor contribución de la señal protónica de los compuestos que contienen colina (Ch, del inglés *choline*), fosfocreatina más creatina (Cr) y los compuestos N-Acetil, predominantemente el N-Acetil Aspartato (NAA).

ERM Y ELT

En la epilepsia focal existe actividad metabólica anormal, detectable por estudios de ERM, caracterizada básicamente por patrones de asimetría metabólica, estos resultan de utilidad para la localización de las crisis. La Espectroscopia por RMN constituye en la actualidad en un indicador sensible para la lateralización prequirúrgica en pacientes con ETM tributarios a Cirugía de la Epilepsia. Los resultados demuestran que el valor de esta técnica consiste no solo en lateralizar la atrofia hipocampal, sino también en detectar bilateralidad y la extensión de la pérdida neuronal fuera del hipocampo, así mismo, se le confiere valor pronóstico en la evolución postquirúrgica. Las anomalías encontradas con esta técnica sugieren una disfunción metabólica más que anatómica evidenciándose el retorno a valores normales posterior al tratamiento quirúrgico (148).

Los cambios metabólicos utilizando ERM-H en pacientes con CPC incluyen disminución del NAA y aumento de Cho y Cr ipsilateral a la lesión de esclerosis mesial (149;150).

Aunque el origen de la señal del NAA en la ERM-H es aún controversial, la mayoría de los investigadores coinciden en que el NAA se encuentra localizado primariamente dentro de las neuronas y lo consideran como un marcador neuronal específico (151). La pérdida de la intensidad del NAA o la reducción de su relación con los otros metabolitos se ha interpretado como pérdida o daño neuronal (144;152). Por otro lado, la Cho y la Cr se pueden encontrar en otros tipos de células, con mayores concentraciones en los oligodendrocitos y astrocitos que en las neuronas, lo cual, puede reflejar astrocitosis reactiva en pacientes con ETM (153).

La implicación de estos resultados es la pérdida o disfunción de neuronas en el lóbulo temporal medial de pacientes con epilepsia posiblemente en conjunción con gliosis.

Es potencialmente posible la lateralización del foco epileptogénico usando H-ERM, pero se reconoce en la actualidad la necesidad de diseñar estudios, que permitan correlacionar los resultados con los del V-EEG y la cirugía, para poder validar la utilidad clínica de esta técnica en la lateralización (154), en este orden de cosas nuestro trabajo permite realizar una propuesta.

Esta técnica tiene sin embargo, limitaciones para su uso en la práctica clínica, dadas fundamentalmente por la imposibilidad de scanear (mapear del inglés) regiones corticales extensas. La información de la ERM en la actualidad se considera solo complementaria a la obtenida por el Video-EEG y las neuroimágenes estructurales durante la evaluación prequirúrgica (155; 156). Consideramos que una vez superadas las dificultades técnicas y seamos capaces de comprender el significado de las anomalías metabólicas evidenciadas por la ERM, promete entonces convertirse en una herramienta importante en el estudio de la ELT.

Relación de la zona de déficit funcional con la zona epileptogénica

Es compleja y difícil de definir aún en los casos individuales. Las técnicas más utilizadas para definir la zona de déficit funcional no estiman la disfunción relacionada directamente con la epileptogenicidad. Como resultado la zona de déficit funcional es con frecuencia más extensa que la zona epileptogénica e incluye en ocasiones lesiones relacionadas con la generalización de las crisis o áreas localizadas a una distancia significativa del foco ictal (fenómeno de diasquisis).

A lo anterior se suma el hecho, de que, la resolución espacial de estas neuroimágenes funcionales es pobre, comparada con la de las neuroimágenes anatómicas. En estos momentos se desarrollan nuevas técnicas encaminadas a medir la disfunción cortical relacionada con la epileptogenicidad. Algunas nuevas técnicas de neuroimágenes, son capaces de evaluar la distribución de ciertos receptores de neurotransmisores los cuales pueden ser anormales en la región epileptogénica ejemplo de ello es el PET con [¹⁸F] flumazenil (157).

ZONA EPILEPTOGÉNICA

Se define como el área cortical capaz de generar crisis y cuya resección completa es indispensable para que el paciente quede sin crisis. Por supuesto la definición precisa de esta zona (borde y localización), es esencial para un tratamiento quirúrgico exitoso. Sin embargo, no existe una técnica que localice de

forma exacta la zona epileptogénica. Solo se puede realizar una estimación, a través, de la información que ofrecen las 5 zonas (sintomatogénica, irritativa, inicio ictal, déficit funcional y lesión epileptogénica) las cuales se definen con mayor o menor precisión a través de las técnicas descritas (17).

Las evidencias existentes hasta la fecha y que relacionamos a continuación avalan el hecho de que la zona epileptogénica es un concepto más teórico que práctico.

Las cinco áreas descritas no se superponen nunca totalmente. Las discrepancias en algunos pacientes son importantes y en otros sutiles, en los primeros si no existe una explicación flexible para ellas, los pacientes tienen una alta probabilidad de tener crisis después de la cirugía y la resección no debe definirse hasta que se realicen registros invasivos y/o se consideren otras alternativas de tratamiento como la estimulación vagal o cerebral profunda. Si las zonas muestran solo discrepancias menores o sutiles se asume generalmente que el paciente es un candidato óptimo para el tratamiento quirúrgico y tiene alta posibilidad de quedar sin crisis después de la resección del área hacia la que las pruebas apuntan.

- Aún en los casos en los que varias zonas son similares es imposible descartar la existencia de una zona epileptogénica potencial, la cual permanece silente en la presencia de una zona epileptogénica con menor umbral para la generación de las crisis: Esta zona puede convertirse epileptogénica y generar crisis después que se reseca la zona original. Esto explica, la aparición de nuevos tipo de crisis en pacientes en los que la resección focal ha fallado, surgiendo varios orígenes y vías de propagación de las crisis. En la actualidad es imposible localizar esta zona potencialmente epileptogénica que puede ser punto importante en aquellos pacientes con lesiones extensas y de epileptogenicidad diseminada.

Consideramos que en la actualidad y en nuestro medio el análisis simultáneo de la información ofrecida por las pruebas disponibles, pudiera también aumentar la potencialidad de las mismas para estimar la zona epileptogénica, este constituye uno de los aportes que realiza nuestro trabajo.

Las evidencias hasta ahora aportadas justifican la primera parte de este trabajo y se relacionan en lo esencial con la visión del área epileptogénica aportada por los estudios neurofisiológicos e imagenológicos. En este sentido nuestros resultados aportarían una metodología de utilidad, especialmente, cuando los estudios estructurales de RMN resultan normales o no evidencian datos de lateralización. La segunda parte de nuestro trabajo permite realizar un abordaje desde el punto de vista

de las neurociencias básicas, al evaluar marcadores biológicos relacionados con la epileptogénesis. Se analizarán en el tejido resecado, marcadores bioquímicos y de muerte neuronal, los que pueden ofrecer una visión más directa de la zona epileptogénica definida durante la evaluación prequirúrgica. También abordaremos aspectos de la inmunidad humoral y celular en suero y LCR de pacientes con ELT. A continuación ofrecemos una breve reseña de los antecedentes reportados en la literatura en relación con estos acápites.

MARCADORES BIOLÓGICOS EN LAS EPILEPSIAS CON ÉNFASIS EN LA ELT

Las epilepsias focales tienen numerosas etiologías, pero en general se aprecia un periodo común de maduración durante el cual se crean redes neurales locales aberrantes que desarrollan espontáneamente la capacidad de producir descargas sincrónicas. (158). El análisis del tejido humano es esencial en esta entidad, debido a que, el prolongado periodo de latencia que se observa en la epilepsia humana, no puede reproducirse durante el corto tiempo de vida de los animales de laboratorio.

Epilepsia e inmunología

Diversos autores sugieren la contribución de los mecanismos inmunológicos en la patogénia de la epilepsia basados fundamentalmente en los efectos favorables del tratamiento con inmunoglobulinas y corticoesteroides (159-161). Las alteraciones inmunológicas descritas en la epilepsia están asociadas, en la mayoría de los casos, al tratamiento antiepiléptico y en otras no relacionadas con la farmacoterapia). Estas alteraciones del sistema inmune también comprenden factores relevantes en la patogénesis de algunas formas de epilepsia conjuntamente con factores ambientales y algún tipo de susceptibilidad genéticamente determinada, (162-167). Se señala además un incremento en la expresión de las células T activadas así como la sobre expresión de factor de necrosis tumoral (FNT α ,) e interleukina (IL-2) y un elevado contenido central de neopterinina (168;169), pero no asocian en ninguno de estos casos las alteraciones encontradas con la localización del foco epileptogénico.

Las citoquinas son sustancias que actúan autorregulándose unas con otras inducen o inhiben el proceso de inflamación a través de un sistema de señalización intercelular a través de proteínas de la superficie celular, al tiempo que forman una vía compleja interactiva que ejercen un efecto inmunomodulatorio no mutuamente excluyente en la fisiopatología de diversas enfermedades. Muchas citoquinas activan linfocitos y macrófagos, así como células endógenas del sistema nervioso, ya sean neuronas, astrocitos,

microglia y/u oligodendrocitos (170) Entre estas citoquinas se incluyen Interleukinas, el interferón (IFN), el factor de necrosis tumoral (FNT) y un gran numero de miembros de la familia de las quimioquinas (171). Las células gliales son potentes activadores de la invasión linfocítica a las zonas dañadas, donde los linfocitos serán específicamente activados y contribuirían al desarrollo de enfermedades diversas del sistema nervioso.

Las citoquinas son fundamentales en la regulación de la inflamación y pueden perpetuar y desarrollar la progresión de enfermedades neurodegenerativas (172;173). La expresión de citoquinas en el SNC esta muy controlada siendo muy baja o indetectable en condiciones fisiológicas. Sin embargo, cuando existe una lesión, una infección o una enfermedad auto inmune la síntesis de IL aumenta considerablemente (174;175). La síntesis de citoquinas se realiza bien en células intrínsecas del cerebro, como la neuroglia o bien en linfocitos infiltrados en el parénquima (176).

Recientemente se han invocado factores genéticos que pueden desempeñar un rol como factor predisponente para ETM (177;178), el gen de la Interleukina (IL)-1 β se examinó como factor de riesgo genético para el desarrollo de esclerosis hipocampal en la ELT (179).

Desde que en 1988 Eeg-Olofsoon describió en pacientes con epilepsia focal una disminución de los linfocitos T4+, un aumento de los T8+ y una disminución de la IgA (164), no hemos encontrado reportes que contemplen estudios comparativos teniendo en cuenta la localización de la zona epileptogénica.

Papel de los aminoácidos excitatorios (AAE) en la ELT.

Los aminoácidos excitatorios (AAE) además de realizar funciones metabólicas y estructurales comunes, se utilizan también como comunicadores en el Sistema Nervioso. Se reconoce su potencial excitador y actualmente se consideran como los neurotransmisores más importantes.

Los AAE entre los cuales se encuentra el L-aspartato y el glutamato, interactúan con diferentes receptores que pueden estar ligados a canales iónicos (ionotrópicos) como los de NMDA (N-metil D-aspartato), los de Kainato y de AMPA (ácido α -amino 4-fosforopropionico) y el receptor glutamatérgico metabotrópico ACPD (ácido aminociclopentil di carboxílico) (180). En el hipocampo, la corteza y el estriado la activación del receptor NMDA por glutamato produce un patrón de disparos intermitentes con una despolarización del potencial de membrana (181). Este patrón de actividad es semejante al observado en

el foco ictal o en estudios in vitro en los cuales las descargas epilépticas son inducidas por agentes convulsivantes (182). Como el patrón epileptiforme puede ser inducido en células normales por la activación de receptores NMDA, parece apropiado considerar que una anomalía de este sistema podría ser responsable de la actividad epiléptica.

En la fisiopatología de la epilepsia focal experimental y humana se encuentran implicados los neurotransmisores del tipo AAE, glutamato y aspartato. Estas observaciones se potencializan por las evidencias de que algunos antagonistas de los EAA resultan potentes anticonvulsivantes (183). Se reporta incremento significativo en los niveles de ácido glutámico y aspartico en la neocorteza temporal lateral con actividad epileptiforme activa, así como, en la concentración de glicina. Interesantemente, se ha observado además, que el comportamiento de las concentraciones de AA en la neocorteza de pacientes epilépticos que no presentan actividad epileptiforme se encuentra dentro del rango reportado para muestras de neocorteza obtenida de sujetos no epilépticos (184).

El conocimiento de que la actividad eléctrica cerebral normal se mantiene a través de un equilibrio entre la neurotransmisión excitatoria e inhibitoria, llevó a muchos autores a postular el papel de los aminoácidos inhibitorios ácido Gamma amino butírico, GABA y los excitatorios ácido glutámico (GLU) en el fenómeno epiléptico (180).

La visión de una deficiencia GABAérgica como uno de los factores determinantes de la actividad epiléptica se apoya en parte en la observación del mecanismo de acción de algunas drogas anticonvulsivantes que tienen su acción biológica facilitando la acción del GABA, aumentando así la conductancia del ión Cl y acentuando la hiperpolarización producida por este neurotransmisor.

Con relación a la concentración de este neurotransmisor en el tejido epiléptico humano, existen datos disímiles en la literatura, Van Gelder encontró una reducción en la concentración de GABA en el foco epiléptico y en sus áreas vecinas en el 75% de los tejidos epilépticos estudiados (185), estos datos están de acuerdo con trabajos recientes en los cuales mediante la técnica de micro diálisis in vivo, los autores pudieron verificar una disminución de GABA en el hipocampo de pacientes con epilepsia parcial compleja (186). Por otro lado algunos autores verificaron aumento de GABA en la corteza temporal biopsiada de pacientes epilépticos (187).

Estudios realizados en tejido humano epiléptico demuestran, un aumento en la concentración de los AAE en áreas de corteza temporal con actividad epileptiforme y también en dializados hipocampales (188;189). Con la utilización de la microdialisis se muestra un aumento en la concentración de aspartato, glutamato, glicina y serina durante la fase ictal de los pacientes epilépticos (190). Según estos autores, el aumento en la concentración de estos AA puede ser parte de una secuencia causal involucrada en la liberación y la recaptación de este neurotransmisor.

Los modelos experimentales de epilepsia han verificado una reducción en la concentración hipocampal de glutamato y aspartato durante la fase de estado de mal epiléptico inducido por pilocarpina y un aumento del glutamato durante la fase crónica. Estos autores sugieren que el aumento de glutamato y la disminución de GABA encontrados durante la fase crónica de este modelo corresponderían al desequilibrio excitación e inhibición necesario para la aparición de crisis espontáneas y recurrentes (191). Poli A y Jarvie PA, ofrecieron también datos en modelos experimentales que demostraban el aumento en la liberación de AAE durante el fenómeno epiléptico (192;193)

El aumento en la liberación de glutamato, activa los receptores NMDA, AMPA y Kainato induciendo la entrada masiva de Ca^{2+} en la neurona postsináptica. El exceso de Ca^{2+} activa proteasas, lipasas y nucleasas, induciendo un aumento en el metabolismo de estas neuronas, produciendo en la mayoría de los casos muerte por excitotoxicidad (194). Las neuronas más sensibles son aquellas que presentan mayor numero de receptores para los AAE. Las crecientes evidencias experimentales y clínicas concernientes a la posible toxicidad de estos aminoácidos han dado lugar a la teoría excitotóxica. Esta teoría postula la posibilidad de que niveles excesivos de glutamato endógeno, o una hipersensibilidad de sus receptores median alguno de hallazgos relacionados con la muerte neuronal.

Aunque todos los receptores de AAE pueden mediar la muerte celular tanto necrótica como apoptótica, desencadenada por mecanismos excitotóxicos, son los tipo NMDA los, tienen, una acción más relevante, y los que se encuentran distribuidos más ampliamente en el cerebro (195).

MUERTE NEURONAL Y ELT

El sustrato patológico más frecuente de la epilepsia del lóbulo temporal es la esclerosis hipocampal que está presente en el 70% de los tejidos temporales resecados como tratamiento para las crisis parciales complejas refractarias a tratamiento médico (196; 197). Una característica anatómica intrigante en la

epilepsia el lóbulo temporal es la selectividad relativa de la pérdida celular (198). Mientras que algunos grupos de neuronas se encuentran preservados, otros grupos adyacentes pueden encontrarse muy disminuidos en número. Aunque se presta mucha atención a la pérdida celular, la reorganización anatómica y la función de las neuronas no dañadas son igualmente importantes puesto que ellas posiblemente jueguen un papel crítico en la iniciación y propagación de las crisis (199). Estas neuronas incluyen las células granulares dentadas que se encuentran bien preservadas, a pesar de que exista una severa pérdida neuronal en el *hilus* y en los campos CA1 y CA3 (200) La muerte celular puede ocurrir por dos vías fundamentales, necrosis y apoptosis, con características morfológicoquímicas diferentes. La apoptosis se caracteriza por su carácter programado, la ausencia de hinchazón y lisis celular y la necesidad de activación transcripcional. Este proceso está determinado por la activación /expresión de genes que codifican la síntesis de las llamadas proteínas suicidas (201). Morfológicamente se presentan cambios nucleares degenerativos como condensación y fragmentación de la cromatina, pícnosis y pérdida de la integridad hasta la desintegración. La apoptosis es un proceso organizado, inocuo para las células, involucrado en la eliminación de las células indeseadas como parte de la homeostasis de los organismos pluricelulares (202).

La apoptosis como forma de muerte celular programada se identificó por primera vez durante la embriogénesis. Durante la vida postnatal la apoptosis juega un rol en el control de células intestinales y en la involución de algunos tejidos Ej. timo, glándula pineal. La apoptosis también media la muerte celular durante las enfermedades agudas Ej. isquemia y enfermedades neurológicas de lenta progresión Ej. Enfermedad de Alzheimer (203-205).

Los métodos más ampliamente utilizados en la detección de la apoptosis son la microscopía óptica, la electrónica, la citometría de flujo y la electroflorencia en agar de agarosa. (206). Recientemente se desarrolló el método TUNEL, que se fundamenta en el marcaje de los terminales 3-OH de fragmentos oligonucleosómicos del ADN y que pueden ser identificados por la inmunohistoquímica mediante la incorporación de trifosfato de nucleósidos marcados con digoxigenina (207).

La fragmentación del DNA internucleosomal se considera como un marcador bioquímico de apoptosis detectada por la tinción del TUNEL del tejido cerebral. Este método simple ha sido utilizado en la identificación de la muerte por apoptosis de múltiples enfermedades del SNC (208). Sin embargo, el

entusiasmo inicial por la detección de células TUNEL positiva como un marcador de muerte apoptótica, se ha reemplazado por una aproximación más cautelosa debido a que se han observado positividad TUNEL también en células necróticas (209). Investigaciones realizadas han demostrado repetidamente que la demostración inequívoca de apoptosis en la muerte celular apoptótica requiere usualmente la detección concurrente de múltiples marcadores bioquímicos de la cascada apoptótica, además de los criterios histológicos y la tinción del TUNEL. La tinción TUNEL permite la identificación de muerte celular por apoptosis y también por necrosis. Por su parte la tinción Anexina V identifica selectivamente la necrosis.

Tipos de neuronas vulnerables a daños

Dentro de cada región dañada algunos grupos neuronales son más vulnerables que otros y el efecto funcional de la pérdida de cada grupo está influenciado dependiendo de su función excitadora o inhibidora. En 1979, Olney y colaboradores sugirieron que la lesión inducida por las crisis epilépticas era el resultado de una excitación excesiva (“excitotoxicidad”) Olney 1979. En esta misma dirección, (210) describió los efectos patológicos que encontró al estimular sostenidamente la vía perforante en ratas anestesiadas comparando los hipocampos estimulado y no estimulado en el mismo animal. Encontró una lesión selectiva a las células musgosas hilares y piramidales de CA3. Posteriormente se demostró que la lesión producida por la estimulación de la vía perforante se disminuía si se utilizaban antagonistas a los receptores de glutamato (211).

Otra teoría que trata de explicar la selectividad en la pérdida neuronal es la capacidad de las neuronas para neutralizar al calcio. La infusión de un quelante de calcio en las interneuronas hilares las protegen de la lesión inducida por estimulación (200; 212). Sin embargo, estudios in vivo en ratones que carecen del ligando de calcio D-28k eran resistentes a la isquemia en CA1 (213). Ellos sugieren que los ligandos al calcio promueven la lesión neuronal al facilitar una rápida dispersión de calcio a través del citoplasma.

Se considera que las células granulares del giro dentado no son vulnerables al proceso epiléptico. Sin embargo, debemos recordar que existen evidencias de que la neurogénesis de estas células persiste, aún, entrada la edad adulta y se han descrito que las crisis epilépticas estimulan esta neurogénesis (214). De tal forma que no se puede descartar que la aparente preservación del número de células granulares se deba a este fenómeno y no a que sean inmunes a daño. Scharfman y cols realizaron estudios de las células

recién nacidas, las cuales parecen perder su camino y migran para terminar en la capa molecular o el hilus, incluso una subpoblación migró hasta el borde del campo CA3 ya a que en esta zona normalmente no hay células granulosas allí, pudieron examinar las células recién nacidas. Encontraron que son difíciles de distinguir de las células normales a excepción de que tienen dendritas de ambos lados del soma. Sin embargo, sus propiedades electrofisiológicas son virtualmente idénticas a las de las células granulares adultas localizadas en la capa de células granulares. Los registros intracelulares mostraron que estas células presentan descargas espontáneas a una periodicidad de 0.5 a 0.05 Hz lo cual es completamente anormal de una célula granular adulta normal. Registros simultáneos mostraron que dichas células recién nacidas estaban sincronizadas con las células piramidales de CA3 (215).

Han existido controversias respecto a la existencia de pérdida de neuronas GABAérgicas. Varios estudios surgieron que las neuronas GABAérgicas son relativamente resistentes al daño (216). Demostraron que las neuronas GABAérgicas en el borde interno de la capa de células granulosas no se dañan después de la estimulación sostenida de la vía perforante y que muchas neuronas inmunorreactivas a GAD (descarboxilasa del ácido glutámico) persisten en la región región de CA1 después de crisis inducidas por ácido kaínico. Otros trabajos en el hipocampo humano de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal demuestran que las neuronas GABAérgicas en varias regiones del hipocampo, tales como CA1, persisten a pesar de la pérdida extensa de las neuronas piramidales en dicha región (217). Tales estudios han llevado a generalizar que todas las neuronas GABA no son vulnerables a daño. De aquí surgió la teoría de estado no funcional o “durmiente“ de dicha célula debido a que su función está disminuida por pérdida de estímulos excitadores (218).

Varios estudios han hecho evidente que las neuronas GABAérgicas en el hipocampo están constituidas por una gran variedad de tipos celulares. Muchas de estas neuronas tienen patrones de conexiones característicos y propiedades neuroquímicas específicas como lo indican los diferentes contenidos de neuropéptidos y proteínas de unión al calcio (219-221). La localización inmunohistoquímica de estas sustancias permiten la identificación de subtipos especiales de neuronas GABA, pero la población completa de neuronas GABAérgicas en el hipocampo puede ser identificada más efectivamente por medio del RNA mensajero para GAD. Con esta técnica ha sido posible demostrar que muchas de las neuronas GABA hilares son bastante vulnerables al daño inducido por crisis (222). Se habla hasta de un 40 % de pérdida neuronal . A pesar de esta severa pérdida neuronal en el hilus, otras neuronas marcadas con GAD

ARNm en el giro dentado estaban preservadas. Estas incluyen las células en canasta en el borde interno de la capa de células granulares.

CONSIDERACIONES FINALES

A pesar del notable desarrollo de las neuroimágenes especialmente la RMN de alta resolución, no resulta siempre posible la localización del foco epileptogénico. En los pacientes con esclerosis del hipocampo unilateral, el foco es unilateral a la lesión en el 65% de ellos, contralateral en el 4 % y no está localizado o es bitemporal en el 31 % de los pacientes. Para estos últimos la localización de la zona epileptogénica podría estimarse en la clínica tomando en cuenta los resultados de las pruebas funcionales lo cual permitiría disminuir la necesidad del monitoreo invasivo durante la etapa de evaluación prequirúrgica.

La localización del inicio ictal registrada mediante Vídeo EEG con electrodos extracraneales utilizando análisis espectral de la señal EEG ictal combinado con métodos de localización de fuentes, así como su relación con las técnicas de neuroimágenes funcionales en la evaluación prequirúrgica de la ELT resulta el criterio más importante que genera este estudio, en relación con la dicotomía estructura función existente en pacientes epilépticos. Asimismo, ofrecemos una evaluación de marcadores biológicos de epileptogénesis en suero, LCR y tejido, lo que nos permite aproximarnos a una caracterización eléctrica, estructural y funcional de pacientes con ELT.

SUJETOS Y METODOS

Fue diseñado en 3 objetivos generales cada uno con tres estudios 1- Evaluar la contribución del Video-EEG con utilización de electrodos de superficie (extracraneales adicionales) en la caracterización de las crisis parciales refractarias a tratamiento medico de presumible localización temporal.2- Evaluar la relación entre la zona epileptogénica definida por vídeo EEG y el déficit funcional evidenciado por los estudios imagenológicos funcionales en pacientes con ELT candidatos a cirugía .3-Evaluar marcadores biológicos en suero, LCR y tejido epileptogénico de pacientes con ELT sometidos a cirugía resectiva .

CONTRIBUCIÓN DEL VIDEO-EEG CON UTILIZACIÓN DE ELECTRODOS DE SUPERFICIE (EXTRACRANEALES ADICIONALES) EN LA CARACTERIZACION DE LAS CRISIS PARCIALES REFRACTARIAS A TRATAMIENTO MEDICO DE PRESUMIBLE LOCALIZACIÓN TEMPORAL

Datos generales

Pacientes: Se evaluaron 41 pacientes que fueron remitidos consecutivamente de consultas especializadas del país, todos presentaban crisis parciales complejas refractarias a tratamiento medico de presumible origen temporal y se consideraban candidatos potenciales a tratamiento quirúrgico.

Todos fueron internados en Unidad de Telemetría V-EEG, se les aplico un programa de evaluación prequirúrgica protocolizado en nuestra institución que comprendía Historia Clínica, Anamnesis, Examen Físico General y Neurológico Completo, Monitoreo V'EEF, Evaluación Neuropsicológica, Resonancia Magnética Nuclear (equipo 1.5 T MAGNETOM SINPHONY, SPECT cerebral interictal e ictal (en los casos que fue posible, Espectroscopia por RMN y Estudios de Inmunidad Humoral y Celular en periferia. Para la realización de los estudios se contó con el consentimiento informado de pacientes y familiares.

De la historia clínica se identificaron el o los factores precipitantes iniciales a saber:

- Trauma craneal
- Convulsión febril prolongada (más de 30min)
- Convulsión febril corta (menos de 5 min.)
- Status epiléptico no febril

- Malformación Congénita
- Sepsis del SNC
- Edad al inicio de las crisis

Sistema de monitoreo V-EEG.

Para el monitoreo se utilizó el Sistema de Registro Digital Vídeo-EEG, STELLATE con el software Harmonie de producción canadiense.

Se utilizó el Sistema Internacional 10-20 de colocación de electrodos incluyendo extracraneales adicionales a saber cigomáticos (Cg1-2), temporales anteriores verdaderos (T1-2) y supraorbitarios (SO1-2). Adicionalmente se monitoreo Electrocardiograma (ECG) y Electrooculograma (EOG). Se utilizó un polímero similar al coloidon de producción nacional que permitió la adhesión continua del electrodo imposibilitando su desplazamiento durante los movimientos.

En el modulo de edición los registros se evaluaron en montajes referencial, bipolar antero posterior (AP) y transversal incluyendo una cadena de electrodos que incorporaba los temporales adicionales.

Se establecieron filtros a alta frecuencia 70 Hz y a baja 0.5 Hz. Durante la etapa de revisión se manipularon los filtros.

Los pacientes se ingresaron en la Unidad de Telemetría Vídeo-EEG del CIREN (julio 2000-enero 2003) y fueron registrados de forma continua 24h, hasta registrar el número suficiente de crisis con características adecuadas de visualización y calidad del registro de EEG. El periodo de evaluación varió en dependencia de la frecuencia de crisis y la disponibilidad del paciente.

En los pacientes con baja frecuencia de crisis se utilizó un esquema de disminución gradual de drogas antiepilépticas (DAE, con el objetivo de reducir el tiempo del estudio y se monitorearon los niveles de las DAE posibles en nuestro medio al ingreso, después de la primera y tercera crisis

Las DAE se redujeron uniformemente para todos los pacientes considerados en el estudio: Disminuimos 100mg de Carbamazepina y 50 mg en el caso de Fenobarbital y Fenitoina diarios, se mantenía la medicación del día a partir del cual comenzaron a producirse crisis. Cuando ocurrían más de tres crisis

parciales complejas (CPC) en 24 horas o dos crisis con generalización secundaria en una hora, los pacientes fueron tratados con Diazepan EV (10mg-2cc) y se mantiene la medicación de ese día.

Los pacientes que no presentaron crisis en un periodo máximo de 2 semanas posterior a la retirada de las DAE en la Unidad de Telemetría Video-EEG se excluyeron del estudio.

Procederes de evaluación

Se tabularon las siguientes variables para los pacientes:

- Fecha y hora de ocurrencia de cada crisis parcial durante el periodo de monitoreo.
- Día de ocurrencia de la primera y tercera crisis durante el periodo de monitoreo.
- No de días requeridos para completar el monitoreo, expresado por el periodo desde el inicio del monitoreo hasta el día en que se registra la ultima crisis.
- No total de crisis ocurridas y registradas
- No total de crisis ocurridas y registradas en Vigilia
- No total de crisis ocurridas y registradas durante el Sueno
- No de crisis agrupadas en Cluster (tres o más crisis parciales complejas en 24 horas)
- Se construyeron Variables Adicionales que combinan las anteriores a saber:
 1. No de Crisis ocurridas/días de registro
 2. No de Crisis agrupadas en cluster/días de registro
 3. Eficiencias del Monitoreo
 4. Índice de Crisis durante el sueno
 5. Índice de Crisis durante vigilia

Determinación de los niveles sanguíneos de drogas antiepilépticas (DAE)

Se determinaron los niveles séricos de las drogas antiepilépticas (DAEs) posibles en nuestro medio, el día del ingreso, después de la primera y de la tercera crisis (la extracción sanguínea se realizó con un tiempo

máximo posterior a la crisis de 30 min.). Las drogas monitorizadas fueron Carbamazepina (CBZ), Fenobarbital (FB) y Fenitoina (FNT).

Arbitrariamente clasificamos los niveles séricos de DAE en

Terapéutico: Incluye valores dentro del rango terapéutico para CBZ 4-12 μ g/l, FB 15-35 μ g/l, FNT 10-20 μ g/l

Terapéutico alto (valores por encima del límite superior del rango terapéutico)

Subterapéutico:

Mínimo: Para Carbamazepina y FNT <0.5 μ g/l, FB < 1.1 μ g/l,

Subterapéutico: Incluye valores entre el mínimo y una décima inferior al valor mínimo del rango terapéutico CBZ 0.5-3.9 μ g/l, FNT 0.5- 9.9 μ g/l, FB 1.1- 14.9 μ g/l.

1.1 Topografía y distribución del patrón EEG gráfico en la zona de inicio ictal definida mediante V-EEG de superficie en pacientes con crisis parciales refractarias a tratamiento medico de presumible localización temporal.

Análisis visual V-EEG

Clasificación de las crisis registradas mediante monitoreo V-EEG

Una vez registradas las crisis se clasificaron en dos categorías basándonos en las características del EEG al inicio ictal. El criterio de localización utilizado fue la amplitud máxima observada en montaje referencial complementada con la utilización de mapas de voltaje

1. Localizadas al lóbulo temporal: Descarga rítmica unilateral con máxima amplitud en los electrodos cigomáticos y en los temporales anteriores o medios como primer cambio electrográfico.
2. No Temporales: Cuando la descarga al inicio ictal no cumplía las características de máxima amplitud en los electrodos cigomáticos y en los temporales anteriores o medios como primer cambio electrográfico. Estas a su vez se clasificaron en:
 - ◆ Lateralizada: Descarga rítmica en un hemisferio cerebral sin constatarse máxima amplitud de la descarga ictal en la región temporal.

- ◆ No localizada: Crisis con actividad ictal bilateral no lateralizada, o aquellas cuyo inicio no puede determinarse por artefactos musculares o de movimiento.
- ◆ Extratemporal: Crisis con una descarga distintiva al inicio ictal localizada en la región frontal, parietal, central u occipital.

En todas las crisis registradas se analizó la distribución al inicio y durante el evento ictal considerando los patrones de evolución.

Para calificar un ritmo como patrón se valoró su persistencia por al menos 3 segundos.

Se definieron en cada crisis los patrones de actividad ictal siguientes:

Actividad rítmica: (alfa, theta o delta frecuencias)

Actividad arrítmica:

Actividad rápida paroxística (en el rango beta)

Puntas repetitivas: al menos tres descargas

Supresión: reducción >50% de la amplitud de base o <10 μV)

Se tabuló el tiempo entre:

- Inicio ictal electro gráfico – Propagación a región homóloga del hemisferio contra lateral
- Inicio ictal electro gráfico -- Propagación a ambos hemisferios
- Inicio ictal electro gráfico -- Inicio de la actividad conductual

Para definir la topografía del patrón al inicio ictal los electrodos se agruparon según localización como temporales anteriores, temporales medios y posteriores tal como se muestra en la Fig.1.

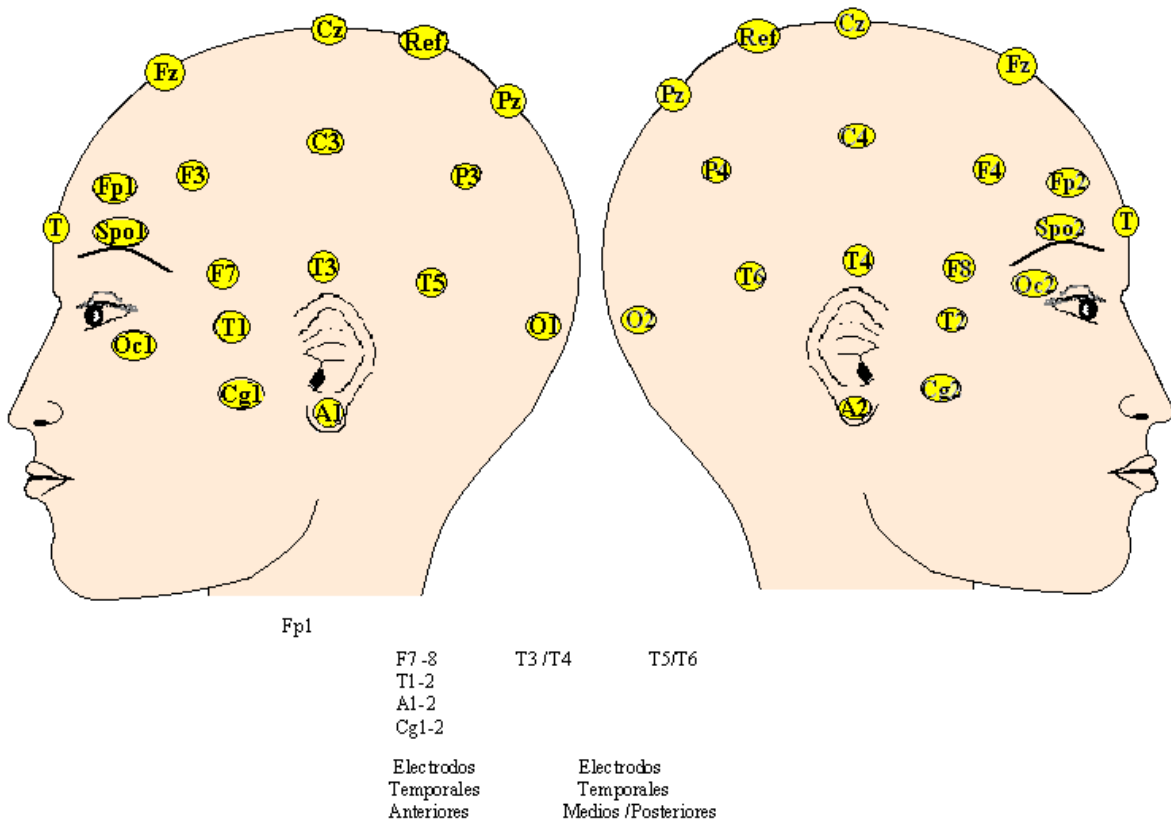


Fig. 1. Separación de los electrodos temporales anteriores de los temporales medios y posteriores según sistema internacional 10-10.

Para realizar el análisis estadístico se agruparon los electrodos involucrados al inicio ictal en zona temporal (T1-2, Cg1-2, F7-F8, T3-4, T5-6) y no temporal (para el resto de los electrodos). Se analizó la relación de dependencia entre los electrodos involucrados al inicio ictal y la categorías definidas utilizando Chi cuadrado (χ^2) $p < 0.05$

Para la estimación de las diferencias significativas entre las categorías definidas se utilizó la prueba t de student para muestras independientes $p < 0.05$

Actividad interictal

En cada paciente se evaluó toda la actividad epileptiforme registrada intercrisis. Se consideró como periodo intercrisis aquel tabulado posterior a las 4 horas de haber ocurrido una crisis parcial compleja, en caso de ocurrir una crisis con evidencias de generalización secundaria se considerara una vez transcurridas 24 horas. Cumpliendo esta regla evaluamos al menos 50 descargas interictales por cada paciente.

Analizamos para cada grafoelemento constituyente de la descarga la localización, amplitud máxima observada en montaje referencial. Los grafoelementos epileptiformes que constituían menos del 10% de las descargas totales no fueron considerados.

Los registros evaluados según los resultados del EEG interictal se clasificaron como:

- ◆ Temporal Unilateral: Actividad Epileptiforme interictal estrictamente unilateral, en caso de aparecer bilateral $\geq 90\%$ de la actividad circunscrita a un lóbulo temporal
- ◆ Temporal Bilateral: Actividad Epileptiforme interictal bilateral con un predominio $\leq 89\%$ en un lóbulo temporal.
- ◆ Ausencia de Actividad Epileptiforme Interictal

Se analizó también:

1. Frecuencia de Actividad epileptiforme

- ❖ Frecuente: $>$ de 6 en 1 min
- ❖ Infrecuente: $<$ de 6 en un min.

2. Actividad epileptiforme con máxima electronegatividad en los electrodos cigomáticos

3. Actividad epileptiforme con máxima electronegatividad en los electrodos temporales laterales

1.2 Papel de los cambios conductuales evidenciados por la técnica V-EEG en la identificación de las crisis del lóbulo temporal

En cada paciente se tabuló la presencia de crisis parciales complejas, crisis automotoras, crisis especiales, crisis motoras y crisis tónico clónica generalizadas.

Se evaluó la relación de dependencia entre las variables conductuales y la clasificación electrográfica del patrón ictal

1.3 Análisis de la zona de inicio ictal electrográfica con la utilización de análisis espectral compactado (CSA del inglés) y tomografía eléctrica de resolución variable (VARETA del inglés), en pacientes con crisis del lóbulo temporal.

Nosotros utilizamos una implementación novedosa que consistió en la realización de un análisis de frecuencia para determinar el momento del inicio ictal y realizar el mapeo topográfico de esta actividad.

Las Series Espectrales Comprimidas (del inglés CSA) se define como el ploteo de varios gráficos espectrales de épocas consecutivas de una señal de un canal de EEG. En cada gráfico espectral se despliega la potencia del canal sobre el rango de frecuencia durante una época (Segmento de tiempo utilizado para calcular un espectro). Los ejes de potencia del espectro no aparecen rotulados.

Se realizó un análisis de series espectrales comprimidas para todos los canales de registro con énfasis en los electrodos temporales utilizando la función CSA del Software Harmonie Stellate System (producción canadiense). El espectro se computó offline en la sesión de Revisión y los valores espectrales se visualizaron en las funciones “Tendencias” y “Espectro” (opciones del módulo de Revisión de la función CSA).

Análisis de las señales.

Se revisaron cuidadosamente las señales, los canales que contenían exceso de artefactos se eliminaron antes del análisis. Las crisis con más de tres electrodos frontotemporales con artefactos no se analizaron.

Los ritmos ictales se revisaron inicialmente en montaje bipolar y referencial con filtraje tradicional (LLF 1 HZ, HLF 70 Hz) y posteriormente con un filtraje pasa banda más estrecho (2-20 Hz) con el objetivo de minimizar los artefactos muscular y por movimiento cuyas frecuencias se encuentran por encima y por debajo de la mayor parte de los ritmos ictales registrados en el lóbulo temporal

Se seleccionó un periodo de tiempo mínimo para el análisis que comprendía 12 seg. antes del inicio ictal definido visualmente y 36 seg. posterior para estos segmentos se realizó un arreglo espectral compactado (del inglés CSA) con el objetivo de determinar la frecuencia al inicio ictal

No se incluyó el inicio ictal conductual

Se seleccionaron épocas de 5 seg. cada una de las cuales se transformo en el dominio de la frecuencia con una resolución de 0.5Hz

En cada paciente se seleccionaron 3 crisis como mínimo y se determinó la frecuencia o las frecuencias con poder máximo consistente en los eventos evaluados las cuales fueron denominadas CSA1 y CSA2 . El rango de consistencia se definió como las frecuencias dentro de ± 0.5 Hz alrededor del pico (o los picos) espectral máximo en el espectro de frecuencia de cada crisis. Se calculó en cada paciente el valor medio de la frecuencia dominante para las tres crisis.

Se determinó también el tiempo en el cual la frecuencia dominante ictal alcanza el máximo poder espectral (t1) y el intervalo interpico (para los picos espectrales CSA1 y CSA2) a este se le denomino t2.

Basado en los datos aportados por el CSA se emitió una clasificación de las crisis en dos categorías temporales mesiales y temporales no mesiales según la topografía de la frecuencia con poder máximo consistente en los eventos evaluados.

Se estableció la relación entre las categorías definidas por CSA y los resultados de RMN. Igualmente se relacionaron con los resultados de la clasificación realizada tomando en consideración el análisis visual del patrón ictal.

Se determino el grado de predicción de ambas metodologías tomando como criterio de verdad los resultados de la RMN (presencia o no de esclerosis hipocampal)

Determinación de los generadores cerebrales de la actividad ictal

En particular, en este trabajo nosotros utilizamos en el dominio del tiempo, el método de la Tomografía Eléctrica de Resolución Variable (VARETA, por sus siglas en inglés), la cual plantea una solución *spline* discreta distribuida al problema inverso. La TEC estima la $J(t)$ vector de los componentes x, y, z de la corriente primaria, discretizada sobre un enrejillado dentro del cerebro, a partir de los vectores de voltaje medidos en el cuero cabelludo $V(t)$.

Se calculó la solución inversa utilizando el software VARETA. Se seleccionó una época caracterizada por un mínimo de 6 ondas ictales estereotipadas durante un periodo de ritmo ictal estable de hasta 10 segundos de duración.

2. RELACIÓN ENTRE LA ZONA EPILEPTOGENICA DEFINIDA POR VÍDEO EEG Y EL DÉFICIT FUNCIONAL EVIDENCIADO POR LOS ESTUDIOS IMAGENOLÓGICOS FUNCIONALES EN PACIENTES CON ELT CANDIDATOS A CIRUGÍA

2.1 *Valor lateralizador del V-EEG en las crisis del lóbulo temporal en pacientes con ausencia de lateralización imagenológica estructural*

Signos clínicos con valor lateralizador en pacientes con crisis del lóbulo temporal

Para la investigación de este objetivo se identificaron pacientes de nuestra muestra que cumplieran los siguientes requisitos:

1. Crisis parciales complejas características de ELT definidas mediante registro video-EEG ictal.
2. Imágenes de RMN con evidencias de esclerosis hipocampal (presencia de atrofia hipocampal y aumento de la intensidad de la señal)

Se analizaron los videos de las crisis registradas. En cada paciente se contabilizaron la presencia de los síntomas siguientes durante los eventos ictales y se determinó la frecuencia de ocurrencia de cada uno de estos los pacientes evaluados

Auras

- Epigástricas
- Gustatorias

- Psíquicas/miedo
- Somatosensoriales
- Indescriptibles

Arresto de actividad y disminución de respuesta

Automatismos

Orales

Gestuales y su lateralización

Generalización Secundaria

Signos de Lateralización

Distonía Unilateral

Actividad Clónica unilateral

Desviación de la cabeza.

Afasia posictal

Vocalización ictal

Prueba de hipótesis para lateralización de los signos clínicos evidenciados por V-EEG.

Para probar la hipótesis de que los signos clínicos tabulados en los casos clasificados como temporales presentaban valor lateralizador utilizamos una variable que establecía el valor diferencia (Maxima amplitud o energía espectral al inicio ictal entre lados) que nos permitió crear una segunda variable clasificatoria Derecha e Izquierda. Se definió un intervalo de confianza al 95 % para la variable diferencia agrupada por la lateralidad de los signos clínicos.

Finalmente se realizó la prueba de hipótesis la cual resultaba confirmatoria si se lograba demostrar que los valores de las variable diferencia se separan significativamente (no se solapan) tomando en consideración la lateralización de los signos clínicos.

2.2 Va lor lateralizador de la zona de déficit funcional definida por SPECT cerebral y ERM en pacientes con crisis del lóbulo temporal con ausencia de lateralización imagenológica estructural.

Para la investigación de este objetivo se identificaron pacientes de nuestra muestra que cumplieran los siguientes requisitos:

Crisis parciales complejas características de ELT definidas mediante registro video-EEG ictal.

Imágenes de RMN normales o con evidencias de esclerosis hipocampal bilateral (presencia de atrofia hipocampal y aumento de la intensidad de la señal)

Estudios de neuroimágenes

Resonancia Magnética Nuclear:

Adquisición de las imágenes: Los estudios se realizaron en un equipo de resonancia magnética Magnetom Symphony SIEMENS de 1.5 Tesla. El pre-procesamiento se realizó en una estación de trabajo Dual Pentium III, interconectada al equipo. Posteriormente las imágenes fueron transferidas a una estación de trabajo en el Laboratorio de Neuroinformática para su posterior evaluación utilizando el sistema PACS *Imagis* del Centro de Biofísica Médica de Santiago de Cuba.

Imágenes de Resonancia Magnética: Se adquirieron imágenes ponderadas en T1 (TR 530mseg, TE 14 mseg, FA 90°), T2 (TR 4110mseg, TE 105mseg, FA 90°) y FLAIR (TR 8000smeg, TE 122mseg, TI 110mseg, FA 90°) (del inglés *Fluid Attenuated Inversion Recovery*) realizadas a través de 30 cortes axiales (paralelos al eje longitudinal del hipocampo) y 30 coronales (perpendiculares a los cortes axiales a partir del extremo anterior del lóbulo temporal abarcando toda su extensión), cada uno con un grosor de 3 mm. de forma contigua. Se realizaron además 30 cortes sagitales de 5 mm de grosor previos a la localización de los cortes axiales y coronales con el objetivo de posicionar los mismos.

Análisis

Se definió en las imágenes de RMN la esclerosis hipocampal si se cumplían los siguientes parámetros :

- Atrofia unilateral, comparando el hemisferio derecho con el izquierdo.

- Pérdida de la estructura morfológica interna en las imágenes de RMN.
- Incremento de la señal en las imágenes ponderadas en T2 y FLAIR.
- Disminución de la señal en las imágenes ponderadas en T1.

Se dispuso de las imágenes obtenidas y el informe emitido por dos especialistas en Radiología, sin conocimiento del cuadro clínico. Los hallazgos reportados se dividieron en las siguientes categorías:

1. Atrofia hipocampal exclusivamente
2. Anomalías adicionales
 - 2.1 Hipocampales
 - 2.2 Temporales laterales
 - 2.3 Extratemporales
 - 2.4. Normal o no precisadas

Espectroscopia por Resonancia Magnética:

Se obtuvieron los espectros utilizando un protocolo de adquisición SVS (del inglés Single Voxel Spectroscopy) basado en una secuencia spin-echo (TR 1500mseg, TE 135mseg, 512 adquisiciones). El VOI (volumen de interés, del inglés volumen of interest) utilizado fue de 1 x 1 x 3 centímetros (3 cm³) localizado al nivel del hipocampo, aproximadamente a partir del 10^{mo} corte coronal y en el corte axial que visualizara mejor toda la extensión de la formación hipocampal.

Se fue muy cuidadoso de evitar la participación del líquido cefalorraquídeo (LCR) en la información aportada al VOI. Se cuantificó de forma automática, previa supresión del agua, la información proveniente del NAA, Cho y Cr.

Las concentraciones de NAA, Cho y Cr se calcularon como la integral bajo la curva correspondiente a cada pico del espectro en el VOI.

Se determinaron las concentraciones absolutas de los metabolitos NAA, Cho y Cr en ambos hipocampos,, así como las proporciones entre ellos NAA/Cr y NAA/Cho, Cho/Cr y NAA/Cr +Cho.

Para cada una de estas variables se crearon variables diferencia que estableció la diferencia entre los valores espectrales para ambos hemisferios y con estas se realizó un análisis discriminante. La definición de lateralidad se realizó utilizando como variable agrupadora la lateralización aportada por el V-EEG.

SPECT CEREBRAL

El procedimiento se realizó en la habitación de preparación de los pacientes.

Procedimiento:

- Se pesa al paciente para el cálculo de la dosis a administrar.
- Se le da a tomar una cápsula de perclorato de potasio con el objetivo de evitar que el ^{99m}Tc libre acumule en las glándulas salivales, en los plexos coroideos y otras estructuras.
- El paciente debe tener previamente canalizada una vena, de no ser así, se procede a su canalización emplea un trocar. La canalización se realiza para evitar el efecto nociceptivo de la inyección sobre el flujo sanguíneo cerebral.
- Se procede a la administración del radiofármaco de forma rápida garantizando la condición de bolo. Para estudio en estado interictal la administración se realizó con un tiempo mínimo después del último evento i de 24h. Para el Estudio en esta ictal la administración del se realizó bajo control V-EEG y la administrac se realizó en el momento de la aparición de la actividad electrográfica ictal
- El paciente continúa en reposo durante los 5 minutos posteriores a la inyección.
- Se acuesta al paciente en la camilla de la cámara en posición decúbito supino y se fija la cabeza utilizando cinta adhesiva.
- Se comienza la adquisición de las imágenes 30 min. como mínimo después de la inyección, para garantiza aclaramiento del Tc 99m en los vasos intra y extracerebrales.
- Se le solicita al paciente colaboración, en el sentido de no mover la cabeza durante la realización del estudio le pide además que este relajado para su mejor confort durante la prueba.

Procedimiento para garantizar que el paciente este posicionado en el eje de rotación.

- Se coloca la cabeza del paciente paralela a los detectores de forma que las imágenes queden en el centro campo de visión en vista lateral

- Se ajusta el radio de rotación 1 (ROR), esto se logra acercando los detectores a la cabeza del paciente, lo ideal es 14 cm sin que se obstruya el paso de los mismos por la camilla o los hombros del paciente. En caso de no se puedan lograr 14 cm se fija el mínimo posible
- Se procede a rotar los detectores en el sentido de las manecillas del reloj hasta llegar a una vista anterior nuevamente se llevan las imágenes al centro del campo de visión.
- Se ajusta el ROR 2, se logra de la misma forma que en paso anterior.
- El sistema procede a evaluar los ROR 1 y 2, de estos escoge el ROR mayor para realizar la adquisición de imágenes.
- Se comienza la adquisición de las imágenes.

Protocolo de adquisición:

- Sistema SPECT de doble cabezal: SMV DST XLi.
- Colimador: UHRFB.
- Ventana energética: 20%.
- Orbita: circular de 360 grados.
- Matriz de adquisición: 128x128 píxeles.
- Zoom: 0.88.
- # de conteos por proyección: 150 000.
- # de proyecciones: 128.
- Correcciones en la adquisición: uniformidad y centro de rotación.

Metodología de evaluación

El estudio en estado interictal se realizó utilizando los criterios definidos en el acápite de EEG interictal. El SPECT ictal se realizó bajo control V-EEG y la administración del fármaco se realizó en el momento de la aparición de la actividad electrográfica ictal

Los hallazgos del análisis visual reportado por un especialista se categorizaron como:

- Temporales

- Extratemporales
- Difuso
- Normales

Se realizó un análisis semicuantitativo de las regiones de interés (ROIs) a saber región temporal inferomesial, región temporal latera, ganglios basales y cerebelo.

Para cada una de estas variables (ROIs) se creó una variable diferencia que estableció la diferencia entre los valores de flujo sanguíneo cerebral para ambos hemisferios y con estas se realizó un análisis discriminante. La definición de lateralidad se realizó utilizando como variable agrupadora la lateralización aportada por el V-EEG.

Prueba de hipótesis para lateralización de los estudios de neuroimágenes

Para probar la hipótesis de que las variables evaluadas en los estudios imagenológicos funcionales (SPECT y ERM) presentaban valor lateralizador creamos una variable diferencia que establecía el valor diferencia entre lados, la cual a su vez permitió crear una segunda variable clasificatoria Derecha e Izquierda. Se definió un intervalo de confianza al 95 %.

Finalmente se realizó la prueba de hipótesis la cual resultó confirmatoria si se demostraba que los valores de las variables imagenológicas diferencia entre lados, se separaban significativamente (no se solapan) tomando en consideración la lateralización aportada por el V-EEG.

2.3 Determinar la relación entre la lateralización aportada por el V-EEG y la obtenida por estudios de SPECT cerebral interictal, ERM en pacientes sometidos a lobectomía temporal.

Para la investigación de este objetivo se identificaron pacientes de nuestra muestra que cumplieran los siguientes requisitos:

- Crisis parciales complejas características del ELT definidas mediante registro video-EEG ictal.
- Estudios de neuroimágenes
- Resección quirúrgica que involucrara el lóbulo temporal
- Evolución posquirúrgica considerada en clase 1 de Engel

- Mínimo de seguimiento posquirúrgico de 1 año
- Para cada una de las modalidades evaluamos la concordancia entre la lateralización/localización con la resección realizada.

Se estableció la relación entre la correcta definición de la zona epileptogénica definida por la condición libre de crisis posterior a la resección y la lateralización aportada por el Video-EEG ictal/interictal, IRM, ERM y el SPECT cerebral interictal. Las asociaciones se realizaron de acuerdo test exacto de Fischer's (2*3, 2 colas; $p < 0.05$). Se definió como lateralización correcta el lado de la resección.

3- EVALUACION DE MARCADORES BIOLÓGICOS EN SUERO, LCR Y TEJIDO EPILEPTOGENICO DE PACIENTES CON ELT SOMETIDOS A CIRUGÍA RESECTIVA

3.1 Estudio inmunológico realizado a pacientes con crisis parciales complejas refractarias a tratamiento médico agrupados atendiendo a la localización ictal por V-EEG en temporales y no temporales

Localización temporal: Descarga rítmica unilateral con máxima amplitud en los electrodos cigomáticos y en los temporales anteriores o medios como primer cambio electro gráfico (n=16).

Extratemporal: Crisis con una descarga distintiva al inicio ictal localizada en la región frontal, parietal, central u occipital (n=10).

Grupo Psicógeno: Aquel que a pesar de ser tratado como epilepsia refractaria a tratamiento por el estudio Video-EEG se comprobó que los cambios conductuales no estaban asociados a cambios en la actividad eléctrica durante la crisis (n=4).

Aislamiento de las células mononucleares:

Las células mononucleares de sangre periférica fueron aisladas por medio de un gradiente de densidad utilizando Ficoll-Paque (1.077 g/mL Pharmacia LKB, Sweden) y por centrifugación a 500G, 20°C durante 45 min. Las células fueron lavadas 3 veces en solución de fosfatos (SF, pH7.4) y finalmente se resuspendieron en SF quedando la suspensión a 3.5×10^6 cells/mL.

Estudio inmunocitoquímico:

Se evaluaron marcadores linfocitarios (Dako, Denmark) dirigidos contra los siguientes antígenos de superficie: CD3 (células T), CD4 (células auxiliaadoras/inductoras), CD8 (células supresoras/citotóxicas), CD20 (células B), CD25 (células receptor IL-2) y HLA-DR (antígeno leucocitario humano DR).

Las células fueron incubadas secuencialmente con el reactivo inmunológico apropiado (Dako, Denmark), anticuerpo biotinilado (1:700 en PBS/BSA, Boehringer Mannheim, Germany) y complejo ABC (complejo estreptavidina/biotina fosfatasa alcalina, Dako, Denmark). Cada una de estas incubaciones finalizaba con lavadas con SF. Las células fueron finalmente incubadas con el sustrato de la enzima (naftol, Sigma, USA) y teñidas con hematoxilina. El porcentaje de las células que reaccionan con cada anticuerpo específico fue determinado por el conteo de 200 células para lo que se utilizó un microscopio óptico y un objetivo de inmersión en aceite (100x, Olympus, Japón).

Inmunodifusión radial:

La determinación cuantitativa de inmunoglobulinas séricas humanas (G, M y A) de pacientes epilépticos se realizó por medio de la técnica de inmunodifusión radial utilizando las placas NOR-Partigen IgG, IgM e IgA (Behring, Marburg, Germany).

3.2 Concentración de aminoácidos (a.a) en el tejido resecado de pacientes epilépticos sometidos a lobectomía temporal

Los niveles de a.a se midieron mediante el método de HPLC en el tejido obtenido durante la Lobectomía del Temporal. Se obtuvo una serie control n=4 de fallecido de enfermedades no neurológicas. En las muestras de tejido se realizó la cuantificación de los a.a siguientes

- Glutamina (Glu)
- Alanina (Ala)
- Ácido glutámico (Glu)
- Ácido aspártico (Asp)
- Ácido γ amino butírico (GABA)

Homogenización del tejido:

Se homogenizaron muestras de tejido resecado de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal sometidos a cirugía según el siguiente método: pesar entre 10 y 100 mg de tejido, añadir 100 µL de HClO₄/metabisulfito por cada 30 mg de tejido, homogenizar por 30-60 segundos (Polytron PT 10-35 100v), centrifugar a 10,000 rpm durante 15 min. a 4° C (Jovan). Finalmente retirar el sobrenadante, filtrar (Nalgene-nylon 0.45µm; 4mm F2604) y congelar a -20° C hasta su uso.

Determinación de proteínas:

Las proteínas presentes en el sobrenadante del tejido homogenizado fueron cuantificadas siguiendo el método descrito por Lowry y col. (223) la concentración de la muestra se reporta en µg/mL

Cuantificación de aminoácidos por el método de cromatografía líquida de alta precisión (HPLC):

En las muestras de homogenizado de tejido de pacientes sometidos a cirugía de la epilepsia se cuantificaron los aminoácidos mencionados, según el método descrito por Peat y Gibb (224)

3.3 Detección por inmunohistoquímica de la muerte celular en tejido:

La evaluación inmunohistoquímica se llevó a cabo utilizando los siguientes marcadores celulares enolasa, neun Gaba y Gad 67-65. El estudio de apoptosis se realizó para la ocurrencia de TUNEL y marcadores de Anexina. La evaluación final del tejido cerebral se realizó mediante microscopia con focal.

La muerte celular se evaluó en el tejido resecado de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y los controles (sujetos fallecidos por causas no neurológicas) mediante la utilización de un kit que aplica la técnica de TUNEL (Roche Diagnostics, Alemania). Se realizó un doble marcaje con TUNEL y anti-enolasa (Dako) para poder evaluar inmunohistoquímicamente si la muerte celular se corresponde con células neuronales (enolasa+). Los resultados fueron evaluados en un Microscopio Confocal (Zeiss, Axiovert 100M).

Preparación del tejido

Resección en bloque se fijo en parafina. Se tiñeron con hematoxilina y eosina.

Marcadores utilizados en los estudio inmunohistoquímicos

Tunel: marcador de muerte neuronal, preferencialmente estados tempranos del proceso de apoptosis pero también necrosis. Marca las terminales OH de fragmentos oligonucleosomicos del ADN.

* Anexina V: proteína que se une a la fosfatidilserina (necesita de calcio) se encuentra en la cara interna de la membrana plasmática y es expuesto en la cara externa cuando comienza el proceso de apoptosis, marcador apoptótico

* Enolasa: marcador neuronal citoplasmático

* Neun: marcador neuronal nuclear

* Gad 65/67: marcador de la glutamato descarboxilasa 65/67 kDa* GABA: marcador del ácido gamma amino butírico

Reactivos utilizados

Reactivo	Firma	Ciudad y País
HClO ₄	Sigma	St. Luis, MO, USA
Metabisulfito de sodio	Sigma	St. Luis, MO, US
Albúmina sérica bovina	Boheringer Mannheim	Mannheim, Alemania
Tartrato de sodio y potasio	Sigma	St. Luis, MO, US
Hidróxido de sodio	Sigma	St. Luis, MO, US
Sulfato cúprico	Sigma	St. Luis, MO, US
Carbonato de sodio	Merck	Darmstadt, Alemania
Reactivo de Folin	Merck	Darmstadt, Alemania
Acetato de sodio	Sigma	St. Luis, MO, US
Metanol	Merck	Darmstadt, Alemania
Acido acético	Sigma	St. Luis, MO, US
Tetraborato de potasio	Sigma	St. Luis, MO, US
O-ftaldialdehido	Sigma	St. Luis, MO, US
2-beta-mercaptoetanol	Sigma	St. Luis, MO, US
Acido perclórico	Sigma	St. Luis, MO, US
Estándar de glutamina	Sigma	St. Luis, MO, US
Estándar de glicina	Sigma	St. Luis, MO, US
Estándar de alanina	Sigma	St. Luis, MO, US
Estándar de ácido glutámico	Sigma	St. Luis, MO, US
Estándar de ácido aspartico	Sigma	St. Luis, MO, US
Estándar de ácido γ amino butírico	Sigma	St. Luis, MO, US
Suero normal de caballo	Sigma	St. Luis, MO, US
Triton	Sigma	St. Luis, MO, US
Fosfato de sodio	Sigma	St. Luis, MO, US
Paraformaldehido	Sigma	St. Luis, MO, US
Kit de detección de muerte celular (TUNEL)	Roche	Mannheim, Alemania
Anti- Anexina V	Sta Cruz	St. C, US

	Biotechnology, Inc.	
Goat anti-rabbit IgG conjugate FITC	Zymed Laboratories Inc.	S. Francisco, US
Anti-alexa fluor 55	Lab. Molecular Probes	Oregon, US
Anti-alexa fluor 647	Lab. Molecular Probes	Oregon, US

Para la preparación de todos los reactivos se utilizó agua destilada (Millipore) y redestilada (Mili-Q), todos los reactivos poseían calidad certificada y se cumplieron las buenas prácticas de laboratorio en la realización de las técnicas.

RESUMEN DEL PROCESAMIENTO ESTADISTICO UTILIZADO EN EL TRABAJO

OBJETIVO 1

Para comparar características clínicas categóricas entre grupos se utilizó el Test exacto de Fischer

Para comparar las medias entre grupos de variables continuas normalmente distribuidas se utilizó t de Student para muestras independientes. La distribución normal se verificó mediante las pruebas de Kolmogorov-Smirnov. y la homogeneidad de varianza por la prueba de Levene.

Para variables categóricas se aplico test de Chi cuadrado χ^2 o Test exacto e Fischer's, de acuerdo a la frecuencia esperada en cada celda.

OBJETIVO 2

Para variables categóricas se aplico test de Chi cuadrado χ^2 o Test exacto e Fischer's, de acuerdo a la frecuencia esperada en cada celda.

Análisis Discriminante

Prueba de Hipótesis utilizando un intervalo de confianza 95 %

OBJETIVO 3

Para comparar las medias entre grupos de variables continuas normalmente distribuidas se utilizó t de Student para muestras independientes. La distribución normal se verificó mediante las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y la homogeneidad de varianza por la prueba de Levene.

RESULTADOS

EEG ICTAL DE SUPERFICIE OBTENIDO MEDIANTE MONITOREO PROLONGADO VIDEO-EEG EN PACIENTES CON CRISIS PARCIALES REFRACTARIAS A TRATAMIENTO MEDICO DE PRESUMIBLE LOCALIZACIÓN TEMPORAL.

DATOS GENERALES

Se evaluaron 41 pacientes 17 hombres y 24 mujeres, la edad media fue de 30.52 ± 10.28 años y contaban con una historia de crisis de 20.4 ± 9.47 años. Todos presentaban crisis clasificados clínicamente como parciales complejas, con presumible topografía temporal. En 22 pacientes se logró identificar un factor precipitante inicial a saber: crisis febriles en 10, insulto peri natal en cinco Trauma craneoencefálico en cuatro y, Encefalitis en tres.

En sesiones de monitoreo continuo Video-EEG con una duración media de 11.3 ± 4.12 días Fig.2, se registraron 667 crisis de las 1018 ocurridas, 526 durante vigilia y 141 durante el sueño. Para lograr este objetivo se requirió la reducción de Drogas Antiepilépticas (DAEs) en 35 pacientes, de estos, en 16 fue total y en 19 parcial. No se encontró relación estadísticamente significativa entre el grado de reducción de las drogas, los niveles sanguíneos de DAEs en diferentes momentos del monitoreo (ingreso, primera y tercera crisis), ni con la duración del monitoreo $P > 0.2$. Sin embargo, se constató que todos los pacientes en los cuales no fue necesaria la reducción total de DAE, la duración del monitoreo fue menor de 11 días y todos presentaban niveles terapéuticos de DAE al ingreso.

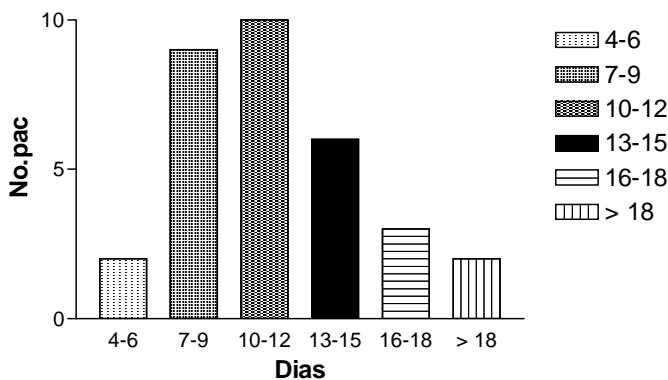


Figura 2. Distribución de los días de Monitoreo en la Unidad de Telemetría V-EEG n=38. El tiempo requerido para completar la sesión de monitoreo fue de 11.4 ± 4.7 (media \pm SD).

Cuando examinamos el régimen de tratamiento al ingreso se evidenció que 13 pacientes recibían monoterapia, 23 tomaban 2 drogas y cinco pacientes 3 o más drogas. La droga más usada fue la Carbamazepina en 28 pacientes para un 68.26 %, de estos, 8 la recibían en régimen de monoterapia. En segundo lugar utilizaban el Valproato de Magnesio en 10 pacientes (24.3 %), todos en régimen de politerapia. La Figura 3 A muestra la distribución de pacientes en régimen de mono y politerapia por drogas, así como los niveles sanguíneos de DAEs monitorizados el día del ingreso en Unidad de Telemetría (Fig. 3B).

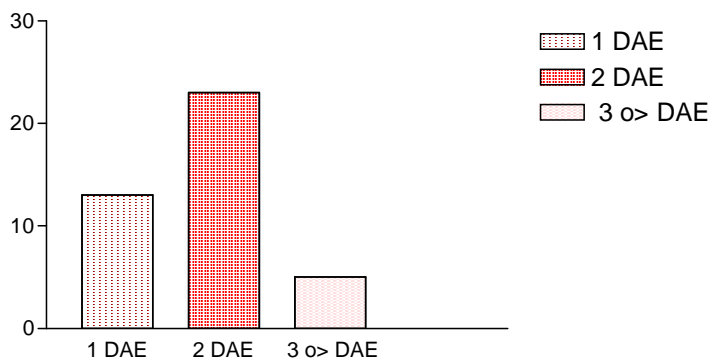


Figura 3A. Numero de medicamentos que tomaban los pacientes al ingreso en Unidad de Telemetría V-EEG

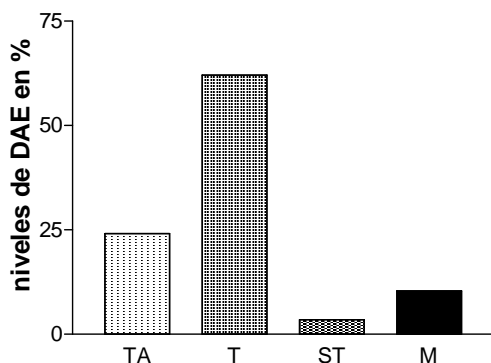


Figura 3B. Categorización de los niveles de DAE al ingreso en pacientes evaluados en Unidad de Telemetría V-EEG n=41. TA terapéutico aumentado, T: terapéutico, ST: sub terapéutico, M: mínimo

1.1. Topografía y distribución del patrón EEGgrafico en la zona de inicio ictal definida mediante V-EEG de superficie en pacientes con crisis parciales refractarias a tratamiento medico de presumible localización temporal.

Tomando en consideración las características del EEG al inicio ictal se categorizaron 160 crisis en 22 pacientes como temporales. En estas se constató una descarga rítmica unilateral con máxima amplitud en los electrodos cigomáticos y en los temporales anteriores o medios como primer cambio electrográfico (Fig. 4). En 507 crisis correspondientes a 14 pacientes no se constató esta topografía del patrón al inicio ictal y se clasificaron en no temporales. De estos, 7 fueron categorizados como lateralizados (Fig. 5), 4 como frontales, y en 2 pacientes la actividad ictal fue bilateral o no lateralizada (Fig. 6).

Hubo 5 pacientes en los que el Video-EEG permitió visualizar las crisis habituales reportadas sin ningún cambio electrográfico asociado a la actividad conductual, así fueron clasificados como crisis no epilépticas (Fig.7).

Topografía y distribución de patrón al inicio ictal

Analizamos la concordancia entre los electrodos con máxima amplitud al inicio ictal y la categorización temporal y no temporal. Encontramos que en los pacientes con crisis temporales la máxima amplitud del patrón al inicio ictal definió origen temporal inferomesial (T1-2, Cg1-2, F7-F8) en el 21.05 %, temporal lateral en igual proporción (T3-4, T5-6) y con inicio ictal simultaneo inferomesial y lateral en el 57.9 % de los pacientes evaluados.

En el caso de lo no temporales el 28.5 % presentaron crisis con máxima amplitud al inicio ictal en los electrodos frontales F3-4, Fp1-2 SO1-2. Se presentaron crisis que involucraban electrodos frontocentrotemporales de un hemisferio en el 50 % de los pacientes, en tanto no logramos definir localización en tres pacientes. Tabla. 1.

Figura 4. Segmento V- EEG ictal que muestra el inicio en la región temporal del hemisferio izquierdo. Notese la descarga rítmica al inicio ictal con máxima amplitud en montaje referencial en la posición de los electrodos T4, Cg2.

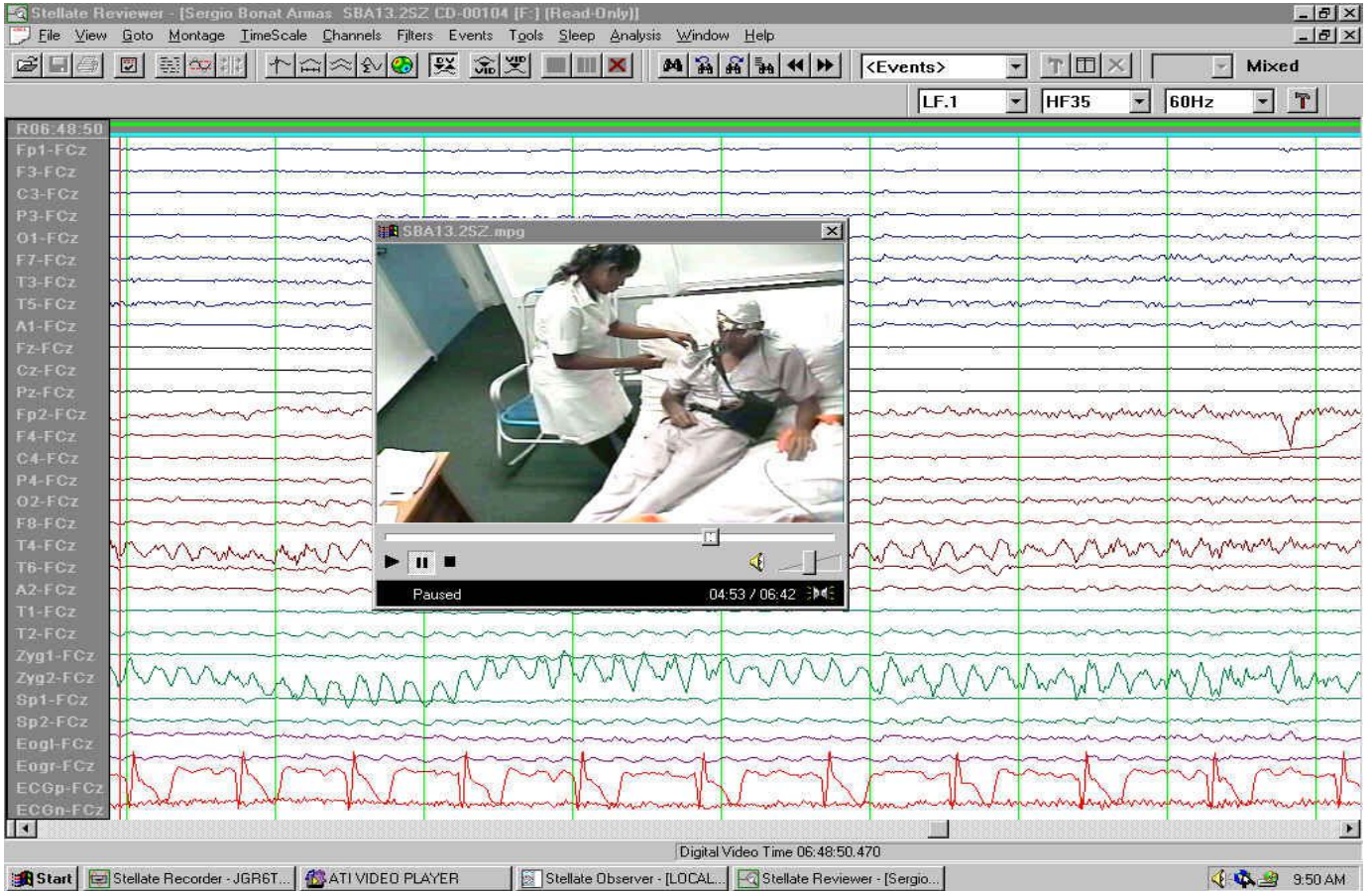


Figura 5. Segmento V-EEG en montaje bipolar, donde se muestra el patrón ictal de una crisis categorizada como lateralizada. Nótese la descarga rítmica en todo el hemisferio izquierdo.



Figura 6. Segmento EEG ictal que muestra inicio ictal no lateralizado . Ambos hemisferios se encuentran involucrados en la actividad electrografica ictal desde el inicio de la crisis. No se registra reversión de fase unilateral distintiva en ninguna posición de los electrodos

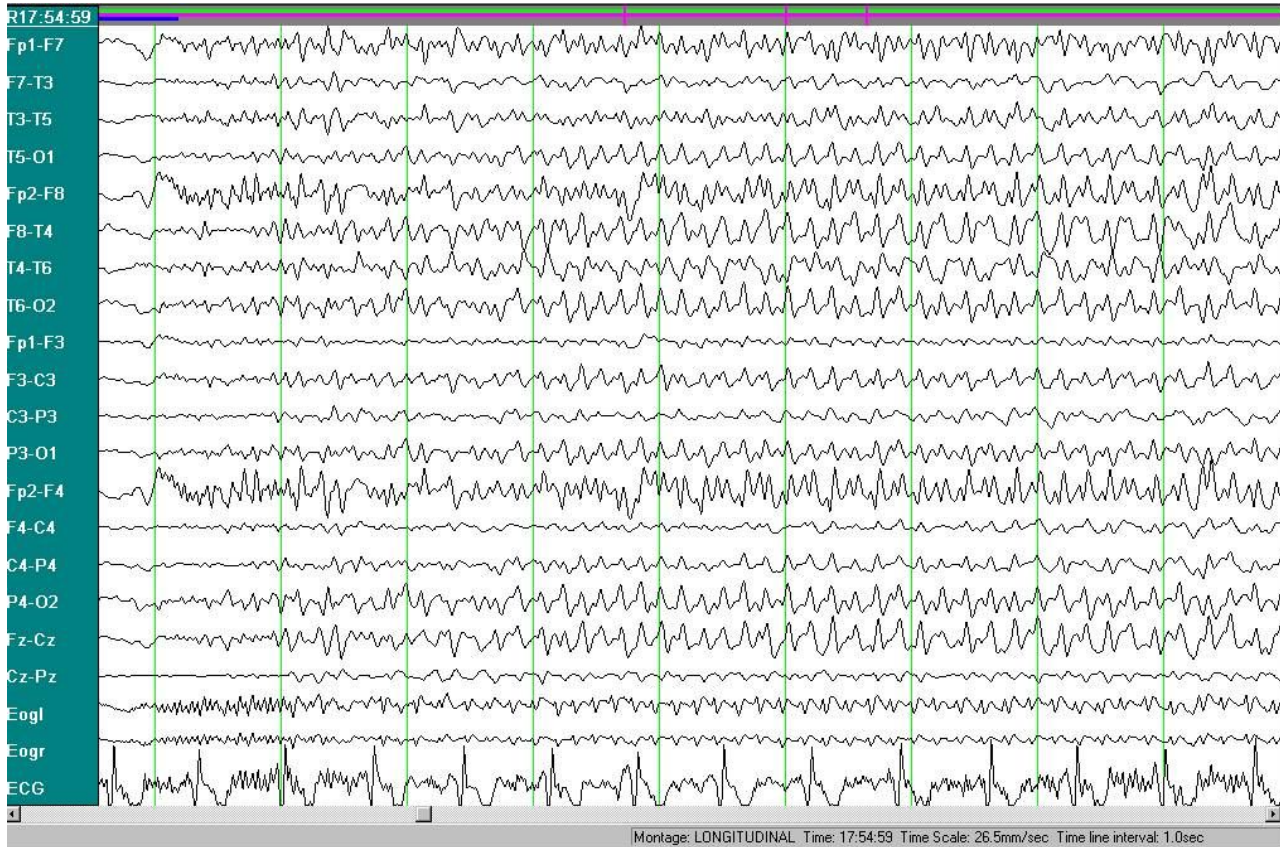
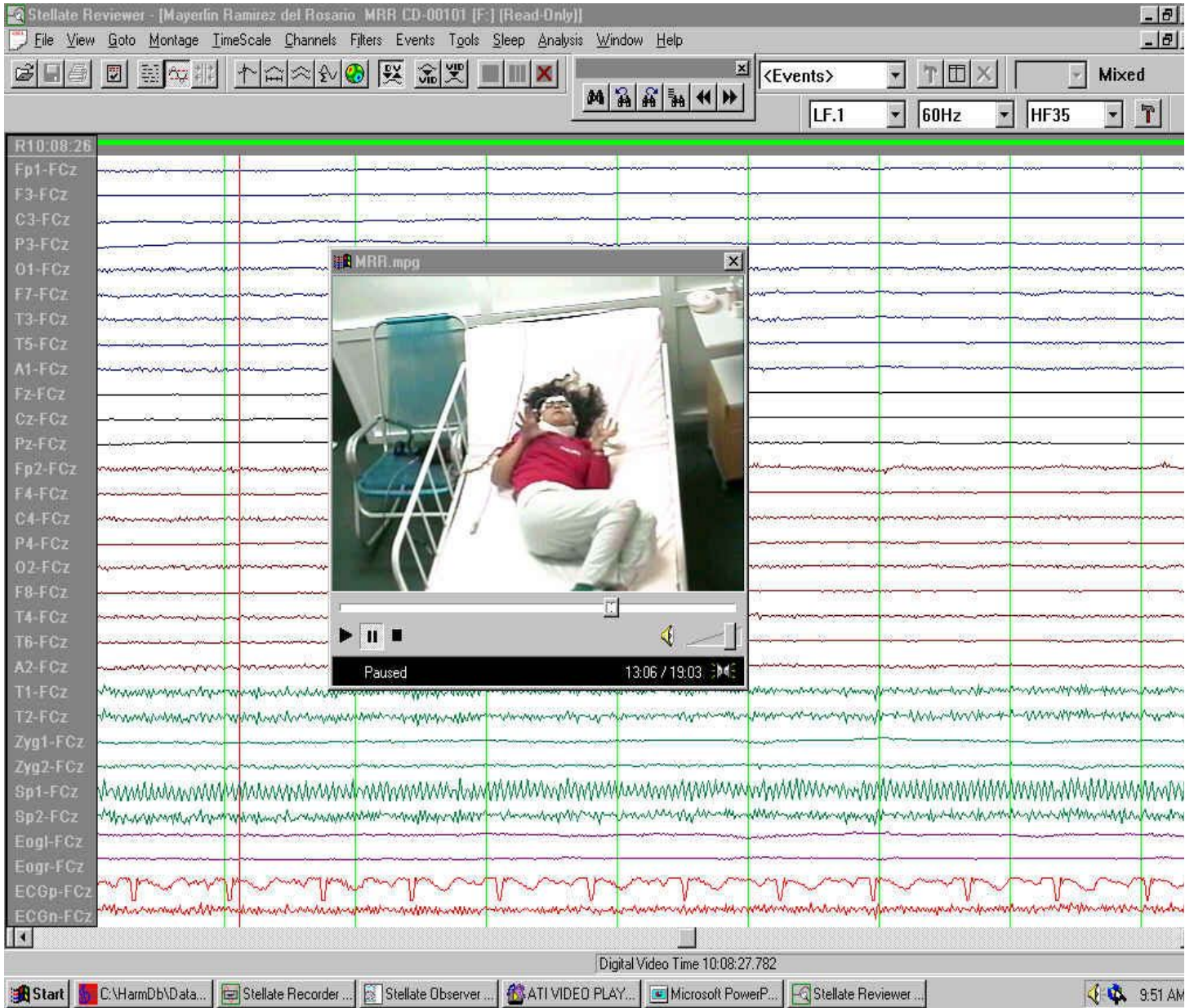


Figura 7. Segmento V-EEG de una paciente con crisis categorizadas como psicogenas. Nótese la actividad conductual sin asociación temporal con cambios en la actividad del EEG.



Para realizar el análisis estadístico se agruparon los electrodos en zona temporal y no temporal . Se aprecia una relación de dependencia con significación estadística entre los electrodos involucrados al inicio ictal y la categorías definidas $\chi^2 (1)=17.54$ $p<0.01$

Tabla 1 Se muestran los electrodos involucrados al inicio ictal electro gráfico para las categorías definidas (temporales y no temporales) $\chi^2 (1)=17.54$ $p<0.01$

Clasificación de las crisis	Electrodos involucrados al inicio ictal					
	TA	TAL	TL	F	C	NF
Temporales N=160	4	11	4			
No temporales N=507			6	11	2	3

N= No.de crisis

TA: Electrodo temporales anteriores

TAL: Temporales anteriores y temporales Laterales

TL: Temporales Laterales

F= Electrodo Frontales

C= Electrodo Centrales

NF: No focalización

Patrón del EEG ictal obtenido mediante V-EG

La Tabla. 2 muestra el comportamiento de los diferentes patrones electrográficos observados al inicio ictal en las crisis categorizadas como temporales y no temporales.

Todos los pacientes categorizados como temporales presentaron crisis con inicio ictal rítmico theta, de estos, 6 presentaron crisis en las que el patrón era alfa y 2 en los que era delta, estos resultados expresan la variabilidad intercrisis en un mismo paciente, así las cosas aunque el patrón rítmico theta (Fig.8) resultó el observado con más frecuencia en las crisis categorizadas como temporales, la relación de dependencia patrón –topografía, no alcanzó significación estadística $\chi^2 (6) =15.8$ $p< 0.14$, expresando la variabilidad intercrisis en el patrón electrográfico ictal.

En las crisis categorizadas como no temporales el patrón rítmico alfa al inicio ictal resultó el más frecuente, evidenciándose igualmente el fenómeno de la variabilidad intercrisis, el cual se observó en el 21.4 % de los casos, en tanto esta variabilidad se constató en el 19.4 % de las crisis temporales, estos

resultados no difirieron entre ambos grupos lo cual indica que el fenómeno de variabilidad en el patrón ictal es independiente de la topografía.

Cuando detallamos en los no temporales resulta significativo el hecho de que en las crisis con inicio frontal nunca se observó patrón rítmico theta, en tanto, en los lateralizados no se apreció regularidad alguna.

Como se observa también en la Tabla. 3, la actividad epileptiforme repetitiva (Fig.9AB) estuvo presente

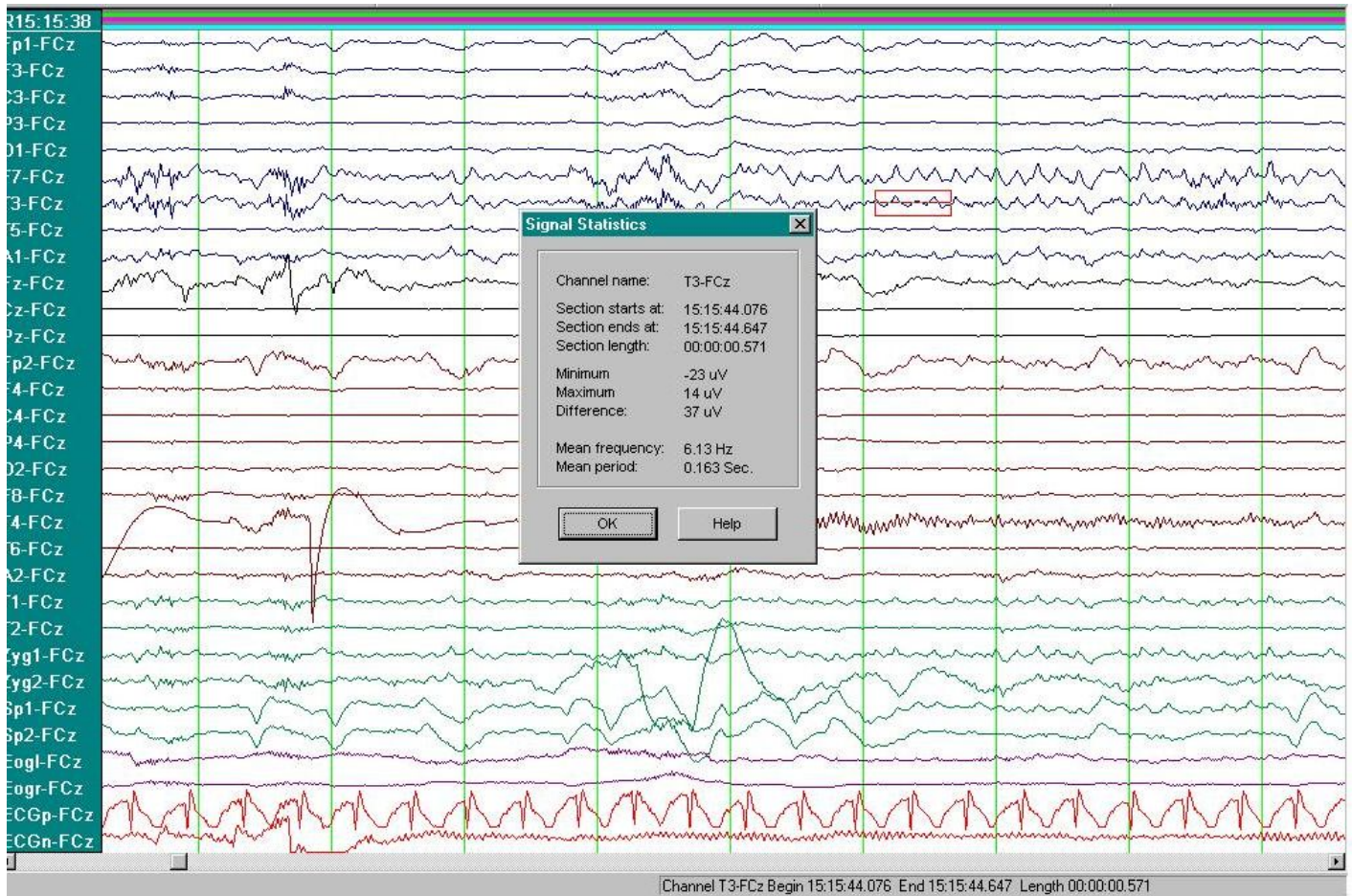


Figura 8. Segmento V-EEG en montaje bipolar, donde se muestra el patrón ictal tipo actividad theta rítmica a 6 Hz en la región temporal del hemisferio izquierdo (F7, T3).

En las crisis categorizadas como no temporales el patrón rítmico alfa al inicio ictal resultó el más frecuente, evidenciándose igualmente el fenómeno de la variabilidad intercrisis, el cual se observó en el 21.4 % de los casos, en tanto esta variabilidad se constató en el 19.4 % de las crisis temporales, estos

Tabla 3. Muestra la distribución de los patrones electrográficos observados al inicio ictal para cada una de las categorías definidas (temporales y no temporales) $\chi^2(6) = 15.8$ $p < 0.14$

Patrones al inicio ictal	Temporales Pac=22 C=160	Extratemporales Pac=14 C= 507
Rítmico delta	1	
Rítmico delta-theta	2	
Rítmico theta	9	3
Rítmico theta-alfa	6	
Rítmico alfa		6
Rítmico alfa-beta		2
Actividad rápida paroxística		1
Actividad epileptiforme repetitiva	5	

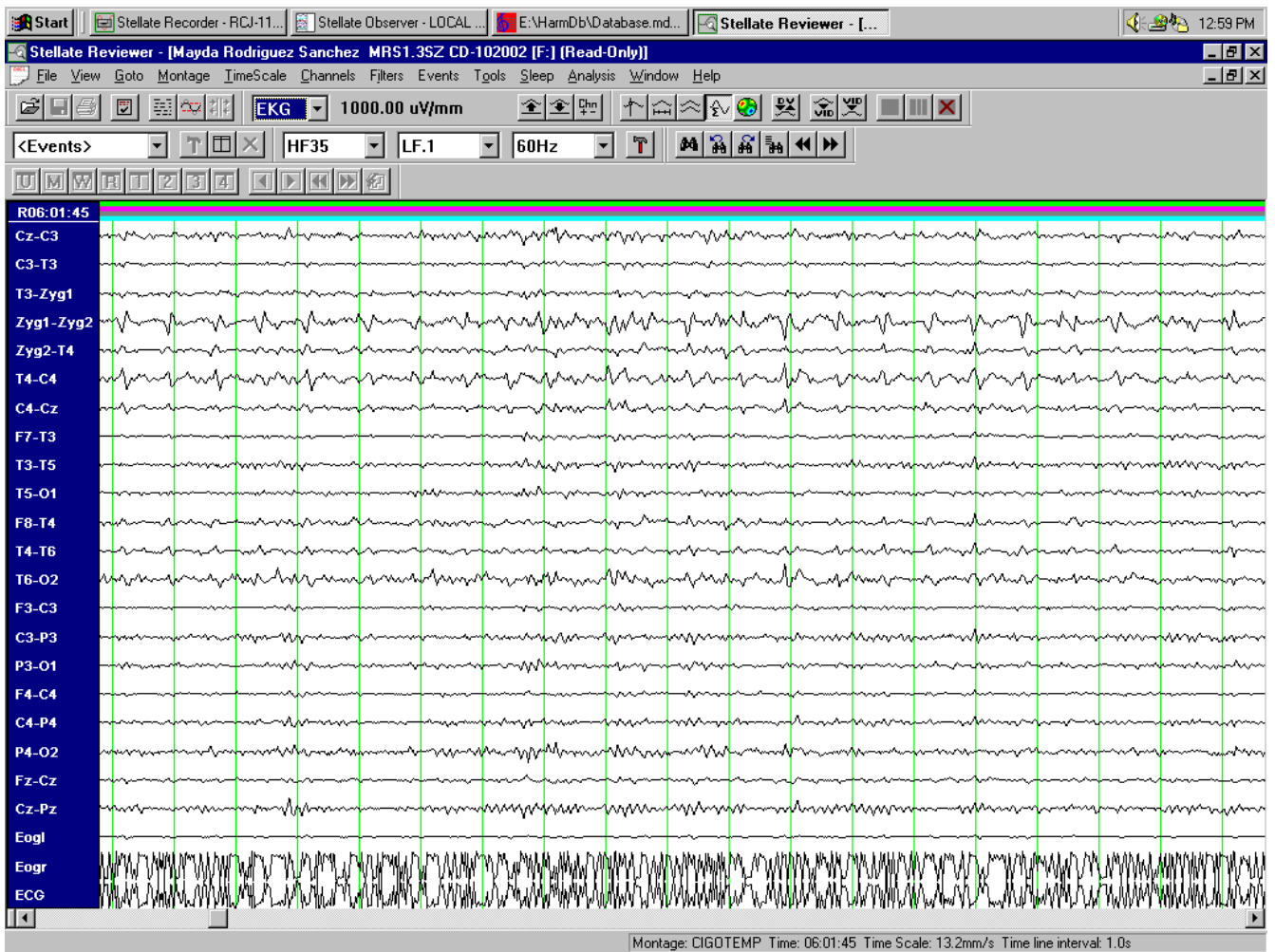


Figura 9A. Segmento EEG donde se muestra el patrón ictal tipo actividad epileptiforme repetitiva en montaje bipolar. Nótese la equipotencialidad de los potenciales anormales en la derivación Cg2-T4

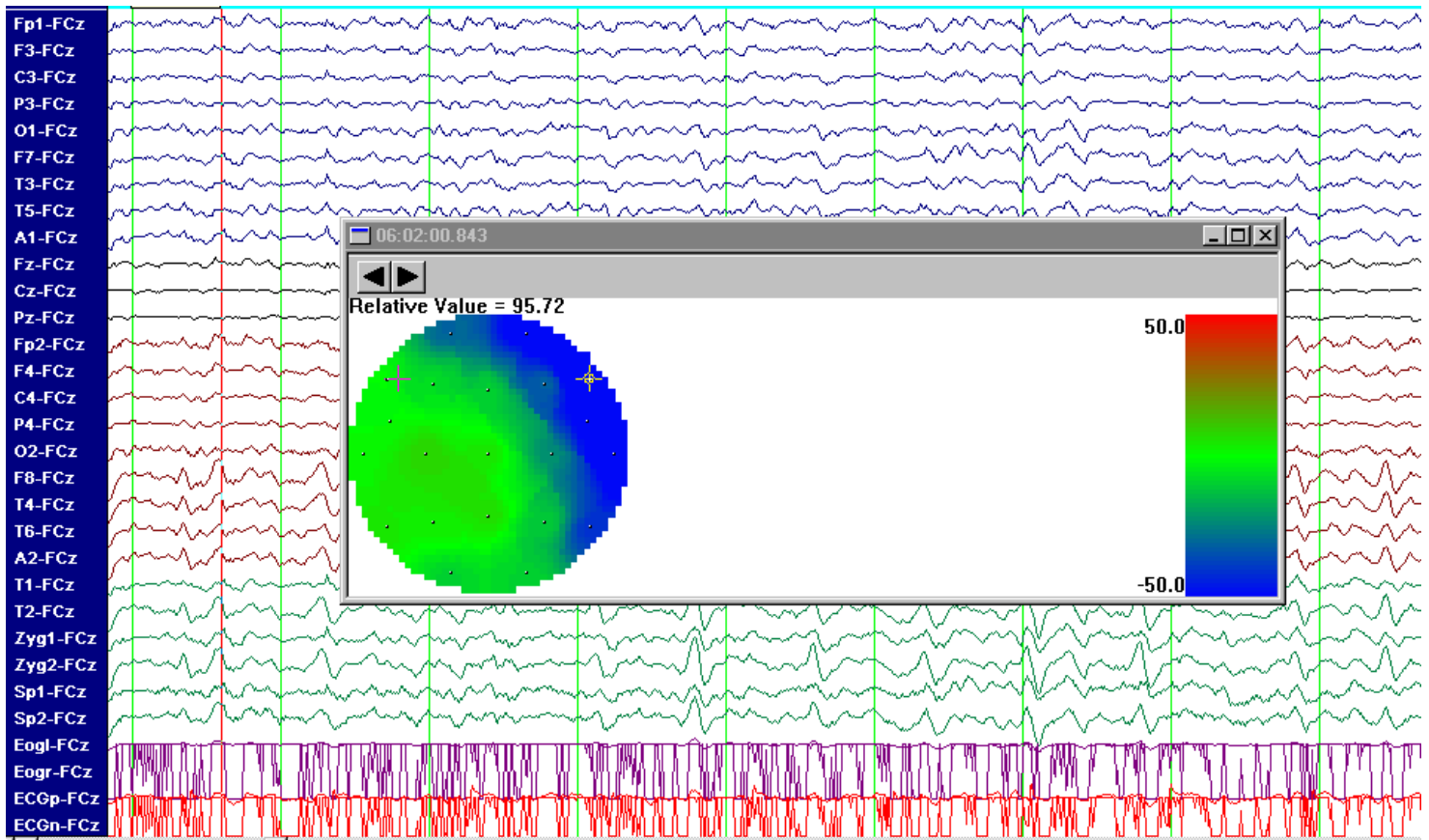


Figura 9B. Segmento EEG ictal en montaje referencial donde se muestra el mapeo topografico del patrón tipo actividad epileptiforme repetitiva en la región temporal del hemisferio derecho. Nótese la máxima amplitud en la posición de los electrodos F8, T2, Cg2.

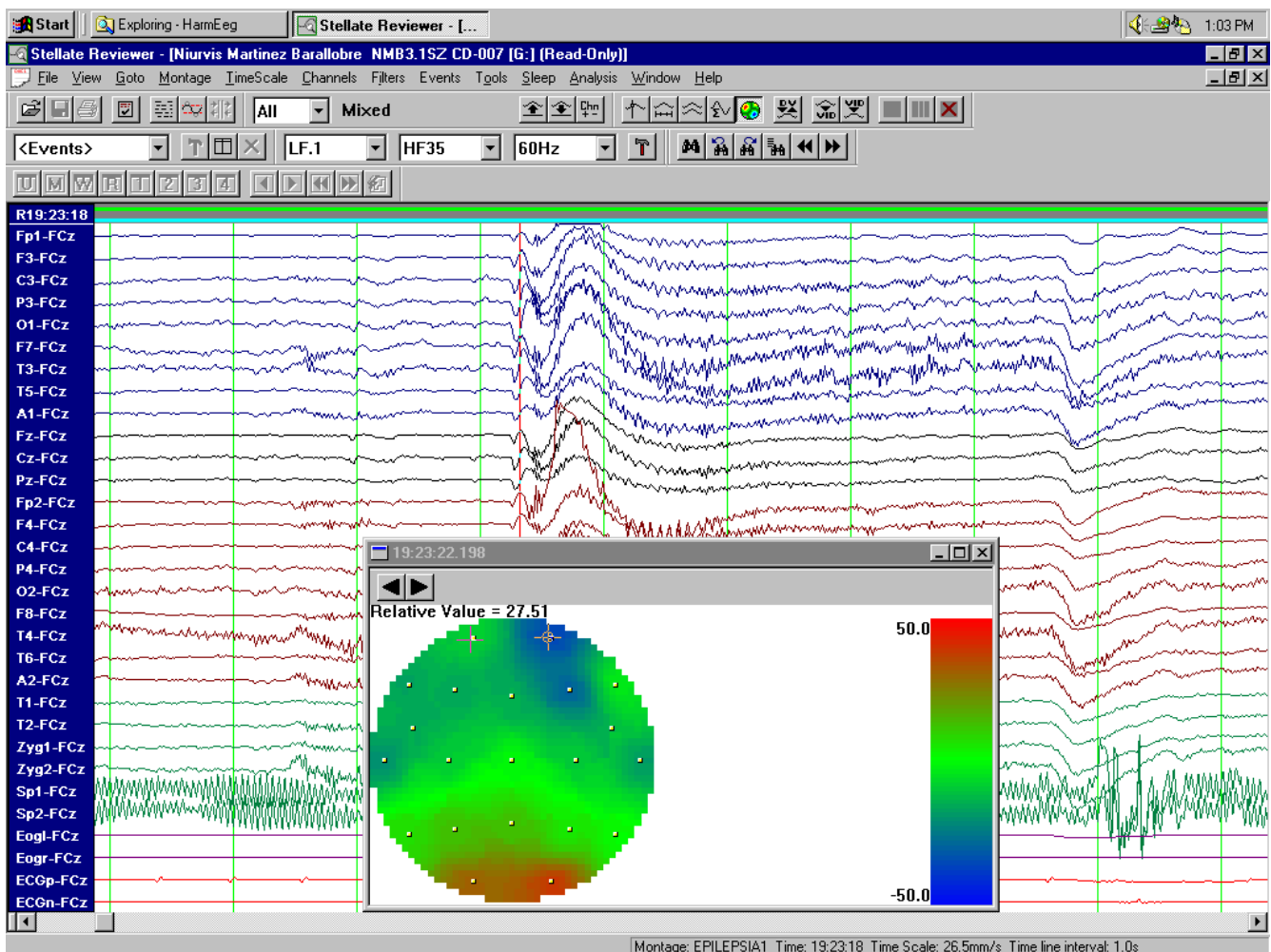


Figura 10. Segmento EEG ictal en montaje referencial donde se muestra el mapeo topográfico del patrón actividad rápida paroxística en una crisis categorizada como no temporal. Nótese la máxima amplitud en la posición de los electrodos Fp2 y F4..

Promediación de la frecuencia media del patrón al inicio ictal

Las frecuencias medias observadas al inicio ictal en cada patrón de crisis/paciente se agruparon y promediaron encontrando entonces que las crisis del lóbulo temporal se caracterizaron por una frecuencia media de 5.56 ± 1.56 Hz en tanto las no temporales presentaron una frecuencia en el rango de 9.17 ± 3.32 Hz. Con esta aproximación se identificaron diferencias significativas entre las frecuencias promedio al inicio ictal entre ambas categorías ($t=-4.44$, 34, $p < 0.0009$ para muestras independientes (Fig. 11).

Relación entre las variables ocurrencia de crisis durante el monitoreo en pacientes temporales y no temporales.

Analizamos un grupo de variables relacionadas con la ocurrencia de crisis durante el monitoreo y encontramos dependencia entre la localización del inicio ictal electrográfico y la proporción de crisis por días de monitoreo tanto para las crisis que ocurren en vigilia como para las que se inician durante el sueño. La presencia de crisis agrupadas en cluster mostró igualmente una relación a significativa con la topografía del patrón al inicio ictal, Tabla. 4.

En los pacientes clasificados como no temporales se presenta el mayor numero de crisis por día y el mayor numero de ellas agrupadas en cluster. Resulta significativo el predominio de crisis con inicio durante el sueño en los no temporales cuando se compara con los pacientes con crisis temporales.

El comportamiento de las crisis psicógenas merece mención aparte, resulta interesante el hecho de que en los pacientes con crisis no epilépticas o psicógenas la relación No crisis/día es la más baja de todas, ningún paciente categorizado con crisis no epiléptica presentó eventos durante el sueño.

Tabla 4. Resume las variables relacionadas con el Monitoreo Video-EEG para cada una de las categorías definidas (temporales y no temporales)

Características	Relación No. Crisis/días de Monitoreo (t=-2.9, 33, p< 0.006)	Relación No. Crisis en Cluster/días de Monitoreo (t=-3, 34, p< 0.004)	Relación No. Crisis en Vigilia /días de Monitoreo (t=-2.34, 32, p< 0.02)	Relación No. Crisis inicio ictal durante Sueño /días de Monitoreo (t=-2.08, 26, p< 0.04)
Temporales N=22	0.89±0.73	0.0025±0.007	0.80±0.80	0.41±0.53

No Temporales N= 14	3.95±4.7	0.42±0.62	3.10±4.14	0.93±0.76
------------------------	----------	-----------	-----------	-----------

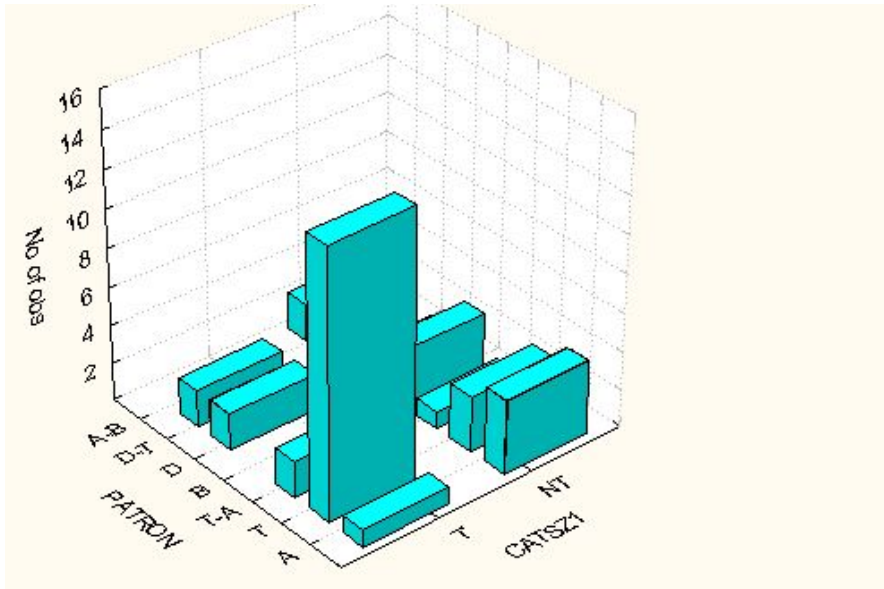


Figura 11. Relación entre los tipos de patrones al inicio ictal (PATRON) y la categorización temporal y no temporal según la topografía del inicio ictal ($t=-4.44, 34, p < 0.0009$ para muestras independientes). T: temporales NT no temporales.

1.2 Papel de los cambios conductuales evidenciados por la técnica V-EEG en la identificación de las crisis del lóbulo temporal.

Como se muestra en la Tabla.5, los pacientes con inicio electrográfico ictal electrográfico en la región temporal se distinguen significativamente de los que no son temporales por la presencia de crisis parciales complejas (CPC) con componente automático así como por el menor número de crisis motoras y la ausencia de crisis especiales. La presencia de aura y la desviación de la cabeza no mostraron diferencias significativas entre los grupos temporales y no temporales de nuestra casuística.

Tabla 5. Muestra la frecuencia observada de los signos clínicos en los grupos temporales y no temporales.

Signos Clínicos	Temporales Frecuencia observada n=22	No Temporales Frecuencia observada n=14
Aura	$\chi^2(1)=0.83$ p=0.36	6
Crisis parciales complejas	$\chi^2(1)=10.22$ p= 0.001	21
Crisis automotoras	$\chi^2(1)= 8.34$ p= 0.003	17
Crisis especiales	$\chi^2(1)= 9.12$ p= 0.002	0
Crisis Motoras	$\chi^2(1)=3.8$ p= 0.04	3
Crisis TCG	$\chi^2(1)=2.3$ p= 0.12	8

Tabla 6 Muestra el % de predicción del análisis conductual para la distinción entre crisis temporales y no temporales.

EEG	Predicho Análisis Conductual (CPC y crisis especiales)			
	Temporal	No Temporal	Total	% Correcto
Temporal n=22	21	1	22	95.45
No temporal n=14	2	12	14	85.75
	23	13	36	91.67

En resumen el patrón de actividad rítmica en el rango de frecuencia theta al inicio ictal, asociado a la presencia de crisis parciales complejas, fundamentalmente, durante vigilia y la ausencia de crisis

especiales, permitió distinguir los pacientes con crisis temporales, de aquellos en los que las crisis tenían otra topografía..

1.3. Análisis de la zona de inicio ictal con la utilización combinada de análisis espectral compactado y soluciones inversas distribuidas del patrón EEGráfico ictal en aquellos pacientes con crisis del lóbulo temporal

En un intento por refinar la focalización realizamos un análisis de series espectrales comprimidas (CSA) para todos los canales de registro con énfasis en los electrodos temporales.

Al realizar el ploteo de los gráficos espectrales (Perfil Espectral o Ploteo de Tendencia Espectral) de épocas consecutivas de las crisis en cada uno de los pacientes (Fig.12). Se evidencio en todos ellos una frecuencia ictal dominante 5.90 ± 1.31 Hz. En 20 de los 22 casos se determino una segunda frecuencia pico a los 6.24 ± 2 Hz. Tabla 7

Tabla 7. Muestra la frecuencia dominante obtenida para los grupos de pacientes categorizados como temporales mesiales y no mesiales.

	Frecuencia dominante 1 (Hz)	Frecuencia Dominante 2 (Hz)	Periodo t en seg. entre las frecuencias dominantes (seg.)
Grupo Temporomesial	5.56 ± 1.31	6.38 ± 2.41	$15.6 \pm$ seg.
Grupo no mesial	6.63 ± 0.9	5.95 ± 1.47	$13.8 \pm$ seg.
Total	5.90 ± 1.31	6.24 ± 2	14.8 ± 4.87 seg

El tiempo entre la aparición de la frecuencia dominante determinada mediante el análisis espectral compactado (CSA) y la segunda frecuencia espectral fue de 14.8 ± 4.87 seg.



Figura 12A. Segmento V- EEG ictal que muestra el inicio ictal en la región temporal del hemisferio izquierdo. Notese la máxima amplitud en montaje referencial en la posición de los electrodos T3 y F7.

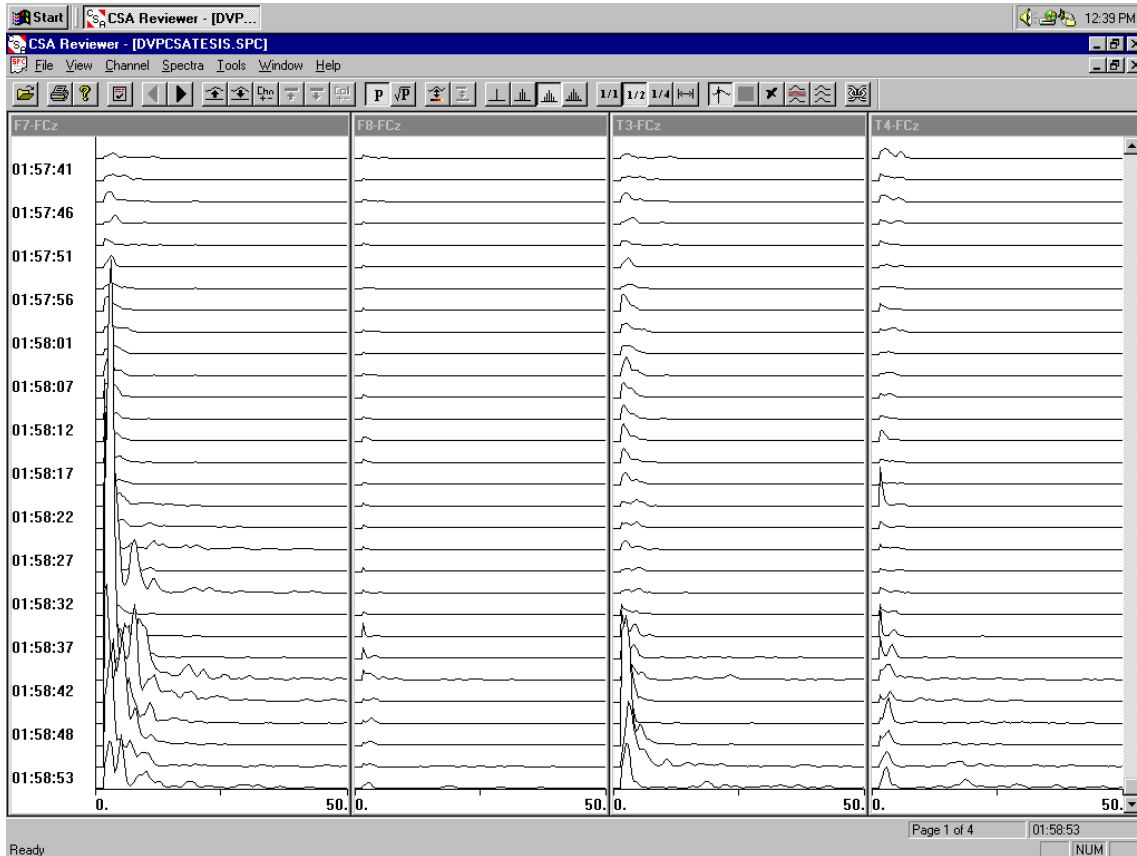


Figura 12B. Series Espectral Compactadas del patron al inicio ictal en una paciente con ELT. Se muestra el segmento correspondiente a los 1.12 min del inicio ictal en una paciente con crisis parciales complejas del lobulo temporal izquierdo. El eje de las y muestra el tiempo y el de las x la frecuencia del espectro. Notese el maximo poder espectral a las frecuencias theta en las derivaciones F7 y T3 en relacion con las homologas contralaterales.

Análisis topográfico de la frecuencia dominante ictal determinada por CSA.

La determinación de la localización de la frecuencia ictal dominante durante el periodo de poder espectral máximo determino un grupo de pacientes con crisis mesiales y otros no mesiales. Fig 13 A-C. En la Tabla.7 se muestran los valores de frecuencia media para las crisis temporales mesiales y no mesiales.

El análisis topográfico de la frecuencia dominante ictal clasifico el 52.7 % de las crisis en temporal mesial y el resto fue categorizado como no mesial.

Cuando se analizaron las variables conductuales para los grupos temporales mesiales y no mesiales no evidenciamos diferencias entre ambos $p>0.05$.

Propagación del patrón ictal en las crisis del lóbulo temporal. Relación con la actividad conductual.

Con excepción de un caso observamos propagación de este patrón a estructuras temporales anteriores contralaterales con un tiempo de 21.9 ± 10.9 seg. Las características conductuales de las crisis se aprecian luego de transcurridos 22.09 ± 11.9 seg. Solo en un paciente el inicio ictal electrográfico no precedió la crisis clínica. De lo que se infiere que los cambios críticos conductuales son apreciables una vez que el patrón electrográfico se ha propagado de la zona de inicio ictal.

La propagación de la actividad electrográfica ictal a ambos hemisferios se produce con una media de 40.1 ± 18.1 seg.

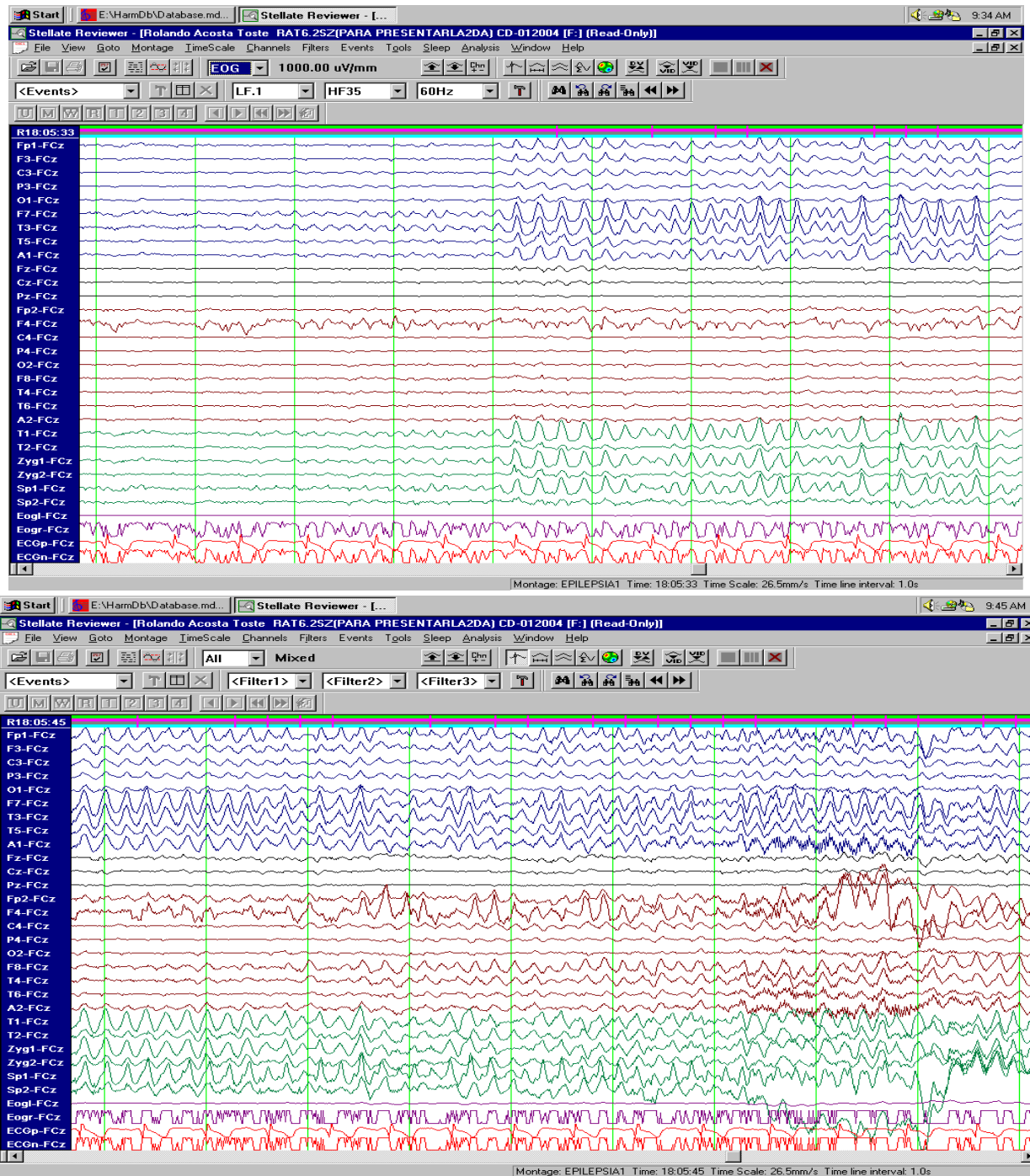


Figura 13A Segmento EEG ictal que muestra el inicio ictal en la región temporal del hemisferio izquierdo. Nótese la máxima amplitud en montaje referencial al inicio ictal (18:05:36-18:05:55) en la posición de los electrodos F7, T3, T5, T1, Cg1.

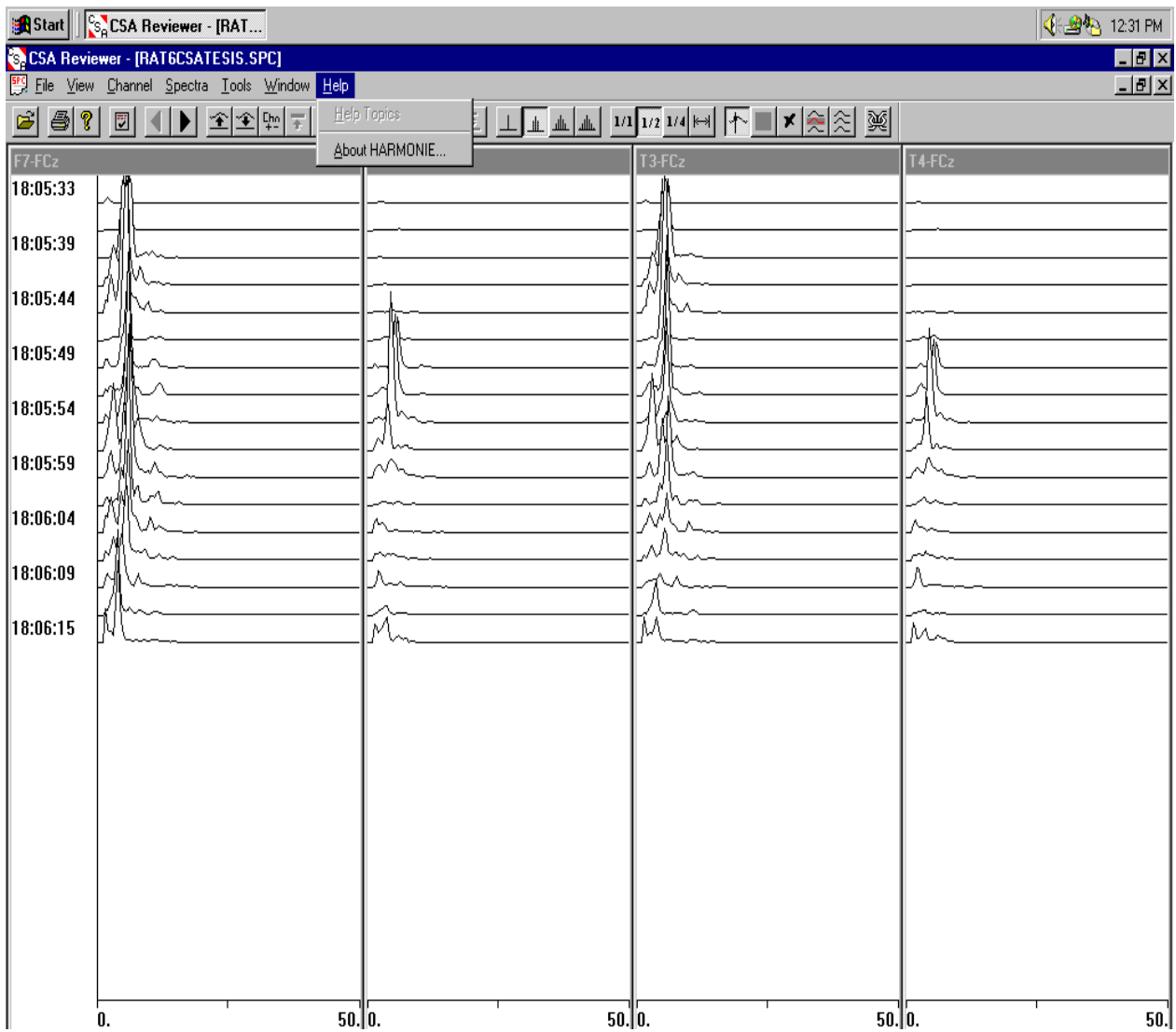


Figura 13 B. Series Espectrales Compactadas del patrón al inicio ictal en una paciente con ELT. Se muestra el segmento correspondiente a los 1.12 min (18: 05:33-18:06:15) del inicio ictal en una paciente con crisis parciales complejas del lóbulo temporal izquierdo. Nótese el máximo poder espectral del patrón al inicio ictal para as frecuencias theta en las derivaciones F7 y T3, T1 en relación con las homologas contralaterales. El eje de las y muestra el tiempo y el de las x la frecuencia del espectro

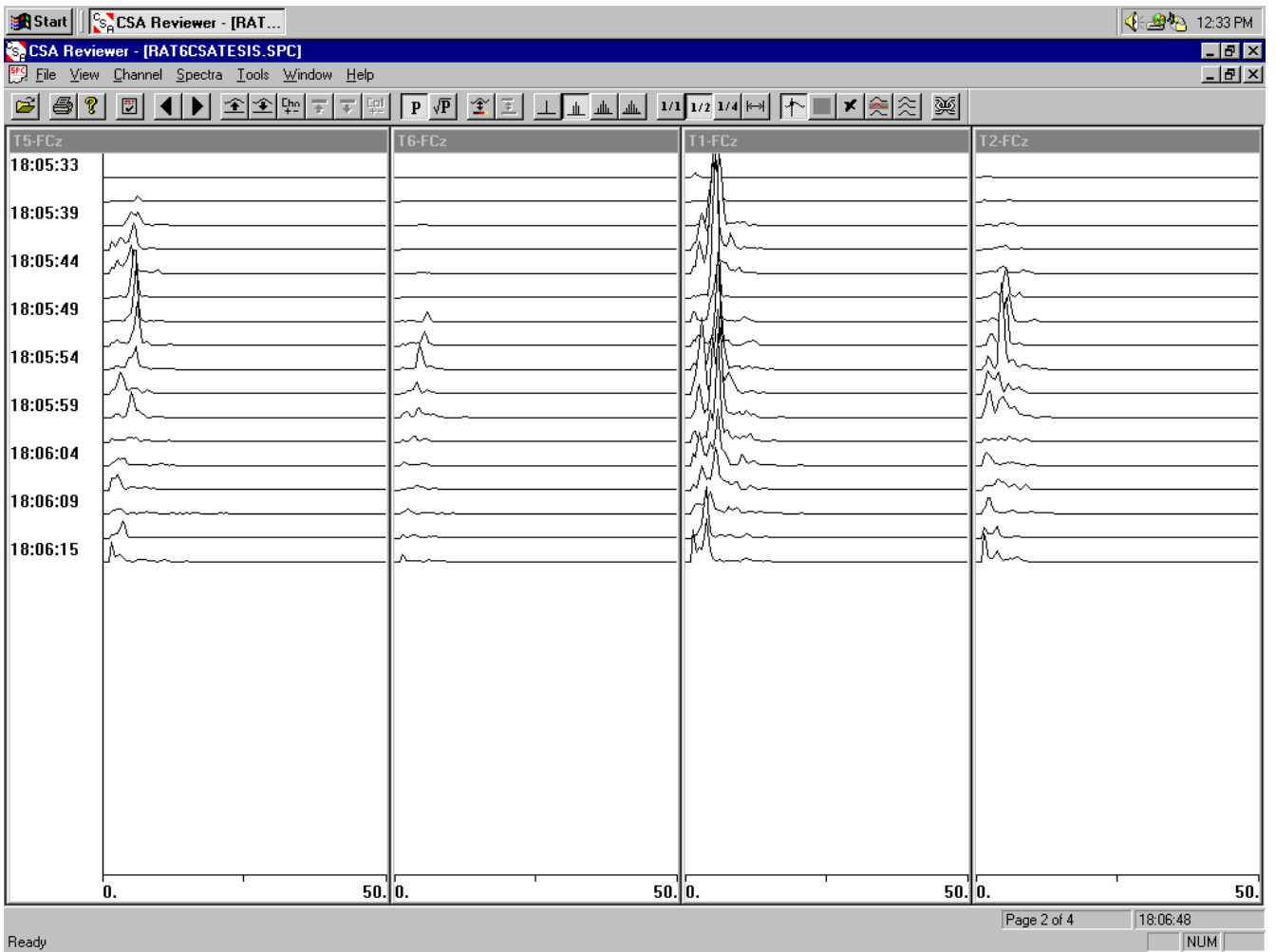


Figura 13 C. Muestra mayor poder espectral del patrón al inicio ictal en el electrodo T1 en relación con T5, lo cual permitió la definición de ETM.

Relación entre la presencia de esclerosis mesial definida por RMN y la clasificación de ELT definida por V-EEG ictal

Tabla 8. Muestra el % de predicción del análisis visual del V-EEG ictal para la distinción entre ETM y ELT no mesial, se tomo como criterio de verdad, para definir la ETM la presencia de Esclerosis Mesial definida por RMN.

Observado	Predicho			
	ETM	ELT no mesial	Total	% Correcto
ETM	3	9	12	25
ELT no mesial	1	6	7	85.7
	4	15	19	47.35

Tabla 9. Muestra el % de predicción del análisis visual del V-EEG ictal complementado con Análisis Espectral Compactado para la distinción entre ETM y ELT no medial, se tomo como criterio de verdad para definir la ETM la presencia de Esclerosis Mesial definida por RMN.

Observado	Predicho			
	ETM	ELT no mesial	Total	% Correcto
ETM	9	3	12	75
ELT no mesial	1	6	7	85.7
	10	9	19	78.94

Como se muestra en la Tabla. 9, la lateralización y localización de la frecuencia media dominante durante el periodo de máximo poder espectral permitió incrementar la detección de topografía inferomesial en los pacientes con crisis temporales, logrando predecir la ETM en el 78.94 % tomando como referencia los resultados de la RMN. El análisis visual del V-EEG logró una predicción de 47.34 %.

En la muestra de pacientes categorizados como temporales en los cuales se realizó el procesamiento de las imágenes de RMN n=19, se constató atrofia hipocampal en 12 pacientes. De estos, en 10 se evidenciaron crisis categorizadas como temporales mesiales y en 9 crisis no mesiales. Los 2 pacientes donde se evidenció atrofia hipocampal unilateral presentaron crisis con inicio mesial ipsilateral.

Cuando se evalúa la relación con la topografía de la frecuencia media dominante ictal obtenida mediante la evaluación de Serie Espectrales compactadas con la localización anatómica evidenciada por RMN encontramos que de los 10 pacientes con localización temporal mesial, 9 presentaban atrofia hipocampal demostrada por RMN y 1 presentó estudio normal así las cosas no se encontraron diferencias significativas en la localización aportada por ambas técnicas $p=0.75$, demostrado el valor del CSA para definir la ETM.

De los 9 pacientes identificados como no mesiales 5 presentaban RMN normales, 3 atrofia hipocampal y 1 lesión con localización temporal neocortical.

En términos de sensibilidad la atrofia hipocampal fue más común en pacientes con crisis mesiales definidas por V-EEG ictal complementado por análisis Espectral Compactado 9/10 (90%) que en aquellos con crisis no mesiales 3/9 (33.3 %).

En resumen el patrón de actividad rítmica a una frecuencia media 5.56 ± 1.31 Hz complementado con análisis espectral permitió predecir la ETM en el 78.94 % de los pacientes, tomando como referencia los resultados de la RMN. Los signos conductuales aisladamente no ofrecen información de utilidad para realizar esta distinción

CONFIRMACIÓN MEDIANTE SOLUCIÓN INVERSA DISTRIBUIDA.

En nuestro trabajo utilizamos el método de localización de fuentes distribuidas Tomografía Eléctrica de Resolución Variable (VARETA del inglés) como método confirmatorio de la zona de inicio de inicio ictal definida por análisis visual y espectral en aquellos pacientes sometidos a cirugía. Este método permitió el análisis de la solución inversa para el patrón ictal. En la Fig. 14 se muestra la presencia de un generador en la región temporal del hemisferio derecho en una paciente sometida a lobectomía temporal anterior standard derecha.

La utilización de este método en nuestro trabajo permitió determinar un generador de actividad epileptiforme ictal que coincidió en lateralización y localización con la zona epileptogénica en todos los pacientes con ELT sometidos a Lobectomía Temporal exitosa. Se evidenció pues, una coincidencia entre la zona de inicio ictal definida por EEG de superficie, el generador de esta actividad definido por VARETA y la zona epileptogénica.

Una vez definido los pacientes con ET M y tomando en cuenta el alto % de anomalías bilaterales en los estudios de RMN decidimos evaluar el valor lateralizador de los estudios funcionales tomando como gold Standard los resultados del Vídeo EEG ictal. En 8 pacientes se contó con los resultados de la cirugía a un año de evolución con la condición libre de crisis.

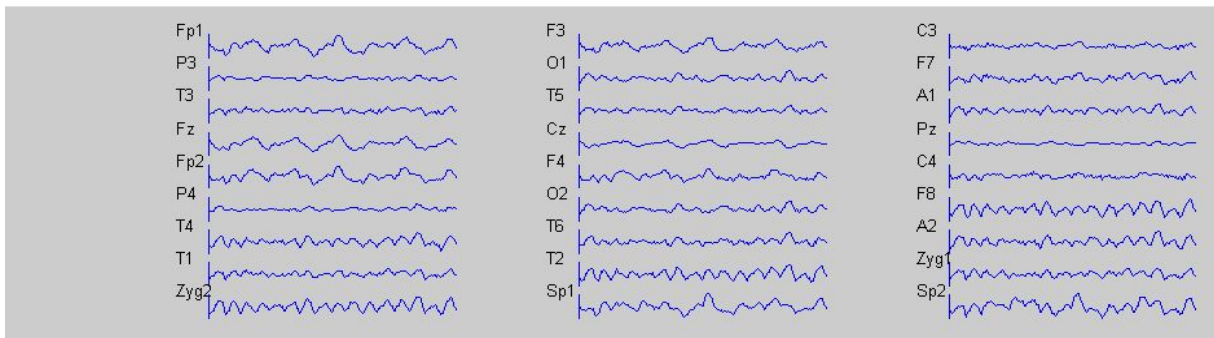
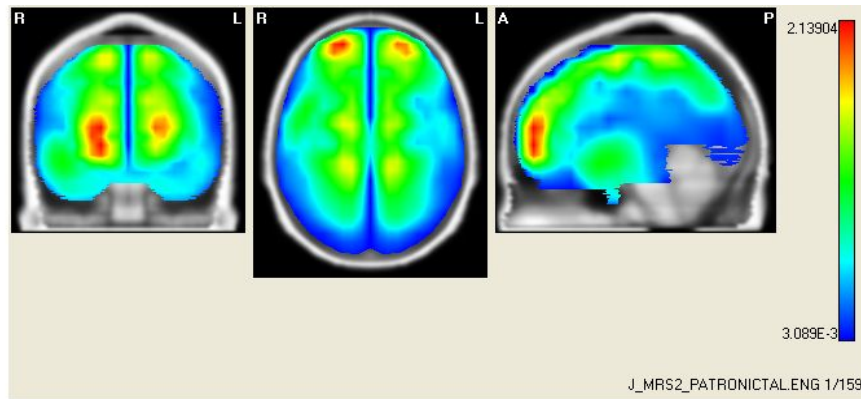


Figura 14. Mapeo tomográfico del patrón de inicio ictal en una paciente con ELT derecho sometida a lobectomía temporal derecha libre de crisis al año de evolución postquirúrgica. Nótese la existencia de un generador en el lóbulo temporal derecho.

RELACIÓN ENTRE LA ZONA EPILEPTOGENICA DEFINIDA POR VIDEO EEG Y EL DÉFICIT FUNCIONAL EVIDENCIADO POR LOS ESTUDIOS IMAGENOLÓGICOS FUNCIONALES EN PACIENTES CON ELT.

2.1 Valor lateralizador del V -EEG en las crisis del lóbulo temporal en pacientes con ausencia de lateralización imagenológica estructural.

EEG ictal

Definimos una variable diferencia que establecía el valor diferencia para la energía espectral entre lados la cual facilitó crear una segunda variable clasificatoria Derecha (D) e Izquierdo (I). Esta aproximación nos permitió demostrar estadísticamente la lateralización del inicio ictal en pacientes categorizados como temporales. En la tabla 10 se muestra los valores de la variable clasificatoria para las categorías derecha e izquierda con un intervalo de confianza del 95%

Tabla 10 Valores de la variable clasificatoria según los valores de la energía espectral al inicio ictal

Lateralización según el inicio ictal electrografico.	Media de la diferencia Espectral al inicio ictal (I-D)	Variable diferencia Espectral al inicio ictal (I-D) IC 95%
Derecha	-62.79	[-17.25, -108, 32]
Izquierda	44.26	[12,10, 76,43]

El EEG ictal evidenció lateralización en el 100 % de los pacientes evaluados, lo cual resulta especialmente significativo habida cuenta que de los 12 pacientes que presentaban atrofia hipocampal, 9 exhibían anomalías bilaterales.

EEG interictal

Las anomalías interictales se presentaron bilateralmente en el 75 % de los pacientes sin evidencias de dependencia con la lateralización $\chi^2 (2) = 2, p=0.36$ corroborando el carácter bilateral de la ELT expresado por estudios imagenológicos estructurales

Análisis conductual V-EEG en pacientes con ELT

Como se demostró en el Estudio 1 en la ELT predominaron las Crisis Parciales Complejas. En la tabla. 11 detallamos las características clínicas observadas en el grupo de pacientes con crisis temporales, en tanto en la Tabla. 12 se muestran las características clínicas que contribuyeron a la lateralización de la zona epileptogénica.

Tabla 11 Muestra la distribución por pacientes de las características clínicas observadas en pacientes con crisis del lóbulo temporal

Signos Clínicos n=18	No. de pacientes
Aura	
Epigástricas	4
Olfatorias	2
Arresto de actividad y disminución de respuesta	18
Automatismos gestuales	

Ipsi	12
Contra	2
Bilaterales	2
Automatismos (orales)	12
Generalización Secundaria	8
Signos de Lateralización	
Distonía Unilateral	
Actividad Clónica unilateral	2
Versión	2
Afasia posictal	10
Vocalización ictal	2
Graznido	2

Tabla. 12 Muestra la distribución por pacientes de las características clínicas lateralizadoras en pacientes con crisis del lóbulo temporal

Signo Lateralizador n=18	No. de pacientes
Desviación temprana de la cabeza ipsilateral a la zona de inicio ictal	2
Desviación tardía	9
Desviación temprana y tardía de la cabeza ipsilateral a la zona de inicio ictal	2
Automatismo ipsilateral	12

Postura distónica contralateral	2
Disfasia Postictal	

En nuestra serie de pacientes con ELT se presentaron crisis parciales complejas en el 100 % de los casos pacientes, caracterizadas por el patrón de arresto de actividad y disminución de respuesta, automatismos oroalimentarios en el 66.6 % y gestuales ipsilaterales al área epileptogénica definida por V-EEG en el 70.2 % de los pacientes. La desviación tardía de la cabeza que precede la aparición de crisis tónico-clónicas generalizadas con una media de 10.9 ± 3.99 seg. se constató en el 55.5 % de los casos.

Los signos clínicos con valor lateralizador en nuestra muestra fueron los automatismos gestuales ipsilaterales al área epileptogénica definida por Video-EEG en el 70.2 % de los pacientes $\chi^2 (3) = 12$ $p < 0.007$. Se presentó desviación tardía de la cabeza en el 90 % de los pacientes contralateral a la zona epileptogénica. Ambos signos clínicos mostraron una relación de dependencia significativa con la lateralización $\chi^2 (17) = 36.6$ $p = 0.003$. La realización del análisis de cluster para todas las variables clínicas también evidenció que estas variables eran las que más se acercaban a la variable lateralidad

Nuestros resultados indican que los automatismos gestuales y la desviación de la cabeza que antecede en 10.9 ± 3.99 seg. la aparición de crisis secundariamente generalizadas muestran valor lateralizador el primero ipsilateral y el segundo contralateral a la zona epileptogénica en pacientes con ELT.

El análisis de los signos clínicos demostró una relación de dependencia entre la desviación tardía de la cabeza contralateral al área epileptogénica y automatismos gestuales ipsilaterales $\chi^2 (17) = 36.6$ $p = 0.003$

De los 12 pacientes que presentaron automatismos gestuales 10 fueron ipsilaterales a la zona epileptogénica. En tanto, 9 de 10, presentaron desviación de la cabeza contralateral al área epileptogénica precediendo las CTG. El resto de los signos clínicos no evidenciaron relación de dependencia con la lateralización de la zona epileptogénica.

Para pobrar la hipótesis de que los signos clínicos automatismos gestuales y desviación de la cabeza presentaban valor lateralizador utilizamos una variable que establecía el valor diferencia para la máxima

amplitud de la energía espectral del EEG ictal entre lados que nos permitió crear una segunda variable clasificatoria Derecha e Izquierda. Posteriormente analizamos la relación entre esta variable diferencia y los signos clínicos lateralizadores en los casos clasificados como temporales. Se definió el intervalo de confianza al 95 % para la variable diferencia agrupada por la lateralidad de los signos clínicos. Al realizar la prueba de hipótesis se demostró que la lateralización encontrada para los signos clínicos automatismos gestuales y desviación tardía de la cabeza se separan significativamente tomando en consideración la variable diferencia espectral del EEG al inicio ictal. Tabla 13-14.

Tabla 13 Lateralización encontrada para los automatismos gestuales tomando en consideración la variable diferencia Espectral del EEG al inicio ictal.

Automatismos Gestuales	Media de la diferencia Espectral al inicio ictal (I-D)	Variable diferencia Espectral al inicio ictal (I-D) IC 95%
Derecha	-62.79	[-17.25, -108, 32]
Izquierda	44.26	[12,10, 76,43]

Tabla 14 Lateralización encontrada para la desviación de la cabeza tomando en consideración la variable diferencia Espectral del EEG al inicio ictal

Desviación de la Cabeza	Media de la diferencia Espectral al inicio ictal (I-D)	Variable diferencia Espectral al inicio ictal (I-D) IC 95%
Derecha	43.81	[12,97, 74.65]
Izquierda	-15.43	[-82.72, 51,84]

I: Izquierdo

D: Derecho

IC: Intervalo de Confianza

Este análisis corroboró estadísticamente como la desviación de la cabeza se presenta contralateral a la zona epileptogénica y los automatismos gestuales ipsilaterales a la misma.

Las diferencias espectrales del EEG al inicio ictal separan significativamente la lateralización D e I en pacientes con ELT atendiendo a los signos clínicos automatismos gestuales y desviación tardía de la cabeza. Estos resultaron los signos clínicos con valor lateralizador demostrado estadísticamente en nuestra muestra.

2.2 Valor lateralizador de la zona de déficit funcional definida por SPECT cerebral y ERM en pacientes con crisis del lóbulo temporal con ausencia de lateralización imagenológica estructural.

ANÁLISIS VISUAL DEL SPECT CEREBRAL INTERICTAL

Como se evidencia en la Tabla 15 en el 100% de los pacientes se presentó hipoperfusión en todo el lóbulo temporal, en 9/19 (47.3 %) izquierda y en 7/16 (43.7%) Derecha. La hipoperfusión se extendió al lóbulo frontal en el 50 % de ellos. La hipoperfusión temporal resultó ipsilateral a la zona de inicio ictal electrográfico en el 10/12 (83.3%), en 9/ 12 (75%) y fue mesiolateral (Fig. 15).

Figura 15. Imagen de SPECT cerebral en estados interictal e ictal en paciente con ELT izquierda. Nótese la disminución significativa del flujo sanguíneo en región temporal en el estado interictal y el incremento del flujo durante el evento ictal

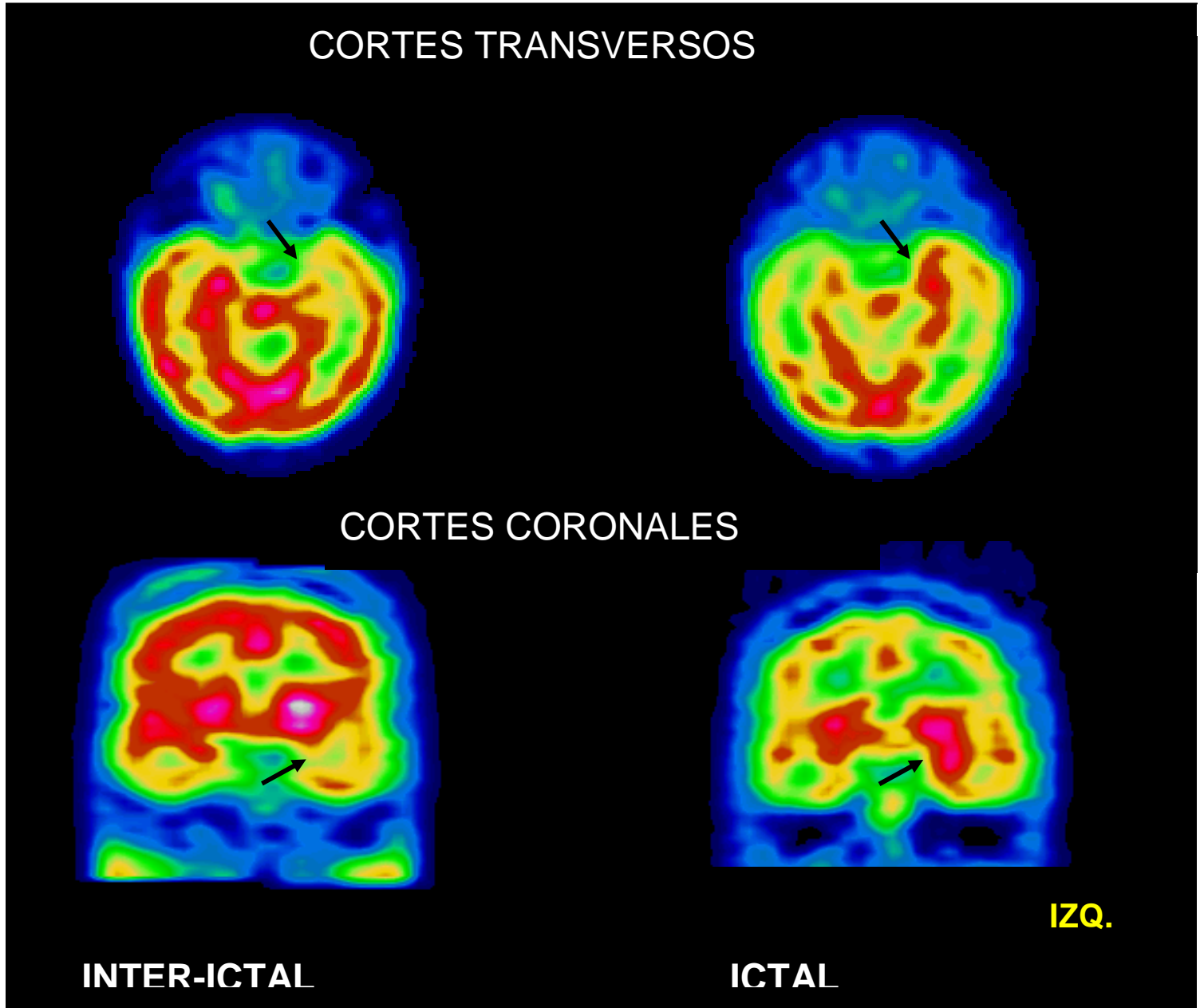


Tabla 15 Muestra la distribución por pacientes de los resultados obtenidos con el análisis visual del SPECT cerebral interictal.

Categoría de las Anomalías N=16	No. Pac
1.Hipoperfusión temporal exclusivamente	
Izquierda	9
Derecha	7
Bilateral	
2. Anomalías adicionales	
2.1 Hipoperfusión extratemporal (Frontal)	8
3. Normal o no disponible	1

Al realizar análisis discriminante utilizando las medidas de la ROIs evaluadas, encontramos que los cambios en la perfusión en el aspecto lateral de la región temporal fueron los de mayor valor lateralizador, resultando ipsilateral al lado de la cirugía en el 87.4 % de los pacientes $\chi^2 (2) = 8$, $p < 0.0001$. Asimismo encontramos un índice de asimetría de la perfusión ínterhemisférica de 13 % y 28 % en los pacientes con ELT izquierda y derecha respectivamente.

Tabla 16. Lateralización aportada por el SPECT interictal tomando en consideración la variable diferencia de perfusión cerebral

Lateralización aportada por el V-EEG y/o Resección realizada	Media Diferencia de Perfusión (I-D) IC: (95%)	Diferencia de Perfusión (I-D) IC: (95%)
Izquierdo	-680.83	(-1839, 477)
Derecho	942	(-440, 2324)

I: Izquierdo

D: Derecho

IC: Intervalo de Confianza

En los casos en los que se realizó SPECT ictal constatamos hiperperfusión en el aspecto mesiolateral del lóbulo temporal ipsilateral a la zona epileptogénica en todos los pacientes evaluados (Fig.16). Adicionalmente se observó activación cerebelar contralateral y de los ganglios basales ipsilaterales en el 25 % y 75 % respectivamente. (Fig. 17 A, B).

El SPECT cerebral interictal definió una zona extensa de déficit funcional que en el 50 % de los pacientes con ELT se extendió a regiones frontales. El análisis semicuantitativo tanto el SPECT ictal como del interictal mostró cambios que resultan indicadores de lateralización de la zona epileptogénica en pacientes con ELT

Figura.16 Imagen SPECT cerebral que muestra la hipoperfusión temporal en el estado interictal, la hiperperfusión en estado ictal y una imagen de substraccion donde se evidencia la localizacion del foco epileptico. Paciente con ELT izquierda

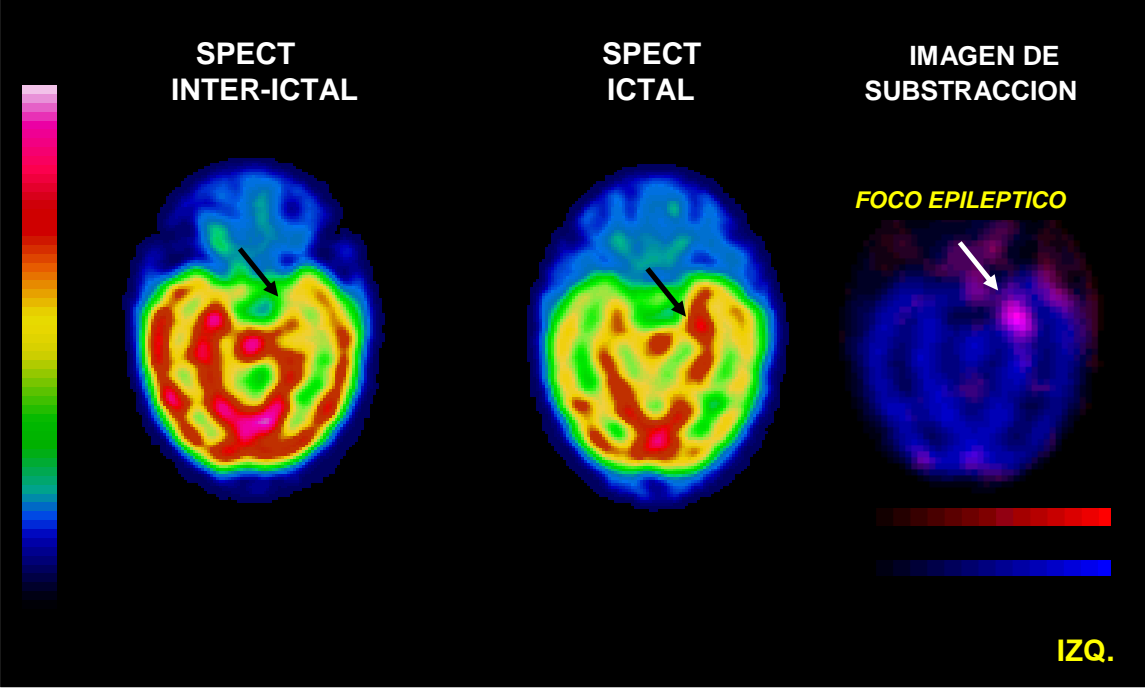


Figura .17 A Imagen SPECT cerebral que muestra la activación de ganglios basales al pasar de los estados interictal al ictal ipsilateral a la zona de inicio ictal. Paciente con ELT izquierda.

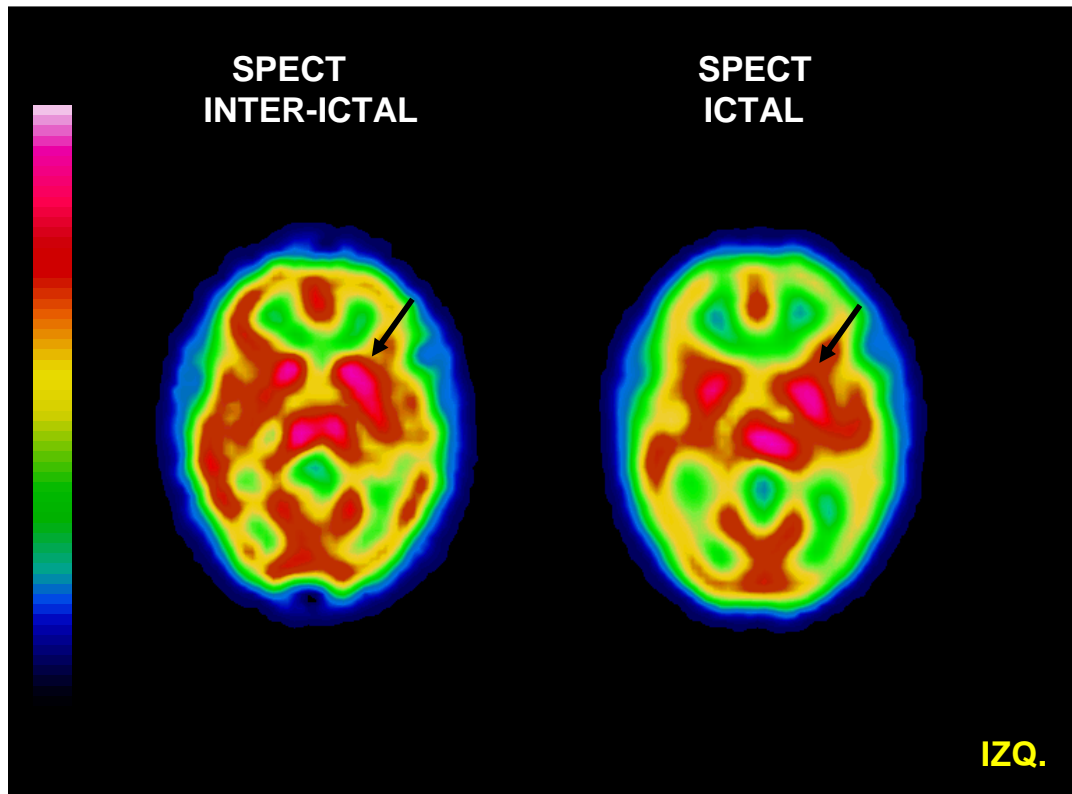
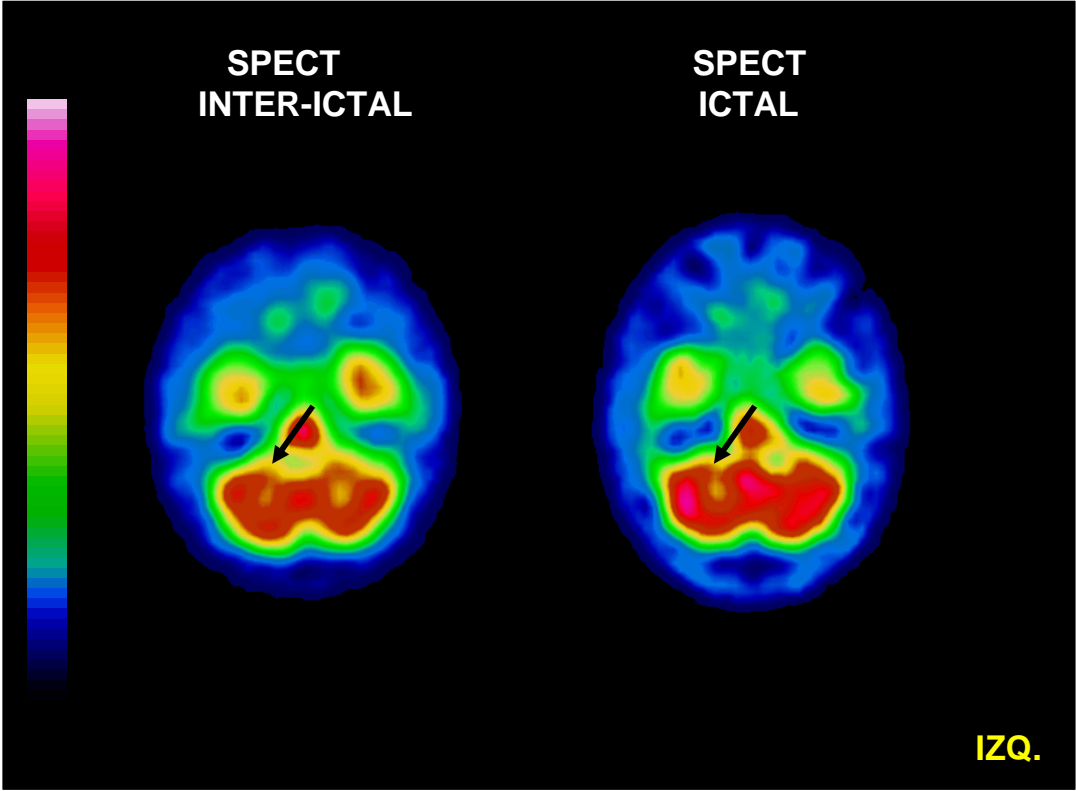


Figura .17 B Imagen SPECT cerebral que muestra la activación de ganglios basales al pasar de los estados interictal al ictal ipsilateral a la zona de inicio ictal. Paciente con ELT izquierda.



Espectroscopia por RMN.

El análisis discriminante utilizando como variable agrupadora la lateralización aportada por el V_EEG nos permitió encontrar un modelo estadísticamente significativo Wilks Lambda 0.224 F (3, 8)=9.21 p<0.0056 cuyas variables de influencia fueron los índices Cho/Cr p<0.003, NAA/Cr p<0.001 y NAA/Cho+Cr p<0.03 encontrándose que en el 12/13 (92.3 %) de los pacientes se logró lateralizar adecuadamente la zona epileptogénica.

Nuestro análisis evidenció que el índice Cho/Cr presentaba un incremento en el lado ipsilateral al foco de un 21.2 % en tanto el índice NAA/Cr se encontraban disminuidos en el hipocampo ipsilateral en un 16.4 % en relación con el contralateral Fig. 18.

Tabla 17. Valor Medio de las diferencias entre lados para las variables de ERM con valor lateralizador. P<0.005

<u>Lateralización de los pacientes según V EEG</u> <u>n=13</u>	<u>Valor Medio de la diferencia (I-D) para las relaciones metabólicas.</u>	
	<u>NAA/Cr mM</u>	<u>Cho/CR mM</u>
<u>Derecha n=6</u>	<u>-0.14</u>	<u>-0.20</u>
<u>Izquierda n=7</u>	<u>0.19</u>	<u>0.26</u>

Este resultado arrojó una disminución del índice NAA/Cr en un 14-20% en el lado ipsilateral al área epileptogénica. Así como incremento en un 20-26 % del índice Cho/Cr en ese mismo lado.

Figura 18 A Imagen de Espectroscopia por RMN en paciente con ELT izquierda. Nótese la disminución significativa del pico espectral correspondiente al NAA que se tradujo en una disminución significativa de la relación NAA/Cr ipsilateral al área epileptogénica (izquierda). Obsérvese además el incremento del pico espectral para la Cho que se tradujo en un incremento significativo de la relación Cho/ Cr contralateral al área epileptogénica. Se muestra región de interés analizada (hipocampo).

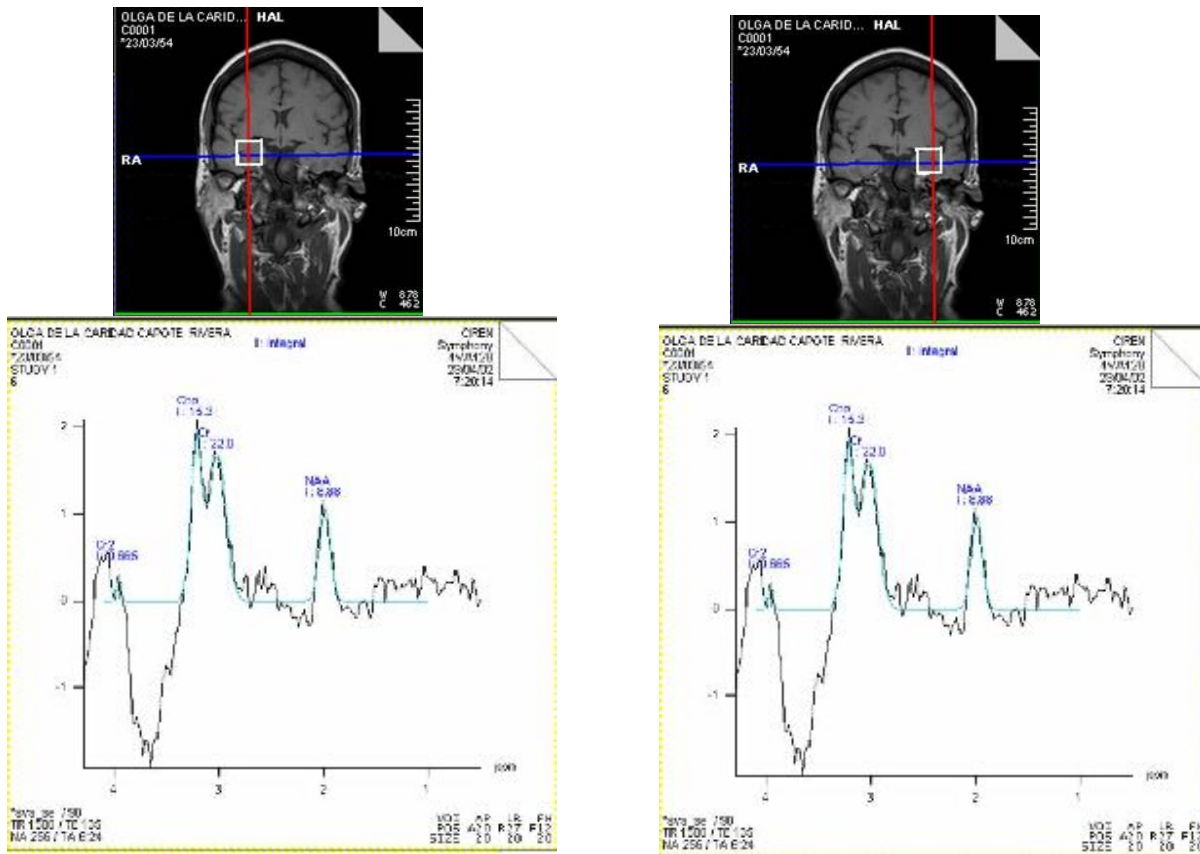


Tabla 18. Muestra el % de predicción de la ERM para la lateralización de la zona epileptogénica, se tomó como criterio de verdad los resultados V EEG.

Observado V-EEG	Predicho por el Modelo ERM			
	Derecho	Izquierdo	Total	% Correcto
Derecho n=6	6	0	6	100
Izquierdo n= 7	1	6	7	85.7
	7	6	13	92.3

2.3 Concordancia en la lateralización aportada por el Video-EEG y la obtenida por estudios de SPECT cerebral interictal ERM en pacientes sometidos a Lobectomía Temporal.

Como se demuestra la Tabla 18 en 6 pacientes las 3 pruebas SPECT, EEG ictal y ERM Cho-Cr coincidieron en la lateralización con la resección realizada. En un paciente el SPECT y EEG ictal mostraron coincidencia en tanto la ERM no logró lateralizar la zona epileptogénica. En el paciente restante la ERM no logró lateralizar, y el SPECT demostró hipoperfusión contralateral al lado de la zona epileptogénica confirmada por los resultados de la cirugía.

2.3 Relación entre los resultados de lateralización aportados por las técnicas V-EEG, SPECT cerebral y, ERM y el lado de la resección quirúrgica en pacientes sometidos exitosa lobectomía temporal

Tabla 19. Muestra los resultados de lateralización aportado por los estudios funcionales y el hemisferio donde se realizó la resección quirúrgica en pacientes sometidos exitosa lobectomía Temporal n=8 x 2 (18)= 47.46 p=0.0001

Lado de la Resección	EEG ictal			SPECT interictal			ERM (Cho/-Cr, NAA/Cr)		
	D	I	B	D	I	NL	D	I	NL
Derecha	4			4			4		
Izquierda	4			1	3			3	1

D: Derecho

I: Izquierdo

L No lateralizadora

V-EEG

El EEG ictal tuvo un a concordancia 100 % con la lateralización de la zona epileptogénica $\chi^2 (1) = 8$, p=0.004 en tanto las anomalías interictales se presentaron bilateralmente en el 75 % de los pacientes sin evidencias de dependencia con la lateralización $\chi^2 (2) = 2$, p=0.36.

SPECT cerebral interictal

La evaluación visual del SPECT interictal evidenció hipoperfusión ipsilateral a la zona de inicio ictal definida por V-EEG en el 87,4% de los pacientes $\chi^2 (1)=4.8$ p=0.028.

ERM

Las relaciones metabólicas Cho/Cr y NAA/Cr lograron lateralizar correctamente la zona epileptogénica en el 75% de los pacientes tomando como criterio de verdad los resultados de la cirugía...Los resultados

de la ERM expresados por la relación Cho/Cr evidenciaron un incremento significativo del mismo en el hipocampo ipsilateral a la zona epileptogénica así como disminución del índice NAA/Cr $\chi^2 (2)=8$ $p<0.018$.

En este estudio que considera como lateralización correcta el sitio seleccionado para la resección en pacientes libre de crisis con un seguimiento postoperatorio mínimo de un año encontramos que el VEEG ictal mostró el mayor porcentaje de lateralización correcta (100 %), seguido por el SPECT y las relaciones metabólicas Cho/Cr y NAA/Cr aportadas por la ERM.

Cuando se analiza la relación entre la lateralización aportada por el VEEG ictal, y el SPECT se encuentra una asociación estadísticamente significativa $\chi^2 (1)=4.8$ $p<0.02$ al igual que con la ERM $\chi^2 (2)=8$ $p=0.01$. En tanto las asociaciones de la ERM y el SPECT evidenciaron una significación $p<0.05$ $\chi^2 (2)=5.8$ $p<0.05$ (Fig. 19 A, B, C)

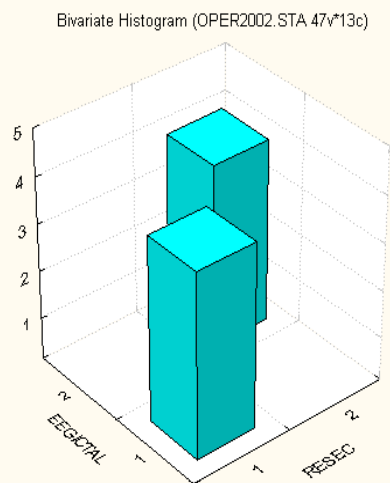


Fig 19 A . Relación V-EEG vs resección.
 $X^2(1) = 8$ $p < 0.004$

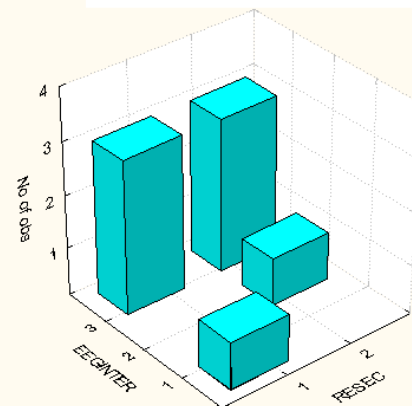


Fig 19 B. Relación EEG interictal vs resección
 $x^2(2) = 2$ $p = 0.36$.

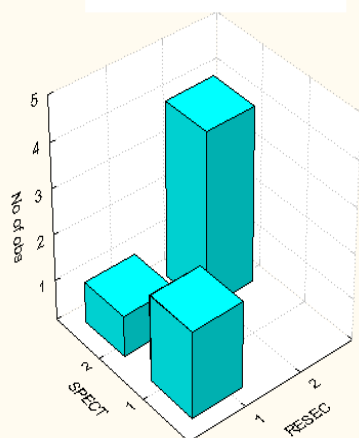


Fig. 19 C. Relación SPECT interictal vs resección
 $p < 0.028$

Bivariate Histogram (OPER2002.STA 47v*13c)

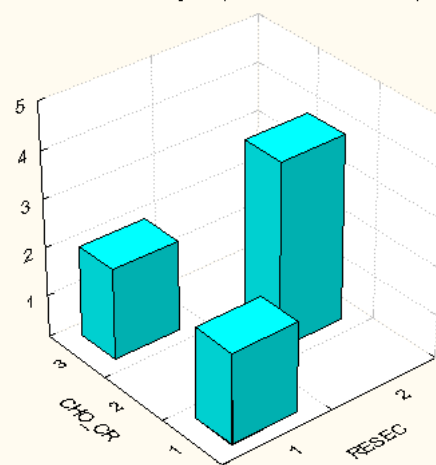


Fig 19 D. Relación ERM vs resección $X^2(2) = 8$ $X^2(1) = 4.8$
 $p < 0.018$

Figura 19. Relación entre la lateralización aportada por las técnicas V-EEG ictal (A), interictal (B), SPECT interictal (C) y ERM (D) con la lateralidad de la resección quirúrgica. Histogramas bivariados Eje x: lado de Resección Y: Técnicas 1: Izquierdo 2: Derecho 3: Bilateral

3.1 Estudio inmunológico realizado a pacientes con crisis parciales complejas refractarias a tratamiento médico agrupados atendiendo a la localización del inicio electro gráfico ictal.

Nuestros resultados muestran alteraciones en parámetros inmunológicos celulares referidas fundamentalmente a un aumento estadísticamente significativo de los linfocitos CD8+ ($p < 0.01$) (Fig.20A), y una disminución del índice CD4/CD8 ($p < 0.01$) (Fig.20 B), dado fundamentalmente por el decremento de las células CD8+. Se observaron valores aumentados en los marcadores de activación CD25 y HLA-DR (Fig. 20C). La comparación del porcentaje de células CD8+ atendiendo a la localización del foco epileptogénico mostró que el incremento estadísticamente significativo ($p < 0.001$) esta limitado a los grupos de pacientes con localización temporal Fig. 21, mientras que no se observaron diferencias entre el grupo control y los pacientes categorizados como no temporales y psicógenos. El marcador CD25 mostró valores por encima del grupo control en todos los casos de pacientes con localización del foco temporal, no así en los casos donde la localización del foco epileptogénico era extratemporal ni en el grupo clasificado como psicógeno. El marcador HLA-DR fue normal en 2 pacientes temporales, en 2 extratemporales y en el grupo psicógeno, el resto de los pacientes mostraron valores aumentados para esta población celular. No se encontraron alteraciones en los niveles de las inmunoglobulinas estudiadas.

En general se encontraron alteraciones en la inmunidad celular referidas fundamentalmente al aumento significativo de las células CD8 + ($p < 0.01$), una disminución del índice CD4/CD8 ($P < 0.05$) y un aumento de los marcadores CD25 y HLA-DR.

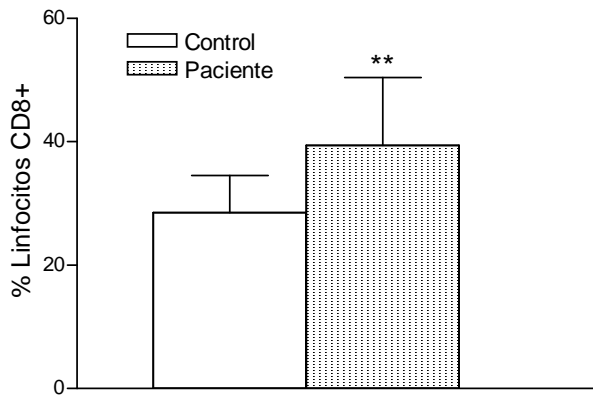


Figura 20 A. Comparación del porcentaje de linfocitos CD8+ entre un grupo de pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento médico (n=26) y un grupo de sujetos control (n=30). El análisis estadístico se realizó por medio de una prueba de t-Student's (**p<0.01).

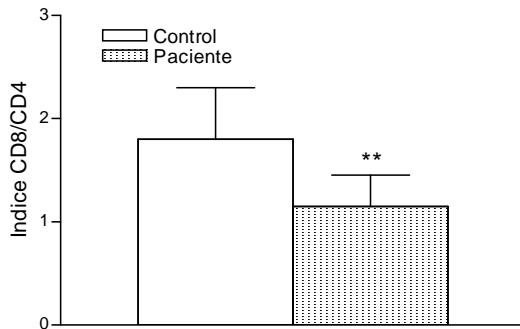


Figura 20B. Comparación del índice CD4/CD8 entre un grupo de pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento médico (n=26) y un grupo de sujetos control (n=30). El análisis estadístico se realizó por medio de una prueba de t-Student's (**p<0.01).

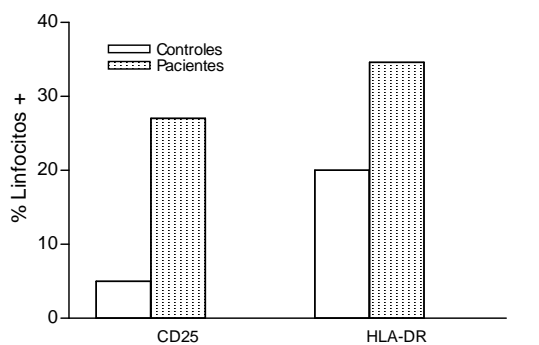


Figura 20C. Porcentaje de linfocitos CD25 y HLA-DR positivos de pacientes epilépticos (n=26) y grupo control (n=30). Los resultados representan el valor medio \pm la desviación estándar

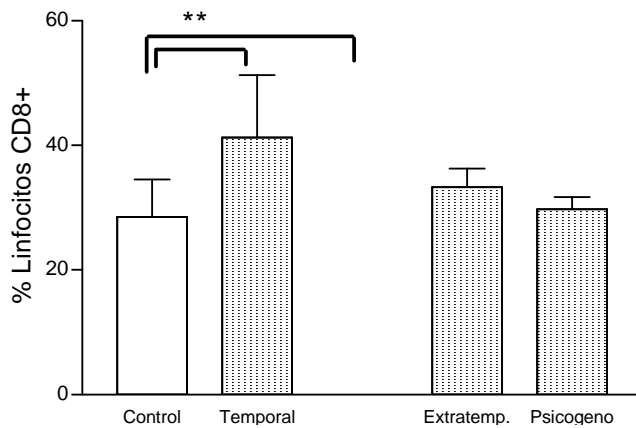


Figura 21. Comparación entre el porcentaje de linfocitos CD8+ de pacientes epilépticos agrupados atendiendo a la localización del foco epiléptico en: temporal (n=16), no temporal (n=10), psicógeno (n=4) y un grupo control (n=15). El análisis estadístico se realizó por medio de la prueba de t-Student's (**p<0.01).

El estudio inmunológico evolutivo de los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico mostró un aumento de la síntesis de IgG intratecal (p<0.05) en el primer mes de evolución del tratamiento, de igual forma se observa una tendencia a la normalización de los porcentajes de células CD25+ y DR+ en tanto se normalizan los valores de linfocitos CD8+ al año de evolución del tratamiento quirúrgico (Fig. 22 A, B, C).

3.2 Cuantificación de aminoácidos (a.a) en el tejido resecado de pacientes epilépticos sometidos a Lobectomía Temporal

La cuantificación de los niveles de los aminoácidos en el tejido de los pacientes comparado con el control fallecido evidencia una tendencia al incremento en más del doble para las concentraciones tisulares de glutamato en todos los pacientes en relación con la media del grupo control (Fig.23). Para los a.a Alanina, Aspartato, glutamina y también se constata una tendencia incremental en tanto las concentraciones de GABA no mostraron diferencias con el tejido control.

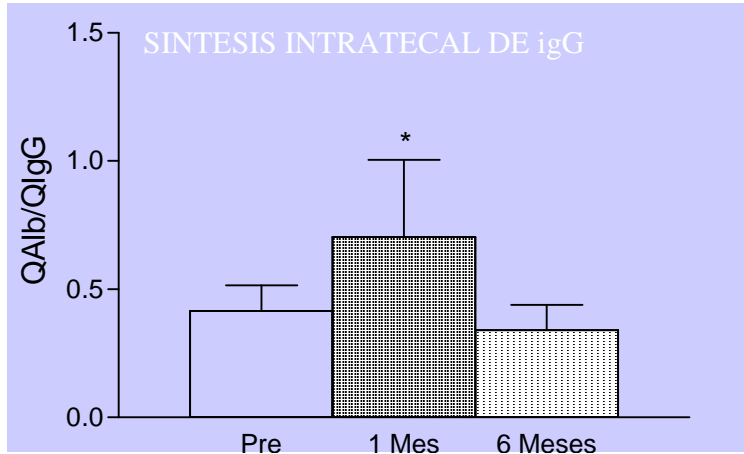


Figura 22 A. Perfil evolutivo de la síntesis intratecal de IgG. Se muestra la relación Alb/IgG. Notese el incremento significativo de la síntesis intratecal de IgG al mes de evolución postquirúrgica y su disminución por debajo del nivel preoperatorio a los 6 meses de la cirugía. $P < 0.005$

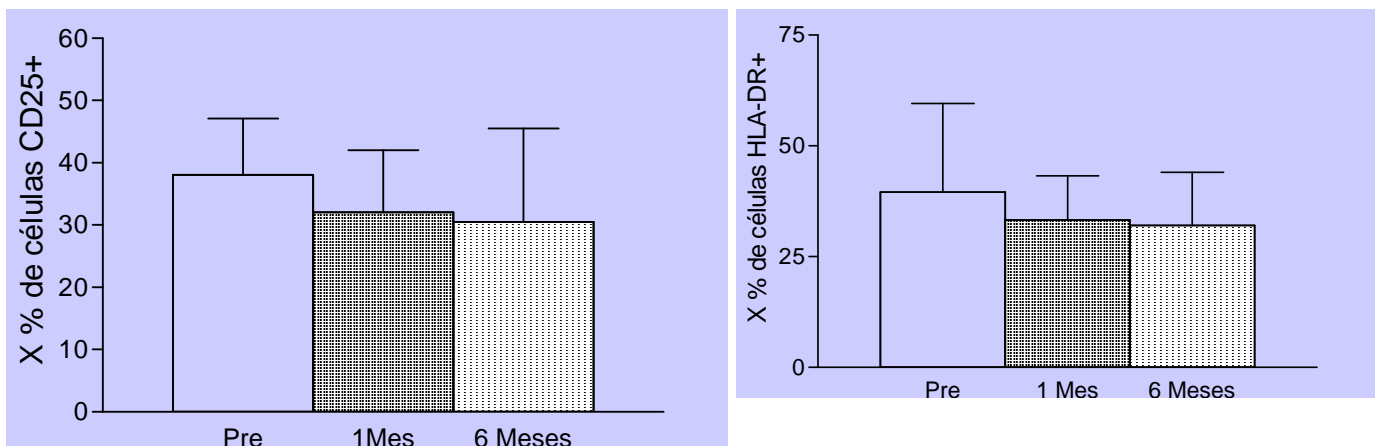


Figura 22 B, C. Perfil evolutivo de las alteraciones en la inmunidad celular en pacientes con ELT sometidos a cirugía. Se muestra el % de células CD25 (A) y HLADR (B) en LCR . Nótese la tendencia a disminuir durante los primeros 6 meses de evolución postquirúrgica.

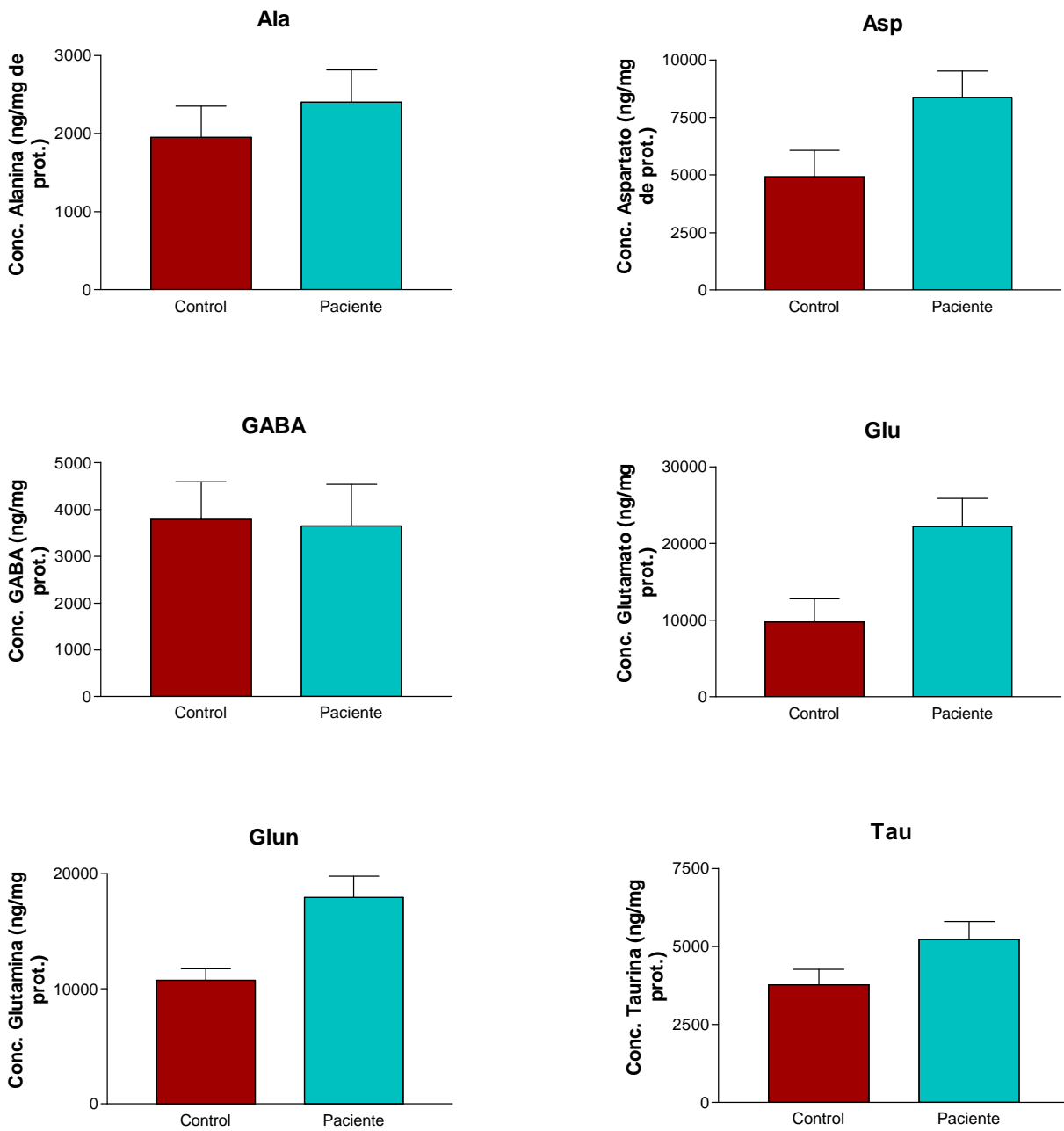


Figura 23. Cuantificación de los niveles de aminoácidos de tejido cerebral procedente de lobectomias temporales en pacientes con epilepsia farmacoresistente n=8 y tejido control de pacientes fallecidos por causas no neurológicas n= . El análisis estadístico se realizó por la prueba t de student,

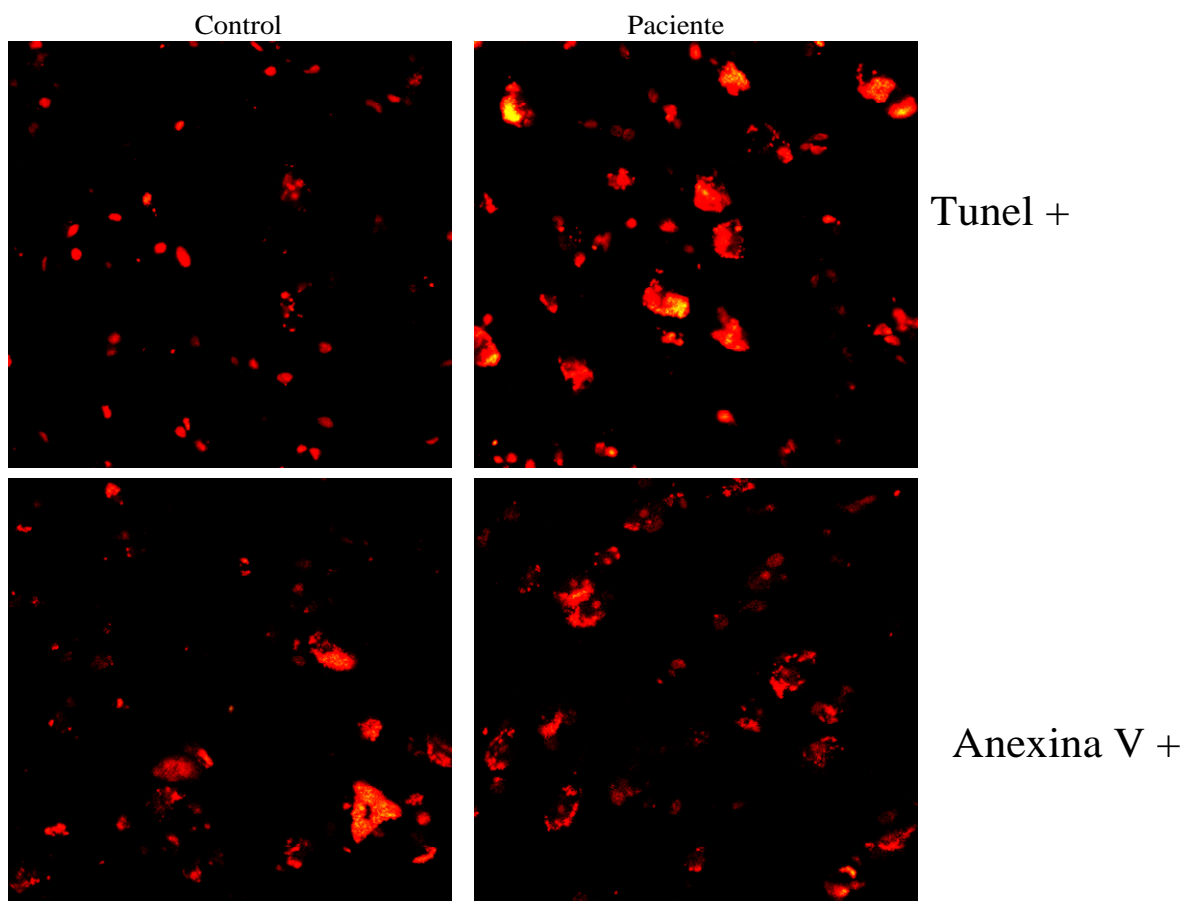
3.3 Evaluación de mecanismos de muerte neuronal en el tejido resecaado de los pacientes con ELT.

Los estudios de Inmuhistoquímica (IHQ) evidenciaron marcadores de muerte neuronal en el tejido resecaado de los pacientes con ELT. Se observaron numerosas células tunel positivas en secciones seriadas del tejido resecaado, en tanto el número de células anexin V positivas no fue significativo (Fig. 24). Se apreció de igual forma una disminución de las células Neon + (marcador neuronal nuclear) y enolasa + (marcador neuronal citoplasmático), así como las tratadas con doble marcaje enolasa/GABA y enolasa/GAD65/67. (Fig. 25 A, B).

En general se constató un mayor número de células tunel + que Anexina + de lo que se infiere que en los mecanismos de muerte neuronal que acontecen en los pacientes con ELT están involucrados fenómenos necróticos y apoptóticos predominando los primeros.

Los estudios de Inmuhistoquímica (IHQ) realizados, avalan que tanto la cascada clásica de apoptosis como mecanismos necróticos están involucrados en la pérdida neuronal asociada a la ELT.

Figura 24. Evaluación inmunohistoquímica con el anticuerpo tunel (marcador de muerte neuronal apoptótica y necrótica) y anexina V (marcador de muerte pr apoptosis). Se muestra una lámina proveniente de un caso control (C sujeto fallecido por causas no neurológicas) y un paciente con epilepsia del lóbulo temporal sometido a cirugía (P). Las láminas fueron evaluadas en un microscopio (Confocal (Zeiss Axiovert 100M). Note el mayor número de células marcadas con túnel en relación a las marcadas con Anexina V



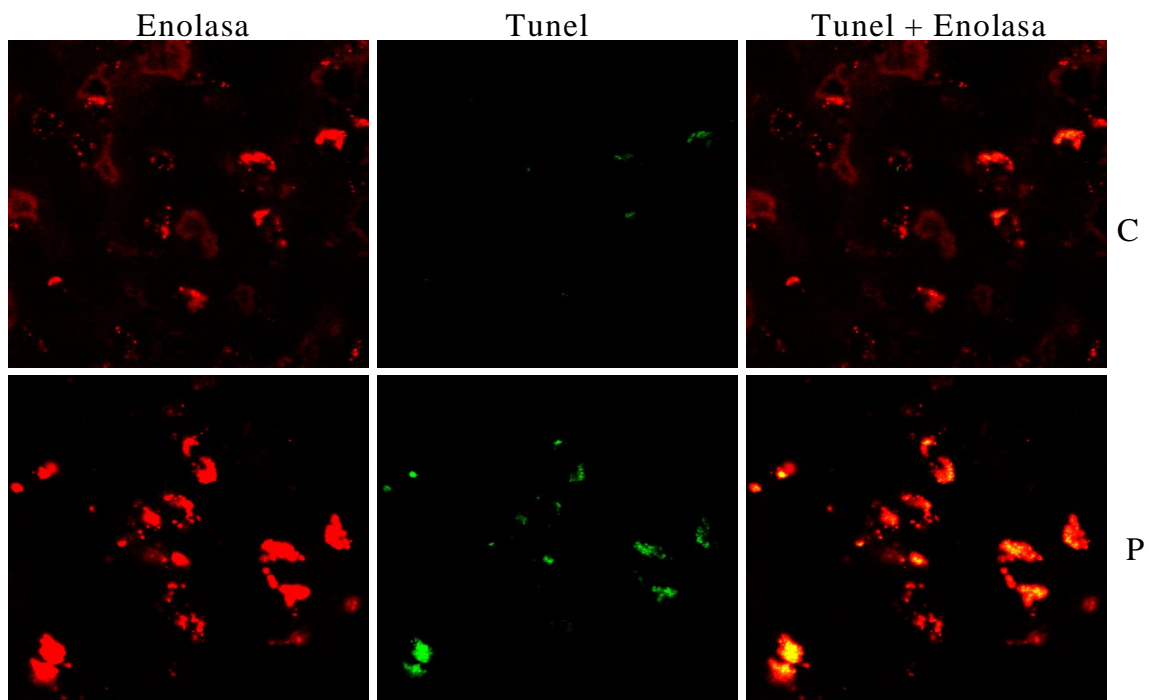


Figura 25A Evaluacion inmunohistoquimica (doble marcaje) con el anticuerpo anti enolasa +(marcador neuronal) y túnel (marcador de muerte por apoptosis y necrosis). Se muestra una lámina proveniente de un caso control (C, paciente fallecido por causas no neurológicas) y un paciente con epilepsia del lóbulo temporal sometido a cirugía (P). Las laminas fueron evaluadas en un microscopio (Confocal (Zeiss Axiovert 100M))

DISCUSIÓN

CONTRIBUCIÓN DEL EEG ICTAL DE SUPERFICIE OBTENIDO MEDIANTE MONITOREO PROLONGADO VIDEO-EEG EN PACIENTES CON CRISIS PARCIALES REFRACTARIAS A TRATAMIENTO MEDICO DE PRESUMIBLE LOCALIZACIÓN TEMPORAL.

El objetivo de la técnica V-EEG consiste básicamente en la clasificación de las crisis y en la lateralización y localización del área epileptogénica, en nuestro trabajo ambos roles se pusieron de manifiesto a pesar de que a priori nuestro objetivo primordial era el segundo. El monitoreo V-EEG evidenció, que de los pacientes evaluados, considerados como epilépticos durante un promedio de 20 años, en los cuales se planteaba refractariedad a la medicación antiepiléptica y se presumía un origen temporal para las crisis, el 12.1 % presentaba crisis psicógenas definidas como eventos que alteran o parecen alterar la función neurológica y en su apariencia mimetizan epilepsia. Se plantea que entre el 15-20% de los pacientes referidos por crisis refractarias presentan este tipo de evento y que en el 25 % de los casos puede coexistir con crisis epiléptica (184). Conocido es el hecho de que los eventos categorizados como pseudocrisis o crisis psicógenas resultan difíciles de diagnosticar basado solo en criterios clínicos, es así que el V-EEG ofrece una oportunidad única al permitir la correlación electroclínica, se estima que la utilización del V-EEG continuo permite diagnosticar crisis no epilépticas entre el 10-56 % de los pacientes (185). Debido a las dificultades diagnosticas de esta entidad, los pacientes con crisis no epilépticas resultan con frecuencia mal diagnosticados y por consiguiente sometidos a terapias antiepilépticas inefectivas y en ocasiones se llega a considerar el tratamiento quirúrgico (186)

Para registrar el número de crisis epilépticas, que permitieran la definición de la zona de inicio ictal, en un tiempo mínimo de 7 días, se redujo la medicación antiepiléptica en el 85 % de los pacientes. Se requirió una media de 2.3 ± 1.5 días y 4.7 ± 2.7 días para registrar la primera y tercera crisis respectivamente. Estos resultados no difieren significativamente de los reportados por otros autores. Todorov en un estudio de 71 pacientes plantea el requerimiento de 2.9-3.7 días para registrar una crisis y de 4 -5.5 días para la tercera (187). En tanto, Swick y cols muestran que necesitan 4.4 y 7.4 días para el registro de la 1ra y 3ra crisis respectivamente, (188). Rak y cols reportan en su estudio la necesidad de 5.5 días para localizar la zona de inicio ictal utilizando registros no invasivos, utilizando un régimen de retirada de DAEs combinado con privación de sueño (189) Mas recientemente Der-Jen, en 89 pacientes

reporta un requerimiento de 3.3 días para registrar la primera crisis parcial compleja en pacientes con ELT y 6.4 días para completar las sesiones de monitoreo .

Topografía y distribución del patrón EEGgráfico en la zona de inicio ictal definida mediante V-EEG de superficie en pacientes con crisis parciales refractarias a tratamiento medico de presumible localización temporal.

Aún en la actualidad la demostración electrográfica del inicio ictal constituye el método más lógico para verificar la localización aproximada de la zona epileptogénica (78; 87; 190). Sin embargo, aunque las características espaciotemporales del EEG durante las crisis parciales complejas han sido descritas por algunos investigadores (191) (192) existen muy pocos intentos en la literatura por categorizar los patrones ictales (62; 193).

El inicio de las crisis epilépticas se acompaña de una gran variedad de patrones y frecuencias, lo cual se asocia a las poblaciones neuronales que generan las descargas ictales. Asimismo, se plantea que reflejan la anatomía intrínseca y las conexiones de las redes neurales de una región cerebral específica, sugiriendo incluso que la morfología del EEG intracraneal ictal posee valor localizador (178). A pesar de ello, aún, con la utilización de las modalidades invasivas la existencia de patrones específicos o característicos de la actividad eléctrica al inicio ictal o la zona epileptogénica asociados a topografías o patologías diferentes permanece sin dilucidarse. Esta información resulta importante tanto para la selección de pacientes para cirugía como para la comprensión de la fisiopatología de los síndromes epilépticos lóbulares.

La evaluación visual del EEG ictal obtenido mediante Monitoreo V-EEG con electrodos extracraneales en este trabajo, permitió identificar crisis con origen temporal mesial (T1-2, Cg1-2, F7-F8) en el 21.05 %, temporal lateral en igual proporción (T3-4, T5-6) y con inicial ictal simultaneo mesial y lateral en el 57.9 %. En el caso de lo no temporales el 50 % presentaban crisis que involucraban electrodos frontocentrotemporales de un hemisferio. Reportes de resultados utilizando electrodos intracraneales muestran que las descargas localizadas en el hipocampo no producen actividad en registros de superficie, y se plantea que la descarga ictal observada en los registros de superficie no reflejan la actividad cortical al inicio de la crisis, sino, que representan la propagación de esta descarga

ictal (22). Extrapolando estos hallazgos, podríamos inferir que la descarga que estamos registrando en los electrodos temporales extracraneales (de superficie) reflejó la propagación de la descarga hipocampal a la neocorteza temporal lateral.

Se reconocieron en nuestra muestra 3 tipos de patrones en las crisis registradas, a saber patrón rítmico (theta, alfa y delta), actividad rápida paroxística y actividad epileptiforme repetitiva, los cuales no fueron mutuamente excluyentes. La evaluación del patrón ictal arrojó la existencia de variabilidad intercrisis/paciente en el 40.8 % de los pacientes evaluados expresado en la presencia de diferentes frecuencias ictales conformando el patrón incluso en las crisis registradas en un paciente. No se encontró relación dependencia entre esta variabilidad en los diferentes grupos estudiados (temporales vs. no temporales). Consideramos en primer lugar que es importante considerar la variabilidad ictal cuando intentamos formular una hipótesis acerca de la zona epileptogénica. Hasta la fecha no conocemos de estudios que hayan evaluado este fenómeno en pacientes con crisis de diferente localización.

En este trabajo utilizando electrodos extracraneales adicionales que permiten una cobertura mayor del lóbulo temporal, encontramos una relación estadísticamente significativa entre el patrón rítmico a la frecuencia theta y las crisis originadas en el lóbulo temporal. La frecuencia al inicio ictal de las crisis no temporales fue diferente estadísticamente de las temporales, se verificaron frecuencias rápidas en la banda de frecuencia alfa en las crisis extratemporales (frontales), lo cual puede ser la expresión de las diferencias en los circuitos corticales intrínsecos como ha sido planteado por otros autores (95;194). Se sugiere de estudios previos que la frecuencia y la extensión espacial del inicio ictal electrográfico se relacionan con las conexiones anatómicas, mientras que el sustrato patológico determina la morfología del mismo, lo cual es predictivo de la evolución posquirúrgica y se plantea la existencia de una interacción compleja entre la localización anatómica y el sustrato patológico que determina la descarga eléctrica ictal, (195; 191)

Estudios previos encuentran una asociación entre la actividad epileptiforme repetitiva y la esclerosis mesial del lóbulo temporal (54;192). En nuestro estudio los cinco pacientes con descargas repetitivas precediendo el patrón rítmico a la frecuencia theta y delta presentaron evidencias esclerosis mesial temporal evidenciada por RMN. Este patrón se asocia además a buen pronóstico posquirúrgico (191). En registros intracelulares, realizados en las células granulares del giro dentado in vitro, obtenido de

lobectomías temporales anteriores en pacientes con esclerosis mesial y descargas repetitivas, se demuestra que este patrón correlaciona más con la pérdida de la inhibición, que con el aumento como se ha observado en las crisis de ausencia (196). La noción de que la actividad rápida paroxística representa un reflejo de la proximidad de la zona epileptogénica a los electrodos de registro (191;197) se acepta generalmente, pero no ha sido probada.

En nuestro estudio se observó actividad rápida paroxística en las crisis no temporales específicamente con localización frontal, lo cual resulta congruente con los resultados de Folvay y cols que reportan este tipo de patrón en las crisis originadas en el aspecto inferior del área sensorimotora suplementaria y en el giro cingulado, en esta situación los electrodos extracraneales más cercanos se encuentran a una distancia considerable del generador (190). Este tipo de actividad no se observó en ninguna crisis originada en la región temporal por lo que consideramos que este patrón se generó durante la activación ictal neocortical y su presencia no depende primariamente de la proximidad del electrodo de registro al generador epiléptico. La presencia de este patrón, mas bien, pudiera ser la expresión de la propagación de la actividad de la zona epileptogénica a las áreas de registro de los electrodos involucrados en el inicio ictal y en alguna medida podría estar influenciada por el sustrato patológico.

Gloor y cols plantean que los electrodos que registran descargas ictales a frecuencias rápidas, se encuentran más cercanos a la zona de inicio ictal que aquellos que registran frecuencias lentas durante el inicio ictal (78). Estudios más recientes indican que la actividad rápida ictal de bajo voltaje se asocia con buena evolución posquirúrgica, (198), de forma similar otros autores han apuntado a que las frecuencias lentas sugieren un patrón ictal propagado (44). Sin embargo, se demuestra que esto en si mismo no es predictivo de mala evolución posquirúrgica.

Papel de los cambios conductuales evidenciados por la técnica V-EEG en la identificación de las crisis del lóbulo temporal.

La diferenciación entre la epilepsia del lóbulo temporal y la extratemporal es importante para optimizar la selección de pacientes para cirugía, aquellos con ELT resultan excelentes candidatos quirúrgicos, se reporta que entre el 67 y el 90 % de los casos alcanzan la condición de libre de crisis (199). En contraste la epilepsia extratemporal, requiere con mayor frecuencia registros invasivos para identificar la zona

epileptogénica y delinear la corteza elocuente, además los resultados de la cirugía son peores que para los temporales (56).

La sintomatología de las crisis en las epilepsias focales depende de la localización de la zona epileptogénica y del patrón con el cual la actividad se propaga, por tanto la semiología crítica inicial ofrece información que resulta de incuestionable valor para identificar la zona de inicio ictal (200). La identificación de cambios conductuales resulta de utilidad práctica para diferenciar las crisis del lóbulo temporal de las frontales y así reducir la necesidad de monitoreo invasivo. Sin embargo, existen características clínicas que pueden observarse tanto en las crisis del lóbulo temporal como en las frontales, son estas, arresto de actividad, parpadeo, automatismos gestuales, oroalimentarios, manifestaciones de miedo y autonómicas (67; 73; 201). La aparición secuencial de estas manifestaciones varía de acuerdo al tipo de crisis, de esta forma el arresto de actividad y los automatismos oroalimentarios se ven raramente durante el inicio de las crisis frontales y si aparecen como manifestación inicial en las del lóbulo temporal (202; 203)

En nuestro estudio la presencia de crisis parciales complejas y la ausencia de crisis especiales (atónicas, hipermotoras, hipotónicas) en el 100% de los pacientes clasificados como temporales resultaron los signos clínicos con significación estadística para diferenciar crisis temporales de las no temporales.

La presencia de aura en nuestro estudio no mostró diferencias significativas entre los grupos, hallazgo que resulta interesante habida cuenta que este signo constituye una característica semiológica de las crisis del lóbulo temporal. En nuestra muestra existió un reporte bajo de aura (33.3 %), se plantea que muchos pacientes no pueden recordar estos eventos, y que la posibilidad de reportar las auras epilépticas, declina con la severidad de las crisis (202). Otros estudios encuentran o que la frecuencia del aura en las crisis frontales oscila de 18- 60% (73), la dependencia de la incidencia de auras en el lóbulo frontal del sitio de origen dentro del mismo lóbulo pudiera explicar las diferencias en los hallazgos encontrados entre los estudios. Aunque algunos tipos de auras como las epigástricas se consideran más específicos de la ELT y se consideran con alto valor localizador, pueden encontrarse también en las crisis frontales y en otros estudios es cuestionada (204). La desviación de la cabeza, en tanto, resulta un signo de controversial valor localizador en la literatura no mostró diferencias significativas en los grupos de nuestro trabajo.

Finalmente valdría apuntar, que el valor de la semiología clínica reportado en la literatura referente a esta temática, se deriva de las observaciones realizadas en pacientes con crisis fármaco resistente o intratables temporales o frontales, no se conoce si estas consideraciones pueden aplicarse a pacientes con epilepsia no intratable. Sin embargo, no existen evidencias de que el valor lateralizador o localizador de la semiología clínica en la epilepsia tratable difiera de la de los intratables, es en estos últimos donde el diagnóstico necesita reevaluarse y, donde las opciones terapéuticas incluyen la cirugía de la epilepsia

Relación entre las variables ocurrencia de crisis durante el monitoreo en pacientes con crisis epilépticas de localización temporal y no temporal.

Las interacciones sueño-epilepsia parecen diferir de acuerdo con el sitio de origen de las crisis y los síndromes epilépticos, se conoce además que el sueño activa las crisis en algunas epilepsias idiopáticas y genéticas a saber la epilepsia rolandica benigna de la infancia y la epilepsia nocturna del lóbulo frontal autosómica dominante (205;206). Sin embargo, en las epilepsias focales criptogénicas y sintomáticas esta relación no se ha caracterizado totalmente. En nuestra muestra se encontraron diferencias entre las crisis con origen temporal y no temporal en cuanto la frecuencia de iniciación de las crisis durante el sueño. Resulta significativo el hecho de que en los no temporales de la proporción de crisis por días de monitoreo, existió un número mayor de ellas con inicio durante el sueño que en los temporales. Estos resultados sugieren que los cambios en la excitabilidad neuronal y el efecto activador y sincronizante asociado con el sueño varían en relación con la topografía. Recientemente se demostró que las crisis del lóbulo frontal ocurren mayoritariamente durante el sueño, las temporales exhiben una frecuencia intermedia y las occipitales y parietales raramente se inician durante el sueño (207). Estudios electrofisiológicos y de neuroimágenes funcionales apoyan esta hipótesis al mostrar mediante PET disminución del flujo sanguíneo cerebral regional, producto del incremento de la sincronía neuronal en el tálamo, corteza prefrontal, y neocorteza temporal durante el sueño NREM, en tanto, se reportan cambios muy ligeros en las cortezas primarias, visual, auditiva y somatosensorial (208).

Aunque resultó significativo el predominio de crisis con inicio durante el sueño en los no temporales cuando se compararon con los pacientes con crisis temporales; con nuestra metodología se estimó que el 70 % de los pacientes con crisis del lóbulo temporal presentaron eventos ictales que se originaron

durante el sueño, lo cual contradice el planteamiento de algunos autores de la poca utilidad clínica del V-EEG continuo para pacientes con sospecha de ELT (195).

La metodología empleada en nuestro estudio presentó ventajas con relación a estudios similares dadas principalmente por la posibilidad de obtener registros V-EEG continuos con detección automática de crisis, lo cual permitió el conteo exacto de las crisis., segundo se tuvo la posibilidad de clasificar los pacientes según el inicio ictal utilizando datos de EEG visual y cuantitativo, información clínica y neuroimagenológica. No obstante, no debemos subestimar la influencia de otros factores que no estuvieron controlados en el estudio y que pudieran influir en los resultados como son la refractividad de las crisis en los pacientes evaluados, la influencia de las drogas antiepilépticas (DAE) en la frecuencia y distribución de las crisis durante el ciclo sueño-vigilia.

La ocurrencia de crisis en cluster en las Unidades de Telemetría Video-EEG resulta un hecho común (209). Poco se conoce sobre los factores de riesgo que llevan a este fenómeno y el efecto del mismo en la localización de la zona epileptogénica. En nuestro estudio en el 33.3% de los pacientes sucedieron crisis agrupadas en cluster, resultando significativamente superior en los categorizados como no temporales. En solo tres pacientes con localización temporal se presentaron crisis agrupadas en clusters durante el monitoreo V-EEG.

Análisis espectral del patrón ictal en pacientes con crisis temporales con vistas a la determinación de crisis temporales con topografía mesial.

Los estudios reportados en la literatura relacionados con el patrón ictal carecen en la mayoría de la realización de análisis cuantitativo del mismo por las dificultades técnicas que impone el tratamiento de esta actividad (53). En nuestro trabajo se abordó el análisis espectral de la actividad ictal utilizando el Análisis Espectral Compactado (del inglés CSA) y se estimaron los generadores de la misma con el empleo de soluciones inversas distribuidas.

Se han descrito diferentes cambios espectrales del EEG en pacientes con crisis parciales compleja (191). El patrón más frecuente se caracteriza por atenuación global de la actividad de base, sin valor topográfico, seguido de la aparición de frecuencias rítmicas que contienen información localizadora (210). Analizando estos patrones rítmicos lateralizadores (71) encuentran una alta correlación entre el patrón ictal a 5Hz o a

frecuencias mas rápidas en la localización esfenoidal y/o temporal y la presencia del inicio ictal temporomesial ipsilateral, a pesar de resultar este patrón bien específico, desafortunadamente posee una sensibilidad de 40-50%. Este último hallazgo fue confirmado por un estudio de diferenciación frecuencial de los patrones ictales en crisis temporales laterales vs. mesiales, que encuentra que las primeras se caracterizaban por un patrón frecuencia típica de 2-5 Hz (211). Las crisis con inicio en la región temporal lateral, tienen una fuerte tendencia a invadir el hipocampo y por tanto no resulta fácil su diferenciación de las crisis con origen temporal mesial sin la utilización de EEG con electrodos profundos (201), (78)). El análisis topográfico de la frecuencia dominante ictal en nuestro estudio clasificó el 52.7 % de las crisis en temporal mesial y el resto no fue categorizado como tal. La realización del CSA nos permitió identificar dos frecuencia ictales predominante en el patrón ictal 5.56 ± 1.31 Hz en el caso de los pacientes clasificados como temporomesiales y 6.38 ± 2.41 Hz en los temporales no mesiales. El mapeo topográfico de las mismas identificó mayor número de pacientes con ETM que la inspección visual solamente, lográndose predecir tomando como referencia los resultados de la RMN, la existencia de ETM en el 78.94 %. Por su parte el análisis visual Standard logró una predicción de 47.34 %.

La combinación del análisis visual del patrón con el análisis espectral utilizando CSA (del inglés) resultó superior al uso univariado de la información aportada por cada uno de ellos. Esta metodología que contempló las frecuencias ictales predominantes del patrón observado, así como la topografía de las mismas permitió localizar el inicio ictal en el aspecto mesial de lóbulo temporal en mas del 50% de los pacientes lo cual no difiere significativamente de la presencia de esclerosis mesial evidenciada por la RMN. Esta técnica imagenológica resulta de gran utilidad para documentar la esclerosis mesial tanto con propósitos investigativos como clínicos. La atrofia hipocampal ha mostrado correlación con la presencia de esclerosis mesial, el grado de perdida celular hipocampal y el control de las crisis postoperatorio (212-214).

En nuestro estudio se evidenció que la información localizadora aportada por el análisis espectral del patrón electrográfico ictal incrementa la detección de inicio ictal temporal mesial comparado con la metodología Standard, resultado de vital importancia en pacientes con atrofia hipocampal bilateral o con estudios imagenológicos estructurales normales.

Aunque la relación entre los cambios patológicos y el mecanismo de epileptogenicidad se desconocen. Estudios realizados por Coan y cols describen la correlación entre la distribución topográfica de la pérdida celular y el sitio de epileptogénesis en pacientes con esclerosis temporal mesial (215). Otros investigadores han llegado incluso a postular que la atrofia hipocampal posee un significado dual, como zona epileptogénica y como lesional estructural en pacientes con ETM (15).

La velocidad de propagación de las crisis constituye un aspecto difícil de precisar con exactitud en estudios de superficie, los resultados aportados por nuestro estudio en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal estimaron un tiempo medio de propagación del patrón inicial a regiones homologas del hemisferio contralateral de 21.9 ± 10.9 seg. y de generalización secundaria de 40.1 ± 18.1 seg. Consideramos que el termino de inicio ictal en registros extracraneales debe aplicarse al patrón observado en los primeros 10 seg. del inicio ictal electrográfico ya que en la mayoría de las crisis el patrón ictal inicial se propaga en este periodo de tiempo. Se reportan casos disímiles de evolución posquirúrgica en pacientes con ELT cuando no se han utilizado de forma estricta estos criterios en la localización de la zona epileptogénica (33). Estudios con electrodos intracraneales en ETM muestran que el 67 % de las crisis se propagan del hipocampo a la neocorteza ipsilateral antes de propagarse a la región temporal contralateral (22).

La evolución del EEG ictal utilizando CSA nos permitió ofrecer datos adicionales en relación con el patrón EEG de superficie al inicio ictal en los pacientes con ELT, constatamos dos picos de frecuencias ictales dominantes con un tiempo medio entre una y otra de 14.8 ± 4.87 seg. Ebersole y Pacia con el objetivo de diferenciar la ETM de la neocortical clasifican los patrones del EEG ictal en tres tipos basados en la morfología, frecuencia, distribución espacial y evolución de la actividad electrográfica utilizando registros de superficie. El patrón tipo I asociado a la ETM se caracteriza por un ritmo theta rítmico 5-9 Hz el cual puede estar precedido por una descarga positiva del vertex. El patrón tipo 2 comienza por una descarga irregular pobremente sostenida a una frecuencia menor de 5 Hz y se asocia con un inicio neocortical. El tipo 3 se refiere a una descarga ictal sin lateralización definida y se observa con frecuencia en crisis de origen neocortical (211). Mas recientemente se describe que la frecuencia de la descarga al inicio ictal correlaciona inversamente con el volumen hipocampal. En ese estudio la frecuencia theta al inicio ictal se observo en el 19 % de los pacientes sin atrofia y en el 79 %

de aquellos con atrofia moderada y severa. Inversamente se encuentra descarga inicial en la frecuencia delta en el 63% de los pacientes con ausencia o ligera atrofia hipocampal y en el 13% de los que presentan atrofia marcada (160)). Se reporta además que los pacientes con ETN lesional a diferencia de la ETM presentan una actividad rítmica lateralizada de menor frecuencia con una distribución hemisférica difusa (190) En este sentido nuestros resultados constituyen una alternativa con posibilidades potenciales para la detección mediante métodos EEGráficos no invasivos de la zona epileptogénica en pacientes con ETM.

Aunque se espera que los métodos de localización de fuente ya sean utilizando dipolos o soluciones inversas distribuidas reemplacen la utilización de registros intracraneales esto no ha ocurrido debido a las dificultades para aplicar estas técnicas a la actividad epileptiforme ictal, la cual ofrece la información más confiable para la determinación del área epileptogénica. (216).

Diferentes algoritmos se han aplicado a los datos de pacientes epilépticos con el objetivo de localizar el foco de la descarga eléctrica patológica (25; 26). En contraste con el modelo de dipolos equivalentes el método de localización de fuentes distribuidas no localiza un punto activo en el cerebro más que eso asume áreas extensas activas, lo cual es el caso en la actividad epiléptica (217).

La utilización del método de localización de fuentes distribuidas (VARETA) en nuestro trabajo permitió determinar un generador de actividad epileptiforme ictal que coincidió en lateralización y localización con la zona epileptogénica en pacientes con ELT sometidos a Lobectomía Temporal exitosa.

VALOR LATERALIZADOR DE LA ZONA DE DÉFICIT FUNCIONAL DEFINIDA POR V-EEG, SPECT CEREBRAL Y ERM EN PACIENTES CON CRISIS DEL LÓBULO TEMPORAL CON AUSENCIA DE LATERALIZACION IMAGENOLÓGICA ESTRUCTURAL.

VIDEO-EEG

El EEG ictal evidenció lateralización correcta en el 100 % de los pacientes evaluados, lo cual resulta especialmente significativo habida cuenta que de los 12 pacientes que presentaban atrofia hipocámpal, 9 exhibían anomalías bilaterales. A esto se suma el hecho de que en el 75 % de los pacientes se presentaron anomalías epileptiformes interictales bilaterales, lo cual corrobora el carácter bilateral de la ELT evidenciado en nuestra muestra por los estudios imagenológicos estructurales (RMN).

Además de los electrodos del Sistema Internacional 10-20 utilizados en el registro EEGráfico de rutina, en los pacientes con presumible ELT se utiliza habitualmente la colocación de electrodos adicionales con el objetivo de aumentar el campo de detección de las descargas epileptiformes y la localización del EEG ictal (218; 219). En nuestro estudio los electrodos cigomáticos y temporales anteriores verdaderos resultaron de utilidad para la definición de la zona de inicio ictal, aunque no estudiamos la sensibilidad de los mismos, conocemos que los reportes al respecto en la literatura resultan contradictorios Ives en 1996 mostró que los electrodos esfenoideales tenían una mayor sensibilidad que los temporales anteriores verdaderos pues permitían una mejor y más temprana identificación de las crisis (220). Sin embargo, Fernández y cols no encontraron diferencias entre ambos tipo de electrodos (221). A pesar de que los pacientes con ETM y ETN pueden presentar inicio ictal simultáneo en los electrodos esfenoideales y temporales, datos de un grupo pequeño de pacientes publicados por Pacia sugieren que solo en pacientes con ETM se observa inicio ictal exclusivamente en los electrodos esfenoideales (22). La metodología de colocación de los electrodos y de evaluación de los estudios que utilizamos en este trabajo, da cuenta de la capacidad de los electrodos cigomáticos para identificar la zona epileptogénica en pacientes con ELT.

Se demostró en nuestro estudio que la mayoría de los pacientes con ETM tienen descargas epileptiforme interictales bilaterales durante el monitoreo prolongado Video-EEG, involucrando los electrodos cigomáticos, temporales anteriores verdaderos, auriculares y temporales anteriores y medios. En la

literatura consultada se reporta una incidencia de anomalías epileptiforme interictales bilaterales que oscila entre 8-42 % en pacientes con ELT (74; 86; 222). La incidencia de descargas epileptiforme interictales bilaterales observada en este trabajo fue mayor que la reportada en la literatura, lo cual refleja a nuestro juicio un incremento en la detección por la utilización de registros continuos de 24h, se empleó detección automática revisada fuera de línea por un especialista en el análisis de todo el trazado, a lo que se suma el hecho de evaluar pacientes con un tiempo de evolución de las crisis entre 11 y 30 años.

Resulta así más interesante el hecho de que en nuestra muestra a pesar de encontrarse una zona irritativa evaluada por el EEG interictal predominantemente bilateral, se logró mediante EEG ictal con electrodos extracraneales adicionales identificar de forma no invasiva la zona epileptogénica.

Manifestaciones conductuales

El periodo de tiempo entre el inicio ictal electrográfico y la aparición de las manifestaciones conductuales reportado en nuestros pacientes fue de 22.09 ± 11.9 seg. Este resultado corrobora la existencia de un periodo ictal clínicamente silente y el planteamiento de que la mayoría de las manifestaciones conductuales discernibles en pacientes con ETM se deben a la propagación de la crisis, más que a las estructuras anatómicas involucradas en el inicio ictal (73). El arresto conductual y los automatismos oroalimentarios presentados en el 100 y 66.6 % respectivamente de los pacientes de nuestra serie han sido considerados entre la semiología conductual típica de la ETM (223). Sin embargo, se reconoce que las manifestaciones clínicas ictales con valor lateralizador resultan un punto controversial. En nuestro trabajo los automatismos gestuales ipsilaterales al área epileptogénica y la desviación de la cabeza contralateral que precede la crisis TCG, resultaron los síntomas clínicos con mayor valor lateralizador.

La versión de los ojos y la desviación forzada de la cabeza que antecede a las crisis tónico clónico generalizadas predice el inicio en el hemisferio contralateral en el 89% de los casos (224; 225). En este trabajo se perfiló esta información y definimos que se puede realizar esta afirmación, cuando ocurre este síntoma antecediendo en 10.9 ± 3.99 seg. las crisis tónico clónico generalizadas (TCG).

Kotagal en un estudio con crisis de origen temporal bien comprobadas demuestra la existencia de una relación significativa entre el patrón de automatismo ipsilateral y distonía contralateral a la zona ictal electrográfica (223). Nosotros observamos automatismos ipsilaterales en el 66.6 %, en tanto, la

distonía ictal solo en dos pacientes 11.1 %. Dupont y cols. en 1999 reportaron que la postura distónica ocurre predominantemente contralateral a la región epileptogénica en la ETM, e ipsilateral en la ETN, aseverando entonces que la asociación automatismo ipsilateral y postura distónica contralateral puede ser una característica de utilidad en la diferenciación de los tipos de ELT, pues esta última asociación se vio exclusivamente en pacientes con ETM (226). La postura distónica y la versión de la cabeza son signos lateralizadores que pueden ser utilizados en conjunción con otras investigaciones en la evaluación prequirúrgica (227). Tanto las epilepsias temporales como las extratemporales pueden manifestar posturas distónicas de las extremidades y se ha propuesto que esta manifestación clínica refleja la propagación de la actividad ictal de la amígdala y el hipocampo al estriado ventral y el pálido a través del fornix y la estría terminal. La semiología ictal es una de las variables utilizadas con el objetivo de demostrar el sitio donde se originan las crisis del paciente, de hecho se ha verificado que la lateralización mejora cuando esta variable se combina con el EEG ictal de superficie (228).

En nuestra serie de pacientes con crisis temporales el 33.3 % presentaron auras el 22.2 epigástricas y el 11.1 olfatorias. Existen controversias relacionadas con la presencia de auras y la lateralidad, se reporta que el aura abdominal predomina en las epilepsias del lóbulo temporal derecho en comparación con el izquierdo (204; 223), en tanto, otros han encontrado lo contrario (73) La observación de que el aura abdominal se encuentra más comúnmente en la ETM no implica necesariamente que las estructuras mesiales sean el área sintomatogénica para las sensaciones epigástricas (223).

Nuestros resultados confirmaron la conclusión de Wieser de que un síntoma o signo clínico no es patognomónico sino que la constelación de ellos son las que apuntan a una posible topografía por lo tanto la sintomatología clínica debe utilizarse en conjunción con otros métodos de localización/lateralización (229).

SPECT cerebral interictal

El principio de aplicación del SPECT en la fase íntercrítica sigue el corolario de que en la mayoría de los trastornos funcionales existe un paralelismo fisiológico entre flujo y metabolismo cerebral. Sin embargo, la diferencia de sensibilidad obtenida en estudios realizados con PET y SPECT contradice esta afirmación, sin obviar el hecho de que ciertos aspectos técnicos pueden explicar estas discrepancias. El déficit metabólico y perfusional descrito en la fase interictal presenta correlación con el sustrato

histológico encontrado en los tejidos epileptogénicos, que incluyen de forma resumida pérdida neuronal, proliferación glial, y comprometimiento de la circulación local (122;230) de forma análoga podría esperarse un déficit metabólico en virtud de la pérdida de neuronas en el área epileptogénica. Evidencias experimentales y clínicas demuestran también alteraciones en los niveles de oxígeno tisular durante y después de las crisis, observándose una reducción transitoria de la disponibilidad de oxígeno proporcional a la demanda metabólica producto de la actividad del foco epileptogénico, al mismo tiempo se observa un aumento del flujo sanguíneo cerebral regional secundario probablemente a vaso dilatación (98;231).

La sensibilidad del SPECT para la localización del foco epileptogénico, cuando se realiza en el periodo interictal varía entre el 25 y el 86 %. Esta variación resulta bastante amplia en virtud de enormes diferencias metodológicas entre otras, tipo de detector, fármaco y técnicas de análisis utilizadas (232).

Nuestros resultados evidenciaron lateralización de la hipo perfusión cerebral interictal congruente con la zona de inicio ictal en el 83.3 % de los pacientes, constatándose extensión de la hipo perfusión en el 50 % de los casos al lóbulo frontal. Existen evidencias que demuestran que el déficit funcional puede ser muchas veces mayor en dimensión que el defecto estructural observado (37;233). Esto sugiere que además de las alteraciones anatómicas ocurre un proceso de inhibición neuronal durante la fase interictal que traduce el déficit perfusional y metabólico. Reportamos un alto grado de congruencia que supera la reportada por otros autores. Tal es el caso de Rowe en 1991 estudiando 51 pacientes con crisis parciales complejas refractarias a tratamiento medico fueron capaces de visualizar hipoperfusión en el SPECT del 39% de los 46 pacientes con foco unilateral, teniendo un valor predictivo positivo de 86%(234). Markand por su parte mostró una sensibilidad del SPECT interictal en el 58% con valor de predicción positiva de 87% (235). Dietrich y cols muestran anomalías funcionales en el periodo interictal en 21 de 23 pacientes con crisis parciales complejas utilizando iodoanfetamina, en el 71% de estos pacientes se describe una estrecha correlación con el EEG ictal (236).

SPECT cerebral ictal

En los casos en los que se realizó el SPECT ictal constatamos hiperperfusión en el aspecto mesiolateral del lóbulo temporal ipsilateral a la zona de inicio ictal definida por V-EEG en el 100% de los pacientes evaluados. Reportes de estudios ictales muestran una sensibilidad que va desde 73.4 % hasta 97%, con

valor predictivo positivo de 94% (235;237). Un factor que podría explicar la baja sensibilidad del estudio ictal en el reporte de Markand en comparación con la de otros en la literatura es el hecho de la inyección del radio fármaco en estado postictal (5-7 min. después de terminada la crisis). Por tanto una conclusión importante de ese estudio, resulta la proporcionalidad directa entre la precocidad de inyección del radiofármaco y la sensibilidad del SPECT ictal.

Nuestros resultados evidenciaron adicionalmente en los casos en que realizamos SPECT ictal, activación asimétrica de cerebelo y ganglios basales, con predominio en cerebelo contralateral a la zona de inicio ictal definida por V-EEG y en los ganglios basales ipsilaterales para un 25 % y 75 % respectivamente.

La hiperperfusión ictal en ganglios basales y tálamo ha comenzado a reportarse recientemente por algunos autores (238;239), en tanto, otros no lo han encontrado (240). Otros han estudiado los cambios en la perfusión ictal durante crisis parciales complejas (CPC) en pacientes con esclerosis hipocámpal., encontrando hiperperfusión en el lóbulo temporal, ganglios basales tálamo ventro medial y tallo cerebral. Así como hipo perfusión en las cortezas parietal y frontal de asociación, estos hallazgos sugieren que estas estructuras están involucradas en el desarrollo de las CPC y reflejan cambios dinámicos en el curso de estos eventos (239).

La hiperperfusión cerebelar en pacientes con epilepsia refractaria se asocia fundamentalmente a la presencia de actividad motora clónica (241; 238) y a crisis del lóbulo frontal (242). Con anterioridad otros autores mostraron la existencia de una correlación entre la distonía del miembro superior contralateral al foco epileptogénico y la activación por aumento del flujo sanguíneo del núcleo caudado ipsilateral foco epileptogénico como señal de lateralización (243).

Aunque la muestra de SPECT ictal que describimos es pequeña, en este punto debo significar la congruencia 100% de la lateralización aportada por este estudio con la zona de inicio ictal. En tanto para el estudio realizado en fase interictal fue de 83.3%. Duncan y cols comparando el valor del SPECT realizado en los estados interictal e ictal en 28 pacientes con ELT, en la fase interictal encuentran hipoperfusión mediante el análisis visual en el 54% de los pacientes, en tanto, en la evaluación en estado ictal al inyectar el HMPAO en diferentes momentos, durante y después de finalizada la crisis, reportan anomalías diversas que incluían tanto normalización del flujo en casos con flujo disminuido en

estado interictal, y adicionalmente acentuación del hipoflujo compatible con la fase postictal (244; 245). En estos trabajos los estudios interictales se utilizaron como patrón basal para la interpretación de los datos ictales, estos autores también reportan variabilidad del patrón observado en la fase ictal-postictal.

Existen evidencias anecdóticas de observaciones fortuitas relacionadas con la RMN funcional y el SPECT que reflejan el incremento del flujo sanguíneo cerebral regional en el lóbulo temporal epiléptico minutos antes de inicio del EEG ictal, sugiriendo que los cambios observados en la RMN funcional y en el SPECT perictal no pueden ser explicados solamente, como consecuencia de la actividad electroencefalográfica ictal sino que reflejan un cambio en la actividad neuronal que precipita transición de estado interictal al ictal. (246; 102). Los cambios en el flujo sanguíneo parecen no ser un epifenómeno asociado con la actividad neuronal como es el caso de los estudios de activación cognitivo y motor, sino que forman parte de la fisiopatología de la generación de las crisis (237).

Estudios de sensibilidad meta analítica para el uso del SPECT en la localización de la zona epileptogénica realizados en pacientes con crisis del lóbulo temporal, han reportado valores de 0.44 para el SPECT interictal, 0.75 para el postictal y 0.97 para el ictal (17; 209; 247). Igualmente se describe una frecuencia de falsos positivos (relacionados con la evaluación diagnóstica) de 7.4% para el SPECT interictal, y de 1.5 % para el realizado en estado postictal. En relación con el resultado quirúrgico se reporta una frecuencia de falsos positivos de 4.4%, para el SPECT interictal (17).

Se insiste en el hecho de que los estudios interictales e ictales son complementarios entre sí. Sin embargo, nuestros resultados demostraron que la información lateralizadora aportada por el SPECT interictal en pacientes con ELT, utilizando métodos de análisis semicuantitativos alcanzó resultados tan significativos como los del SPECT ictal.

Espectroscopia por RMN

La Espectroscopia por RMN única técnica que puede medir de forma no invasiva los constituyentes químicos del tejido cerebral “in vivo”, se ha convertido en la actualidad en un indicador sensible para la lateralización prequirúrgica en pacientes con ELT tributarios a Cirugía de la Epilepsia, los resultados demuestran que el valor de esta técnica consiste no solo en lateralizar la atrofia hipocampal (sustrato patológico más común en esta entidad), sino también en la capacidad para detectar bilateralidad y la extensión de la pérdida neuronal fuera del hipocampo (124). Asimismo se le confiere valor pronóstico

para la evolución posquirúrgica, la concentración de NAA predice la evolución posquirúrgica en pacientes con ELT sin evidencia de esclerosis mesial en la RMN (248).

El análisis de los datos aportados por la ERM en nuestros pacientes reflejó que la relación Cho/Cr y NAA/Cr fueron las variables que se ajustaron al modelo de lateralización de nuestra muestra, demostrando lateralización correcta en el 85.4 % de los pacientes caracterizado en lo fundamental por el incremento de la relación Cho/ Cr ipsilateral a la zona epileptogénica. Solo en un paciente la lateralización predicha por el modelo propuesto por el análisis discriminante realizado, que incluía las variables Cho/Cr y NAA/Cr no mostró coincidencia entre la zona de déficit funcional (definida por ERM) y la zona de inicio ictal electrográfico. La interpretación de este resultado sugirió la existencia en nuestros pacientes de alteraciones en el metabolismo glial y neuronal con un predominio del primero. Debo apuntar en este contexto que con frecuencia las cuantificaciones llevadas a cabo a partir de los espectros de RMN se utilizan en términos de relaciones de metabolitos o cocientes espectrales; esto significa, que los diferentes metabolitos se cuantifican en términos relativos, refiriendo la intensidad de sus respectivos picos espectrales a la del pico espectral de un compuesto de referencia endógeno. A este respecto lo más frecuente es utilizar como pico espectral de referencia el de la creatinina total que se produce a 3.03 ppm, (249). Nuestro análisis evidenció las relaciones Cho/Cr y NAA/Cr como las dos lateralizadoras de las 6 evaluadas, y corroboró la marcada estabilidad que suelen mostrar las concentraciones intraparenquimatosas de Cr.

En la esclerosis temporal mesial la disminución de la concentración de NAA esta causada por la pérdida de un grupo particular de células del tipo piramidal en la región hipocampal CA1-4, con la subsecuente gliosis que lleva al incremento de la Cho (122; 104; 250).

.Si la creatinina se asume como un metabolito estable o con muy poco cambio en las regiones cerebrales asociado con daño epiléptico lo cual resulta una asunción razonable, la disminución que encontramos en la relación NAA/Cr la interpretamos en términos de daño neuronal o disfunción mitocondrial hipocampal lo cual resulta útil para la comprensión de la patogenía de la ELT.

A la luz de lo expuesto, se observa de inmediato que uno de los puntos fuertes de la ERM en el diagnóstico de la epilepsia radica, principalmente, en su capacidad de poner de manifiesto hechos que suelen encontrarse presentes en el análisis histopatológico de la zona epileptógena reseca, como

empobrecimiento neuronal o astrogliosis. En efecto, la disponibilidad espectroscópica de marcadores neuronales (NAA) y gliales (Cho) hace que hoy día resulte posible llevar a cabo algo parecido a una "biopsia virtual", encaminada a demostrar de forma no invasiva si una región cerebral tiene o no afectación compatible con la zona epileptógena. En suma, proporcionar seguridad al neurocirujano de que va a intervenir sobre una zona realmente afectada en sus componentes neuronal y glial.

La principal contribución de nuestro trabajo en este acápite radicó en que la confirmación de la lateralización se realizó tomando en consideración los resultados de la cirugía y por el hecho de evaluar pacientes en los cuales la RMN no demostró lateralización morfológica pues la mayoría de los estudios realizados sobre el valor de la ERM en la lateralización del foco crítico utilizan como referencia Standard los resultados del EEG en nuestro estudio empleamos además los resultados de la cirugía con un tiempo de seguimiento mínimo de un año. Quedó claro de lo expuesto en nuestros resultados que la detección de perfiles espectroscópicos lateralizadores en hipocampos no necesariamente se acompaña de signos de lateralización (atrofia) en la imagen morfológica. En cualquier caso como ya se ha planteado la disminución de NAA detectable en hipocampos afectados no siempre se acompaña de la correspondiente atrofia (251), lo que debe ser consecuencia de una pérdida neuronal que resulta compensada en términos de densidad celular por la astrogliosis reactiva. Se plantea además que las crisis inducen gliosis y aumento de la actividad ATPasa en la glía, pero puede haber una deficiencia en la actividad ATPasa en el foco que, unida al aumento de uniones intercelulares, favorece la propagación de las crisis. Las alteraciones de las neuronas y de la glía han hecho plantearse la posibilidad de utilizar células neuronales indiferenciadas para reestructurar el foco epileptogénico (252).

Además de los aportes que realiza la evaluación espectroscópica del parénquima cerebral a la fisiopatología de la ELT, queda evidenciado en nuestro estudio la mayor sensibilidad en términos de lateralización de la ERM frente a la RMN, para la evaluación del hipocampo en la ELT y por tanto su incuestionable contribución como método no invasivo para la lateralización de la zona epileptogénica.

Concordancia entre la lateralización aportada por el V-EEG y la obtenida por estudios de SPECT cerebral interictal y de ERM en pacientes sometidos a lobectomía temporal.

Los resultados de la cirugía de epilepsia en nuestros pacientes resultaron similares en relación con el control de las crisis a lo de otras series, incluyendo algunas en las cuales se utilizan registros

intracraneales (253; 1; 254), lo cual no resultó sorprendente ya que los pacientes no fueron seleccionados azarosamente sino cuando varios métodos de evaluación ofrecieron resultados convergentes en la localización de la zona epileptogénica. No pretendemos devaluar el uso de registros electroencefalográficos intracraneales los cuales resultan necesarios en hasta un 10 % de pacientes especialmente en aquellos con anomalías bilaterales demostrados por varios estudios (74) más que eso significamos un grupo de pacientes donde la evaluación neurofuncional no invasiva puede suplir la utilización de registros de EEG invasivos.

El análisis de la relación entre la información aportada por el V-EEG ictal e interictal y las diferentes técnicas imagenológicas funcionales en la definición de la zona epileptogénica en un grupo de pacientes sometidos a Lobectomía Temporal, demostró que aún en los casos en que las IRM reportaba resultados normales o no lateralizadores, la información aportada por los estudios funcionales permitió una cirugía exitosa sin necesidad de utilizar estudios invasivos. La mayoría de los reportes con diseños similares existente en la literatura utilizan predominantemente la localización aportada por la RMN (255; 59), en tanto, nuestros hallazgos se basaron el criterio de localización considerado gold standard, que es el alcanzar la condición libre de crisis al año de evolución posquirúrgica, lo que sustenta mayor veracidad de los resultados.

En nuestro trabajo el monitoreo V-EEG permitió el análisis exhaustivo de la actividad interictal y evidenció la presencia de anomalías bilaterales en el 75% de los pacientes, por lo que los datos aportados por esta variable no resultaron excluyentes para la definición con certeza de la zona epileptogénica. El hecho de que pacientes con anomalías interictales unilaterales y bilaterales presentaran igual evolución posquirúrgica apoyó el planteamiento de que las descargas interictales pueden o no, ser responsables de la generación de las crisis en pacientes con ELT (256), y fortalece a su vez la asunción de que el foco de interés en la evaluación prequirúrgica V-EEG de estos pacientes debe estar en la localización de las descargas ictales. La alta incidencia de anomalías bilaterales demostrada en el EEG interictal, apoyan el punto de vista de que la ELT resulta una enfermedad bilateral, tal como se describe en reportes de estudios imagenológicos y neuropatológicos (253;257). Concluimos según nuestros resultados que las anomalías interictales bilaterales no resultan una contradicción para la lobectomía temporal cuando el Vídeo EEG ictal y los estudios imagenológicos funcionales proporcionan datos convergentes que permiten localizar las anomalías epileptogénicas en un hemisferio.

El valor relativo de los hallazgos del EEG ictal versus las anomalías estructurales o metabólicas en la lateralización del área epileptogénica resultan un aspecto aún sin determinarse, en nuestro estudio el V-EEG ictal logró superioridad en relación con las restantes técnicas. Un paciente de nuestra muestra fue sometido a Lobectomía temporal exitosa presentando solo lateralización coincidente entre la zona de inicio ictal electrográfica y la zona epileptogénica. La importancia primaria del EEG en el diagnóstico de la epilepsia es evidente habida cuenta de que las crisis son un fenómeno eléctrico. Sin embargo, se conoce que las crisis en ocasiones se inician en ambos lados en muchos pacientes con ELT, y que el inicio ictal registrado puede no originarse en el sitio principal del generador (258).

En el 75% de nuestra muestra los estudios funcionales SPECT, V-EEG ictal y ERM (Cho/Cr NAA/Cr) coincidieron en lateralización con la resección realizada. Empleando un análisis estadístico fuzzy logic (del inglés) Andraus ME y cols observaron un índice de correlación entre SPECT x EEG, SPECTx MRI y SPECTx IRMx EEG estadísticamente significativo $p < 0.0005$ en todas las correlaciones lo cual resulta congruente con los resultados de nuestro análisis. (233). En general en nuestros datos se estimó la existencia de una relación con significación estadística entre la lateralización aportada por el VEEG ictal, y el SPECT, al igual que con la ERM.

Se plantea que el registro de eventos ictales mediante EEG intracraneal puede ser imperativo en aquellos pacientes con estudios imagenológicos normales o con evidencias de bilateralidad, anomalías EEGráficas interictales bilaterales y estudios preoperativos discordantes(14;259). Los resultados de nuestro trabajo demostraron la posibilidad de identificar para cirugía, pacientes con ELT, sobre la base de estudios V-EEG ictal de superficie complementados con SPECT cerebral interictal e ictal y ERM aún cuando existan evidencias de esclerosis mesial bilateral o no se demuestre anomalía estructural alguna.

MARCADORES BIOLÓGICOS EN SUERO, LCR y TEJIDO EPILEPTOGENICO DE PACIENTES CON ELT REFRACTARIA TRATAMIENTO MEDICO.

Hasta el momento hemos discutido los resultados obtenidos por técnicas neurofuncionales que ofrecen información eléctrica (EEG), metabólica derivada de compuestos químicos presentes de forma natural en el parénquima cerebral (ERM) y relacionada con el metabolismo o distribución de radio- fármacos administrados por vía endovenosa (SPECT) todas permitieron investigar de forma no invasiva aspectos de alguna forma asociados con la fisiopatología de la ELT. A partir de este momento centraremos la atención en la información que sobre la epileptogénesis del lóbulo temporal aporta el estudio de la inmunidad humoral y celular así como la evaluación inmunohistoquímica (IHQ) y la cuantificación de aminoácidos a en el tejido cerebral de pacientes con ELT.

Marcadores inmunológicos y bioquímicos en suero y LCR de pacientes con ELT.

Nuestro siguiente resultado da cuenta de la existencia de alteraciones inmunológicas en pacientes con epilepsias de difícil control o clínicamente refractarias a tratamiento lo cual comienza a ser objeto de investigación en trabajos de reciente publicación (130; 136). A pesar de que ya desde 1988 Eeg-Olofsoon describió en pacientes con epilepsia focal una disminución de los linfocitos T4+, un aumento de los T8+ y una disminución de la IgA (133), no hemos encontrado reportes que realicen un estudio comparativo teniendo en cuenta la localización según el inicio ictal. De igual forma, diversos grupos señalan un incremento en la expresión de las células T activadas así como la sobreexpresión de TNF- α , IFN- γ e IL-2 y un elevado contenido central de neopterinina (137;138), pero no asocian en ninguno de estos casos las alteraciones encontradas con la localización del foco epileptogénico. Aunque, la patogénesis de la esclerosis hipocampal se ha estudiado por más de un siglo, su etiología resulta hoy altamente controversial, se invocan factores genéticos que pueden desempeñar un rol como factor predisponente (146; 47) recientemente el gen de la Interleukina (IL)-1 β se examinó como factor de riesgo genético para el desarrollo de esclerosis hipocampal en la ELT (147). Se reconoce que la activación de la microglia y de otras células gliales puede inducir la síntesis de diferentes factores inflamatorios en el SNC como citoquinas o quimioquinas cuya acción podría perpetuar de forma crónica los procesos inflamatorios induciendo y acelerando incluso la muerte neuronal (260).

Dentro de las anomalías descritas desde el punto de vista inmunológico en pacientes epilépticos, las de mayor frecuencia son los trastornos en los niveles de inmunoglobulinas séricas, siendo el decremento de la IgA una de las más reportadas (261; 262). Otros hallazgos descritos se relacionan con el aumento de la producción de IL-1 y IL-6 no asociada ni con el tipo de epilepsia ni con las drogas antiepilépticas utilizadas (135). Se plantea además que existen trastornos de la funcionalidad de los linfocitos así como alteraciones del complemento (136). Los resultados obtenidos en el grupo de pacientes epilépticos refractarios a tratamiento farmacológico evaluados en este trabajo mostraron alteraciones en la inmunidad celular referidas fundamentalmente al aumento significativo de las células CD8+ ($p < 0.01$), una disminución del índice CD4/CD8 ($p < 0.05$) y un aumento de los marcadores CD25 y HLA-DR. A diferencia de lo reportado por otros grupos, no encontramos alteraciones en los niveles de las inmunoglobulinas estudiadas en los diferentes grupos de pacientes evaluados al ser comparados con el grupo control.

Resulta muy interesante notar que el aumento significativo de las células CD8+ sólo está presente en aquellos grupos donde la zona de inicio ictal es de localización temporal. En el grupo no temporal y psicógeno no se encontraron diferencias para ningún parámetro inmunológico evaluado. Si tomamos en consideración que el grupo de pacientes diagnosticado como psicógeno recibía el mismo tratamiento antiepiléptico que el resto de los grupos, pudiéramos inferir, que los cambios inmunológicos descritos pueden estar relacionados con la patogenia de la ELT y no con el tratamiento antiepiléptico utilizado.

En resumen, existen alteraciones inmunológicas de tipo celular asociadas a la localización del foco epileptogénico que transitan desde un incremento de marcadores de activación hasta un aumento del porcentaje de células supresoras/citotóxicas (CD8+). Estas alteraciones no se observaron en el grupo de pacientes con crisis psicógenas que recibían el mismo tratamiento antiepiléptico lo que asevera que las mismas no se deben al efecto inmunodepresivo de algunas drogas antiepilépticas, sino que pueden ser factores relevantes en la patogenia de la ELT. Más interesante resultó el hecho de que estas alteraciones en la inmunidad celular en pacientes con ELT comienzan a revertirse en el primer año de evolución posquirúrgica.

Sin duda estos resultados abogan por la existencia de mecanismos inmunológicos relacionados con la fisiopatología de las crisis en pacientes con ELT.

Marcadores bioquímicos y de muerte neuronal en el tejido reseado durante la lobectomía temporal

La mayor parte de los datos sobre las alteraciones estructurales y funcionales de la epileptogénesis se han obtenido en animales y, aunque algunos datos en humanos parecen confirmarlos, no se sabe en que medida son extrapolables al hombre. El estudio de los neurotransmisores enfatiza el papel del desequilibrio entre el sistema inhibitor gabaérgico y el excitador glutamatérgico, tanto en la génesis, como en la propagación de las crisis, lo que ha dado lugar al desarrollo de fármacos gabaérgicos y antiglutamatérgicos (263).

En este orden de cosas realizamos un estudio de las concentraciones de a.a en el tejido cerebral procedente de lobectomías temporales que evidenció una tendencia al incremento en las concentraciones de los aminoácidos excitatorios (AAE) evaluados fundamentalmente glutamato y aspartato, en tanto, las concentraciones de GABA no mostraron diferencias con el tejido control. Se reporta que el incremento de los niveles extracelulares de glutamato en el hipocampo epileptogénico durante y después de las crisis podría ser el resultado del malfuncionamiento y/o downregulation (del inglés) de los transportadores del glutamato (264;265). Sin embargo, estudios recientes reportan que la deficiencia en la glutamina sintetasa en los astrocitos representa la base molecular probable para la acumulación de glutamato extracelular y la generación de crisis en la ETM. Estos autores sugieren que la principal causa del aumento del glutamato es la disminución del catabolismo enzimático y no alteraciones en los transportadores del glutamato debido a que la expresión de los niveles del transportador de AAE 2 (EEAT2 del inglés) no se altera en este estudio (266).

Existen peculiaridades significativas en la dinámica de los neurotransmisores excitatorios (glutamato, aspartato) y los inhibitorios (GABA, glicina y taurina) relacionadas con la severidad del proceso patológico, la frecuencia y el tipo de crisis convulsiva.. En condiciones normales, hay un equilibrio que permite la transmisión normal e incluso su amplificación cuando es necesario), pero evita una excitabilidad excesiva que produzca epilepsia, daño neuronal e incluso la muerte.

En el tejido epiléptico hipocampal de pacientes con epilepsia temporal extirpado quirúrgicamente se ha demostrado que, al igual en las lesiones provocadas por las inyecciones de kaínico y la estimulación del tracto perforante en animales, hay una pérdida de interneuronas gabaérgicas en el hilo del hipocampo,

pérdida de dendritas de las células piramidales, ramificación de las fibras musgosas que forman una banda en la capa molecular interna del giro dentado y que pueden contactar con las dendritas de las células granulares, localizaciones ectópicas de células granulares en la capa molecular interna, proliferación glial, establecimiento de uniones intercelulares entre astrocitos y anomalías en los vasos. Los axones de las células granulares desarrollan colaterales que forman nuevas conexiones con la capa molecular interna del giro dentado, tanto con otras neuronas excitadoras como con interneuronas inhibitoras, (152). La pérdida de interneuronas gabaérgicas del hilio se produce antes que la ramificación de las fibras musgosas y cataliza los cambios que provocan el aumento de excitación recurrente. Sin embargo, en otras zonas pueden aumentar las neuronas gabaérgicas de forma compensadora. En la corteza de pacientes con epilepsia temporal se han descrito microlesiones de las células en candelabro que reducen de forma importante el control inhibitor a la salida del axón de las células piramidales facilitando la amplificación de los estímulos (267).

Estudios de microdiálisis cerebral en pacientes con ETM muestran que las concentraciones extracelulares de glutamato en el hipocampo esclerótico aumentan antes de las crisis y permanecen elevadas al menos 15 min. después de cesar la alteración electrográfica ictal. De igual forma se ha comprobado un aumento de glutámico y una disminución de GABA en condiciones basales, en tanto, durante las crisis, se constata un aumento mayor de glutámico y un incremento compensador en menor cuantía del GABA (152). En estudios utilizando tomografía de emisión de protones (PET) y autoradiografía se observa una disminución de la fijación a receptores gabaérgicos que pueden reflejar una pérdida de interneuronas gabaérgicas, un exceso de liberación de GABA que provoca desensibilización (159) o más probablemente un aumento de subunidades del receptor GABA_A con poca afinidad por las benzodiazepinas. También se demuestra un aumento de afinidad de los receptores de glutamato NMDA en CA1 y en el giro dentado y que podrían haber cambios de los receptores NMDA que los hagan menos sensibles al bloqueo por magnesio, o de los receptores AMPA que permita la entrada de calcio (268). Mediante autoradiografía se ha visto un aumento de receptores NMDA en piezas quirúrgicas de hipocampo en pacientes con esclerosis mesial, y una disminución de receptores kainérgicos y NMDA en CA1 y CA3 del hipocampo que podría ser secundaria a la pérdida de células piramidales (127).

Debo significar para adentrarnos en nuestro último resultado, que el mecanismo de muerte neuronal en la esclerosis mesial temporal permanece desconocido. Los estudios de IHQ realizados como parte de este

trabajo permitieron evidenciar la muerte neuronal en este tejido constatándose un mayor número de células tunel + (identifica muerte neuronal necrótica y apoptótica) que Anexina + (identifica muerte neuronal apoptótica) de lo que inferimos que ambos mecanismos de muerte neuronal están involucrados en la patogenia de la ELT. Se apreció de igual forma una disminución de las células Neun + y enolasa + así como las tratadas con doble marcaje enolasa/GABA y enolasa/GAD65/67.

La detección de células TUNEL positiva como un marcador de muerte apoptótica se ha reemplazado por una aproximación más cautelosa debido a que se observa positividad TUNEL también en células necróticas (172). Investigaciones realizadas evidencian repetidamente que la demostración inequívoca de apoptosis en la muerte celular apoptótica requiere la detección concurrente de múltiples marcadores bioquímicos de la cascada apoptótica, además de los criterios histológicos y la tinción del TUNEL (170;171;269). Dentro de los mecanismos moleculares de la apoptosis en mamíferos se ha de mostrado que los miembros de la familia Bcl-2 (proteínas reguladoras de muerte celular) juegan un papel muy importante. Algunos miembros poseen función antiapoptótica (Bcl-2, Bcl xl) y otros proapoptótica (Bax, Bak) (270).

Evidencias de estudios experimentales sugieren que la apoptosis puede estar involucrada en la muerte neuronal posterior a las crisis recurrentes. Se han encontrado, diferentes marcadores de muerte celular por apoptosis en modelos experimentales de epilepsia en roedores inducidos por ácido kaínico, pilocarpina o por estimulación repetitiva de la vía perforante. Reportes de la expresión incrementada de Bax en neuronas hipocampales de pacientes con ETM (271) y alteraciones en las proteínas de la familia Bcl-2 asociado a ruptura de las pro-caspasas 1 y 3 en tejido procedentes de lobectomías temporales en humanos (272) apuntan a la apoptosis como una vía de muerte neuronal en la ELT.

Cambios similares se describen también en la enfermedad de Alzheimer estimándose una muerte neuronal lenta (171). Vale apuntar que, existen controversias relacionadas con el significado de la tinción TUNEL, algunos autores especulan que los trastornos metabólicos premortem o el retardo en el procesamiento de los tejidos puede causar la positividad al tunel. Por otro lado se plantea que la muerte celular en la ETM, pudiera tener una mezcla de fenotipos que acompañan solo, algunas características de la apoptosis (172).

Nuestros resultados sugieren que tanto la cascada clásica de apoptosis como mecanismos necróticos están involucrados en la pérdida neuronal asociada a la ELT.

En resumen este trabajo ofrece desde una perspectiva práctica la posibilidad de un abordaje no invasivo para la localización de la zona epileptogénica aportando además información sobre la fisiopatología de la ELT, es decir se conjugan en nuestros resultados información clínica y básica que contribuyen a la comprensión de la epileptogénesis humana.

CONCLUSIONES

1. La técnica V-EEG con colocación de electrodos extracraneales adicionales complementada con análisis espectral y de las fuentes del EEG permite identificar de forma no invasiva la zona de inicio ictal en pacientes con ETM. Este hallazgo plantea la posibilidad de disminuir los registros invasivos en estos pacientes.
2. La zona de déficit funcional de pacientes con ELT a pesar de mostrar una gran extensión en estudios imagenológicos de perfusión cerebral, cuando se combina con análisis semicuantitativo aporta información lateralizadora de utilidad en la evaluación prequirúrgica.
3. Existen alteraciones metabólicas en el parénquima cerebral de pacientes con ELT que identifican alteraciones gliales y neuronales las cuales contribuyen de forma no invasiva a la lateralización y /o localización de la ETM
4. La información localizadora aportada por el V_EEG complementada con los estudios de imágenes neurofuncionales permite realizar Lobectomía Temporal exitosa en pacientes con RMN normales o con evidencias de alteraciones morfológicas bilaterales.
5. Existen alteraciones en la inmunidad celular en pacientes con ELT las cuales comenzaron a desaparecer durante el primer año de evolución posquirúrgica..
6. La cuantificación de aminoácidos en el tejido obtenido durante la lobectomía temporal estándar evidenció un incremento de los AAE especialmente glutamato, en tanto, los estudios de Inmunohistoquímica (IHQ) realizados, avalan que además de los mecanismos de necrosis la cascada clásica de apoptosis está involucrada en la pérdida neuronal asociada a la ELT.

RECOMENDACIONES

1. Evaluar pacientes con ELT con menor tiempo de evolución de las crisis.
2. Diseñar estudios similares en otros síndromes remediables quirúrgicamente.
3. Implementar estudios volumétricos para el análisis de hipocampo en las imágenes de Resonancia Magnética Nuclear.
4. Estudiar receptores de aminoácidos excitatorios (AAE) en tejidos obtenidos por lobectomías temporales y extratemporales.

Reference List

1. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N.Engl.J.Med.* 2001;345(5):311-8.
2. Deacon C, Wiebe S, Blume WT, McLachlan RS, Young GB, Matijevic S. Seizure identification by clinical description in temporal lobe epilepsy: How accurate are we? *Neurology* 2003;61(12):1686-9.
3. Wieser HG. Mesial temporal lobe epilepsy versus amygdalar epilepsy: late seizure recurrence after initially successful amygdalotomy and regained seizure control following hippocampectomy. *Epileptic.Disord.* 2000;2(3):141-52.
4. Li LM, Cendes F, Antel SB, Andermann F, Serles W, Dubeau F et al. Prognostic value of proton magnetic resonance spectroscopic imaging for surgical outcome in patients with intractable temporal lobe epilepsy and bilateral hippocampal atrophy. *Ann.Neurol.* 2000;47(2):195-200.
5. Hennessy MJ, Elwes RD, Honavar M, Rabe-Hesketh S, Binnie CD, Polkey CE. Predictors of outcome and pathological considerations in the surgical treatment of intractable epilepsy associated with temporal lobe lesions. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 2001;70(4):450-8.
6. Wieser HG. [Surgery of temporal lobe epilepsy]. *Ther.Umsch.* 2001;58(11):671-5.
7. Salanova V, Markand O, Worth R, Garg B, Patel H, Asconape J et al. Presurgical evaluation and surgical outcome of temporal lobe epilepsy. *Pediatr.Neurol.* 1999;20(3):179-84.
8. Schwartz TH, Marks D, Pak J, Hill J, Mandelbaum DE, Holodny AI et al. Standardization of amygdalohippocampectomy with intraoperative magnetic resonance imaging: preliminary experience. *Epilepsia* 2002;43(4):430-6.
9. Henry TR. PET: cerebral blood flow and glucose metabolism--presurgical localization. *Adv.Neurol.* 2000;83:105-20.:105-20.
10. Newton MR, Berkovic SF, Austin MC, Rowe CC, McKay WJ, Bladin PF. SPECT in the localisation of extratemporal and temporal seizure foci. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 1995;59(1):26-30.
11. Yilmazer-Hanke DM, Wolf HK, Schramm J, Elger CE, Wiestler OD, Blumcke I. Subregional pathology of the amygdala complex and entorhinal region in surgical specimens from patients with pharmacoresistant temporal lobe epilepsy. *J.Neuropathol.Exp.Neurol.* 2000;59(10):907-20.
12. Pitkanen A, Sutula TP. Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy. *Lancet Neurol.* 2002;1(3):173-81.
13. Bernasconi A, Martinez V, Rosa-Neto P, D'Agostino D, Bernasconi N, Berkovic S et al. Surgical resection for intractable epilepsy in "double cortex" syndrome yields inadequate results. *Epilepsia* 2001;42(9):1124-9.
14. Engel J, Jr. Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? *Neuroscientist.* 2001;7(4):340-52.
15. Luders H, Engel J, Jr., Munari C. General principles. In: New York: Raven Press, editor. *Surgical treatment of the epilepsies.* 2nd ed. 1993.

16. Engel J, Jr. Finally, a randomized, controlled trial of epilepsy surgery. *N.Engl.J.Med.* 2001;345(5):365-7.
17. Prevedello DM, Sandmann MC, Ebner A. Prognostic factors in mesial temporal lobe epilepsy surgery. *Arq Neuropsiquiatr.* 2000;58(2A):207-13.
18. Alarcon G, Kissani N, Dad M, Elwes RD, Ekanayake J, Hennessy MJ et al. Lateralizing and localizing values of ictal onset recorded on the scalp: evidence from simultaneous recordings with intracranial foramen ovale electrodes. *Epilepsia* 2001;42(11):1426-37.
19. Pacia S, Devinsky O, Perrine K, Ravdin L, Luciano D, Vazquez B et al. Clinical features of neocortical temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology* 1996;4:724-30.
20. Foldvary N, Nashold B, Mascha E, Thompson EA, Lee N, McNamara JO et al. Seizure outcome after temporal lobectomy for temporal lobe epilepsy: a Kaplan-Meier survival analysis. *Neurology* 2000;54(3):630-4.
21. Spencer SS, Kim J, deLanerolle N, Spencer DD. Differential neuronal and glial relations with parameters of ictal discharge in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1999;40(6):708-12.
22. Pacia SV, Ebersole JS. Intracranial EEG in temporal lobe epilepsy. *J.Clin.Neurophysiol.* 1999;16(5):399-407.
23. Blanke O, Lantz G, Seeck M, Spinelli L, Grave dP, Thut G et al. Temporal and spatial determination of EEG-seizure onset in the frequency domain. *Clin.Neurophysiol.* 2000;111(5):763-72.
24. Ragazzo PC, Galanopoulou AS. Alfentanil-induced activation: a promising tool in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy patients. *Brain Res.Brain Res.Rev.* 2000;32(1):316-27.
25. Lantz G, Michel CM, Pascual-Marqui RD, Spinelli L, Seeck M, Seri S et al. Extracranial localization of intracranial interictal epileptiform activity using LORETA (low resolution electromagnetic tomography). *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1997;102(5):414-22.
26. Grave de Peralta MR, Gonzalez AS, Lantz G, Michel CM, Landis T. Noninvasive localization of electromagnetic epileptic activity. I. Method descriptions and simulations. *Brain Topogr.* 2001;14(2):131-7.
27. Schulz R, Luders HO, Hoppe M, Tuxhorn I, May T, Ebner A. Interictal EEG and ictal scalp EEG propagation are highly predictive of surgical outcome in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000;41(5):564-70.
28. Hajek M, Dezortova M, Komarek V. 1H MR spectroscopy in patients with mesial temporal epilepsy. *MAGMA.* 1998;7(2):95-114.
29. Jing H, Takigawa M, Benasich AA. Relationship of nonlinear analysis, MRI and SPECT in the lateralization of temporal lobe epilepsy. *Eur.Neurol.* 2002;48(1):11-9.
30. Engel J, Jr. So what can we conclude--do seizures damage the brain? *Prog.Brain Res.* 2002;135:509-12.:509-12.
31. Wieser HG, Blume WT, Fish D, Goldensohn E, Hufnagel A, King D et al. ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia* 2001;42(2):282-6.
32. Mohamed A, Wyllie E, Ruggieri P, Kotagal P, Babb T, Hilbig A et al. Temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis in pediatric candidates for epilepsy surgery. *Neurology* 2001;56(12):1643-9.

33. Engel J, Jr. The timing of surgical intervention for mesial temporal lobe epilepsy: a plan for a randomized clinical trial. *Arch.Neurol.* 1999;56(11):1338-41.
34. Andermann F. Temporal pole and mesiotemporal epilepsy: introductory remarks. *Epileptic.Disord.* 2002;4 Suppl 1:S7-8.:S7-S8.
35. Abosch A, Bernasconi N, Boling W, Jones-Gotman M, Poulin N, Dubeau F et al. Factors predictive of suboptimal seizure control following selective amygdalohippocampectomy. *J.Neurosurg.* 2002;97(5):1142-51.
36. Kawamura T, Morioka T, Nishio S, Fukui K, Yoshida F, Sasaki M et al. [A case of medial temporal lobe epilepsy associated with occult focal cortical dysplasia in the lateral temporal neocortex]. *No To Shinkei* 2002;54(2):157-62.
37. Henry TR, Mazziotta JC, Engel J, Jr. Interictal metabolic anatomy of mesial temporal lobe epilepsy. *Arch.Neurol.* 1993;50(6):582-9.
38. Sperling MR, Wilson G, Engel J, Jr., Babb TL, Phelps M, Bradley W. Magnetic resonance imaging in intractable partial epilepsy: correlative studies. *Ann.Neurol.* 1986;20(1):57-62.
39. Olivier A. Transcortical selective amygdalohippocampectomy in temporal lobe epilepsy. *Can.J.Neurol.Sci.* 2000;27 Suppl 1:S68-76; discussion S92-6.:S68-S76.
40. Olivier A. Surgical techniques in temporal lobe epilepsy. *Clin.Neurosurg.* 1997;44:211-41.:211-41.
41. Tanaka T, Olivier A, Hashizume K, Hodozuka A, Nakai H. Image-guided epilepsy surgery. *Neurol.Med.Chir (Tokyo)* 1999;39(13):895-900.
42. Diehl B, Luders HO. Temporal lobe epilepsy: when are invasive recordings needed? *Epilepsia* 2000;41 Suppl 3:S61-74.:S61-S74.
43. Serles W, Li LM, Caramanos Z, Arnold DL, Gotman J. Relation of interictal spike frequency to 1H-MRSI-measured NAA/Cr. *Epilepsia* 1999;40(12):1821-7.
44. Bernasconi A, Cendes F, Lee J, Reutens DC, Gotman J. EEG background delta activity in temporal lobe epilepsy: correlation with volumetric and spectroscopic imaging. *Epilepsia* 1999;40(11):1580-6.
45. Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Matthews PM, Arnold DL. Normalization of neuronal metabolic dysfunction after surgery for temporal lobe epilepsy. Evidence from proton MR spectroscopic imaging. *Neurology* 1997;49(6):1525-33.
46. Cendes F, Caramanos Z, Andermann F, Dubeau F, Arnold DL. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging and magnetic resonance imaging volumetry in the lateralization of temporal lobe epilepsy: a series of 100 patients. *Ann.Neurol.* 1997;42(5):737-46.
47. Kobayashi E, D'Agostino MD, Lopes-Cendes I, Andermann E, Dubeau F, Guerreiro CA et al. Outcome of surgical treatment in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2003;44(8):1080-4.
48. Palmini A, Andermann E, Andermann F. Prenatal events and genetic factors in epileptic patients with neuronal migration disorders. *Epilepsia* 1994;35(5):965-73.
49. Jones MW, Andermann F. Temporal lobe epilepsy surgery: definition of candidacy. *Can.J.Neurol.Sci.* 2000;27 Suppl 1:S11-3; discussion S20-1.:S11-S13.

50. Janszky J, Rasonyi G, Clemens Z, Schulz R, Hoppe M, Barsi P et al. Clinical differences in patients with unilateral hippocampal sclerosis and unitemporal or bitemporal epileptiform discharges. *Seizure*. 2003;12(8):550-4.
51. Williamson PD, Jobst BC. Epilepsy surgery in developing countries. *Epilepsia* 2000;41 Suppl 4:S45-50.:S45-S50.
52. Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Arnold DL. Proton magnetic resonance spectroscopic images and MRI volumetric studies for lateralization of temporal lobe epilepsy. *Magn Reson.Imaging* 1995;13(8):1187-91.
53. Battiston JJ, Darcey TM, Siegel AM, Williamson PD, Barkan HI, Akay M et al. Statistical mapping of scalp-recorded ictal EEG records using wavelet analysis. *Epilepsia* 2003;44(5):664-72.
54. Spencer SS. Substrates of localization-related epilepsies: biologic implications of localizing findings in humans. *Epilepsia* 1998;39(2):114-23.
55. Lee S, Vives K, Westerveld M, Spencer D. Quantitative temporal lobe volumetrics in the surgical management of nonlesional frontal and temporal neocortical epilepsies. *Adv.Neurol*. 2000;84:577-93.:577-93.
56. Lee SA, Spencer DD, Spencer SS. Intracranial EEG seizure-onset patterns in neocortical epilepsy. *Epilepsia* 2000;41(3):297-307.
57. Gonzalez Pal S, Rodriguez L, Paz L. Perfil de la epilepsia en Cuba. *La Epilepsia en Latinoamerica*. 2000. p. 75-82.
58. Pascual LMA, Pascual GL, Rodriguez L, Rojas O, Tejeiros A. Epilepsy: epidemiological study in a child population. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1980;37(4):811-21.
59. So EL. Integration of EEG, MRI, and SPECT in localizing the seizure focus for epilepsy surgery. *Epilepsia* 2000;41 Suppl 3:S48-54.:S48-S54.
60. Wang J, Wieser HG. Regional "rigidity" of background EEG activity in the epileptogenic zone. *Epilepsia* 1994;35(3):495-504.
61. Quesney LF, Constain M, Rasmussen T, Stefan H, Olivier A. How large are frontal lobe epileptogenic zones? EEG, ECoG, and SPECT evidence. *Adv.Neurol* 1992;57:311-23.:311-23.
62. Spencer SS. The relative contributions of MRI, SPECT, and PET imaging in epilepsy. *Epilepsia* 1994;35 Suppl 6:S72-89.:S72-S89.
63. Zubal G, Spanaki MV, Spencer SS. Single photon emission computed tomography-EEG relations in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1998;51(2):645-7.
64. Gloor P. Hans Berger and the discovery of the electroencephalogram. *Electroencephalogr.Clin Neurophysiol* 1969;:Suppl 28:1-36.:Suppl-36.
65. Quesney LF, Abou-Khalil B, Cole A, Olivier A. Pre-operative extracranial and intracranial EEG investigation in patients with temporal lobe epilepsy: trends, results and review of pathophysiologic mechanisms. *Acta Neurol Scand.Suppl* 1988;117:52-60.:52-60.
66. Quesney LF. Clinical and EEG features of complex partial seizures of temporal lobe origin. *Epilepsia* 1986;27 Suppl 2:S27-45.:S27-S45.

67. Gotman J, Ives JR, Gloor P. Long-Term Monitoring in Epilepsy. *Electroenceph Clin Neurophysiol (Suppl 37)* 1985;444.
68. Wennberg RA, Quesney LF, Dubeau F, Olivier A. Increased neocortical spiking and surgical outcome after selective amygdalo-hippocampectomy. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.Suppl* 1998;48:105-11.:105-11.
69. Gross DW, Dubeau F, Quesney LF, Gotman J. EEG telemetry with closely spaced electrodes in frontal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2000;17(4):414-8.
70. Septien L, Giroud M. Sphenoidal electrodes in localising temporal epileptic focus, in association with CT, MRI and SPECT. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 1991;54(11):1030.
71. Risinger MW, Engel J, Jr., Van Ness PC, Henry TR, Crandall P. Ictal localization of temporal lobe seizures with scalp/sphenoidal recordings. *Neurology* 1989;39:1288-93.
72. Kanner AM, Parra J, Gil-Nagel A, Soto A, Leurgans S, Iriarte J et al. The localizing yield of sphenoidal and anterior temporal electrodes in ictal recordings: a comparison study. *Epilepsia* 2002;43(10):1189-96.
73. Quesney LF, Gloor P. Localization of epileptic foci. . *Electroencephalography &Clinical Neurophysiology* 1985;37:165-200.
74. Quesney LF, Risinger MW, Shewmon DA. *Extracranial EEG evaluation*. 2nded. 1993.
75. Staba RJ, Wilson CL, Bragin A, Fried I, Engel J, Jr. Quantitative analysis of high-frequency oscillations (80-500 Hz) recorded in human epileptic hippocampus and entorhinal cortex. *J.Neurophysiol.* 2002;88(4):1743-52.
76. Zubler F, Seeck M, Landis T, Henry F, Lazeyras F. Contralateral medial temporal lobe damage in right but not left temporal lobe epilepsy: a (1)H magnetic resonance spectroscopy study. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 2003;74(9):1240-4.
77. Quesney LF. Intracranial EEG investigation in neocortical epilepsy. *Adv.Neurol* 2000;84:253-74.:253-74.
78. Gloor P. Commentary: Approaches to localization of the epileptogenic lesion. In: Engel J, de. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York: Raven Press, 1987; 97-100. In: New York: Raven Press, editor. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 1987. p. 97-100.
79. Binnie CD, Alarcon G, Elwes RD, Garcia Seoane JJ, Juler J, Polkey CE. Role of ECoG in 'en bloc' temporal lobe resection: the Maudsley experience. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.Suppl* 1998;48:17-23.:17-23.
80. Drake ME, Padamadan H, Newell SA. Interictal quantitative EEG in epilepsy. *Seizure*. 1998;7(1):39-42.
81. Bassam B, Assaf BA, Ebersole JS. Visual and Quantitative Ictal EEG Predictors of Outcome After Temporal Lobectomy. *Epilepsia* 1999;40(1):52-61.
82. Bosch-Bayard J, Valdes-Sosa P, Virues-Alba T, Aubert-Vazquez E, John ER, Harmony T et al. 3D statistical parametric mapping of EEG source spectra by means of variable resolution electromagnetic tomography (VARETA). *Clin Electroencephalogr.* 2001;32(2):47-61.
83. Riera-Diaz JJ, Carballo-Gonzalez JA, Biscay-Lirio R, Valdes-Sosa PA. The estimation of event related potentials affected by random shifts and scalings. *Int.J Biomed.Comput.* 1995;38(2):109-20.

84. Pascual-Marqui RD, Gonzalez-Andino SL, Valdes-Sosa PA, Biscay-Lirio R. Current source density estimation and interpolation based on the spherical harmonic Fourier expansion. *Int.J Neurosci.* 1988;43(3-4):237-49.
85. Pascual-Marqui RD, Valdes-Sosa PA, Alvarez-Amador A. A parametric model for multichannel EEG spectra. *Int.J Neurosci.* 1988;40(1-2):89-99.
86. Assaf BA, Ebersole JS. Visual and quantitative ictal EEG predictors of outcome after temporal lobectomy. *Epilepsia* 1999;40(1):52-61.
87. Spencer SS, Spencer DD, Williamson PD. Ictal effects of anticonvulsant medication withdrawal in epileptic patients. *Epilepsia* 1981;22:297-307.
88. Marciani MG, Gotman J, Andermann F, Olivier A. Patterns of seizure activation after withdrawal of antiepileptic medication. *Neurology* 1985;35:1537-43.
89. Marciani MG, Gotman J. Effects of drug withdrawal on location of seizure onset. *Epilepsia* 1986;27:423-31.
90. Duncan JS, Shorvon SD, Trimble MR. Discontinuation of phenytoin, carbamazepine, and valproate in patients with active epilepsy. *Epilepsia* 1990;31:324-33.
91. So N, Gotman J. Changes in seizure activity following anticonvulsant drug withdrawal. *Neurology* 1990;40:407-13.
92. Marks WJ, Laxer KD. Semiology of temporal lobe seizures: value in lateralizing the seizure focus. *Epilepsia* 1998;39:721-6.
93. Cohen-Gadol AA, Spencer DD. Use of an anteromedial subdural strip electrode in the evaluation of medial temporal lobe epilepsy. Technical note. *J.Neurosurg.* 2003;99(5):921-3.
94. Salanova V, Markand O, Worth R. Temporal lobe epilepsy: analysis of patients with dual pathology. *Acta Neurol.Scand.* 2004;109(2):126-31.
95. Quesney LF. Preoperative electroencephalographic investigation in frontal lobe epilepsy: electroencephalographic and electrocorticographic recordings. *Can.J Neurol Sci.* 1991;18(4 Suppl):559-63.
96. Zubal IG, Spencer SS, Imam K, Seibyl J, Smith EO, Wisniewski G et al. Difference images calculated from ictal and interictal technetium-99m-HMPAO SPECT scans of epilepsy. *J.Nucl.Med.* 1995;36(4):684-9.
97. Spencer SS, Theodore WH, Berkovic SF. Clinical applications: MRI, SPECT, and PET. *Magn Reson.Imaging* 1995;13(8):1119-24.
98. Stefan H, Hopp P, Platsch G, Kuwert T. SPECT: ictal perfusion in localization-related epilepsies. *Adv.Neurol.* 2000;83:41-50.:41-50.
99. Chiron C, Vera P, Kaminska A, Cieuta C, Hollo A, Ville D et al. [Ictal SPECT in the epileptic child. Contribution of subtraction interictal images and superposition of with MRI]. *Rev.Neurol.(Paris)* 1999;155(6-7):477-81.
100. Gadian DG, Connelly A, Duncan JS, Cross JH, Kirkham FJ, Johnson CL et al. 1H magnetic resonance spectroscopy in the investigation of intractable epilepsy. *Acta Neurol.Scand.Suppl* 1994;152:116-21.:116-21.
101. Ryvlin P, Coste S, Hermier M, Mauguiere F. Temporal pole MRI abnormalities in temporal lobe epilepsy. *Epileptic.Disord.* 2002;4 Suppl 1:S33-9.:S33-S39.

102. Jackson GD, Connelly A. New NMR measurements in epilepsy. T2 relaxometry and magnetic resonance spectroscopy. *Adv.Neurol.* 1999;79:931-7.:931-7.
103. Morrell F, Toledo-Morrell L, Sullivan MP, Bergen D, Kanner AM, Pierre-Louis SJ et al. Direct intraoperative recordings from the hippocampal formation: relation with quantitative volumetric MRI. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.Suppl* 1998;48:112-22.:112-22.
104. Connelly A, Jackson GD, Duncan JS, King MD, Gadian DG. Magnetic resonance spectroscopy in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1994;44(8):1411-7.
105. Kuzniecky R. Magnetic resonance spectroscopy in focal epilepsy: 31P and 1H spectroscopy. *Rev.Neurol.(Paris)* 1999;155(6-7):495-8.
106. Antel SB, Li LM, Cendes F, Collins DL, Kearney RE, Shinghal R et al. Predicting surgical outcome in temporal lobe epilepsy patients using MRI and MRSI. *Neurology* 2002;58(10):1505-12.
107. Li LM, Caramanos Z, Cendes F, Andermann F, Antel SB, Dubeau F et al. Lateralization of temporal lobe epilepsy (TLE) and discrimination of TLE from extra-TLE using pattern analysis of magnetic resonance spectroscopic and volumetric data. *Epilepsia* 2000;41(7):832-42.
108. Cendes F, Caramanos Z, Andermann F, Dubeau F, Arnold DL. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging and magnetic resonance imaging volumetry in the lateralization of temporal lobe epilepsy: a series of 100 patients. *Ann.Neurol.* 1997;42(5):737-46.
109. Takahashi M, Ikeda A, Terada K, Fukuyama H, Taki W, Kimura J et al. [A case of intractable temporal lobe epilepsy: discrepancy between epileptogenic area and structural lesion demonstrated by subdural recording]. *Rinsho Shinkeigaku* 1996;36(8):973-9.
110. Wieser HG. PET and SPECT in epilepsy. *Eur.Neurol.* 1994;34 Suppl 1:58-62.:58-62.
111. Berkovic SF. SPECT: neurobiology of periictal blood flow alterations. *Adv.Neurol.* 2000;83:33-9.:33-9.
112. Newton MR, Berkovic SF, Austin MC, Rowe CC, McKay WJ, Bladin PF. Ictal postictal and interictal single-photon emission tomography in the lateralization of temporal lobe epilepsy. *Eur.J.Nucl.Med.* 1994;21(10):1067-71.
113. Berkovic SF. Surgical treatment of temporal lobe epilepsy. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 2002;73(5):470.
114. Ho SS, Berkovic SF, Berlangieri SU, Newton MR, Egan GF, Tochon-Danguy HJ et al. Comparison of ictal SPECT and interictal PET in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy. *Ann.Neurol.* 1995;37(6):738-45.
115. Otsubo H, Hwang PA, Jay V, Becker LE, Hoffman HJ, Gilday D et al. Focal cortical dysplasia in children with localization-related epilepsy: EEG, MRI, and SPECT findings. *Pediatr.Neurol.* 1993;9(2):101-7.
116. Holopainen IE, Lundbom NM, Metsahonkala EL, Komu ME, Sonninen PH, Haaparanta MT et al. Temporal lobe pathology in epilepsy: proton magnetic resonance spectroscopy and positron emission tomography study. *Pediatr.Neurol.* 1997;16(2):98-104.
117. Petroff OA, Pleban LA, Spencer DD. Symbiosis between in vivo and in vitro NMR spectroscopy: the creatine, N-acetylaspartate, glutamate, and GABA content of the epileptic human brain. *Magn Reson.Imaging* 1995;13(8):1197-211.

118. Li LM, Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Arnold DL. Spatial extent of neuronal metabolic dysfunction measured by proton MR spectroscopic imaging in patients with localization-related epilepsy. *Epilepsia* 2000;41(6):666-74.
119. Ng TC, Comair YG, Xue M, So N, Majors A, Kolem H et al. Temporal lobe epilepsy: presurgical localization with proton chemical shift imaging. *Radiology* 1994;193(2):465-72.
120. Connelly A, Van Paesschen W, Porter DA, Johnson CL, Duncan JS, Gadian DG. Proton magnetic resonance spectroscopy in MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1998;51(1):61-6.
121. Hsu YY, Chang CN, Chu NS, Lim KE, Chang C, Hsu JC. Lateralization and prognostic value of proton magnetic resonance spectroscopy in patients with intractable temporal lobe epilepsy. *Chang Gung.Med.J.* 2001;24(12):768-78.
122. Petroff OA, Errante LD, Rothman DL, Kim JH, Spencer DD. Neuronal and glial metabolite content of the epileptogenic human hippocampus. *Ann.Neurol.* 2002;52(5):635-42.
123. Behar KL, Rothman DL, Spencer DD, Petroff OA. Analysis of macromolecule resonances in ¹H NMR spectra of human brain. *Magn Reson.Med.* 1994;32(3):294-302.
124. Li LM, Cendes F, Antel SB, Andermann F, Serles W, Dubeau F et al. Prognostic value of proton magnetic resonance spectroscopic imaging for surgical outcome in patients with intractable temporal lobe epilepsy and bilateral hippocampal atrophy. *Ann.Neurol.* 2000;47(2):195-200.
125. Kilpatrick C, O'Brien T, Matkovic Z, Cook M, Kaye A. Preoperative evaluation for temporal lobe surgery. *J.Clin.Neurosci.* 2003;10(5):535-9.
126. Debets RM, Sadzot B, van Isselt JW, Brekelmans GJ, Meiners LC, van Huffelen AO et al. Is ¹¹C-flumazenil PET superior to ¹⁸F-FDG PET and ¹²³I-iomazenil SPECT in presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy? *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 1997;62(2):141-50.
127. Engelborghs S, D'Hooge R, De Deyn PP. Pathophysiology of epilepsy. *Acta Neurol.Belg.* 2000;100(4):201-13.
128. Illum N, Taudorf K, Heilmann C, Smith T, Wulff K, Mansa B. Intravenous immunoglobulin: a single-blind trial in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Neuropediatrics* 1990;21:87-90.
129. Schwartz SA, Gordon KE, Johnston MV, Goldstein GW. Use of intravenous immune globulin in the treatment of seizure disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:603-7.
130. Duse M, Notarangelo LD, Tiberti S, Menegat E, Plebani A, Ugazio AG. Intravenous immune globuline in the treatment of intractable childhood epilepsy. *Clin Exp Immunol* 1996;104:71-6.
131. Seager J, Jamison DL, Wilson J, Hayward AR, Soothill JF. IgA deficiency, epilepsy, and phenitoin treatment. *Lancet* 1975;10:632-5.
132. Ariizumi M, Baba K, Shiihara H, Ogawa K, Hibios S, Susuki Y. High dose gammaglobulin for intractable childhood epilepsy. *Lancet* 1983;11:162-3.
133. Eeg-Olofsson O, Osterland CK, Guttman RD, Andermann F, Prchal JF, Andermann E. Immunological studies in focal epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1988;78(358):368.
134. Aarli JA. Immunological aspects of epilepsy. *Brain Develop* 1993;15:41-50.

135. Pacitici R, Paris L, Di-Carlo S, Bacosi A, Pichini S, Zuccaro P. Cytokine production in blood mononuclear cells from epileptic patients. *Epilepsia* 1995;36:384-7.
136. Nieto M, Roldán S, Sánchez B, Candau R, Rodríguez R. Immunological study in patients with severe myoclonic epilepsy in infancy. *Rev Neurol* 2000;30:412-4.
137. Kawakami Y, Fukunaga Y, Kuwabara K, Fujita T, Fujino O, Hashimoto K. Clinical and immunological significance of neopterin measurement in cerebrospinal fluid in patients with febrile convulsions. *Brain Develop* 1999;21:458-60.
138. Leyva L, Torres MJ, Posadas S, Blanca M, Besso G, O'Valle F et al. Anticonvulsant-induced toxic epidermal necrolysis: monitoring the immunologic response. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:157-65.
139. Virta M, Hurme M, Helminen M. Increased plasma levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with febrile seizures. *Epilepsia* 2002;43(8):920-3.
140. Ichiyama T, Okada K, Lipton JM, Matsubara T, Hayashi T, Furukawa S. Sodium valproate inhibits production of TNF-alpha and IL-6 and activation of NF-kappaB. *Brain Res.* 2000;857(1-2):246-51.
141. Straussberg R, Amir J, Harel L, Punskey I, Bessler H. Pro- and anti-inflammatory cytokines in children with febrile convulsions. *Pediatr.Neurol.* 2001;24(1):49-53.
142. Penkowa M, Molinero A, Carrasco J, Hidalgo J. Interleukin-6 deficiency reduces the brain inflammatory response and increases oxidative stress and neurodegeneration after kainic acid-induced seizures. *Neuroscience* 2001;102(4):805-18.
143. Vezzani A, Moneta D, Richichi C, Aliprandi M, Burrows SJ, Ravizza T et al. Functional role of inflammatory cytokines and antiinflammatory molecules in seizures and epileptogenesis. *Epilepsia* 2002;43 Suppl 5:30-5.:30-5.
144. Vezzani A, Moneta D, Conti M, Richichi C, Ravizza T, De Luigi A et al. Powerful anticonvulsant action of IL-1 receptor antagonist on intracerebral injection and astrocytic overexpression in mice. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 2000;97(21):11534-9.
145. Peltola J, Eriksson K, Keranen T. Cytokines and seizures. *Arch.Neurol.* 2001;58(7):1168-9.
146. Berkovic SF, Jackson GD. The hippocampal sclerosis whodunit: enter the genes. *Ann.Neurol.* 2000;47(5):557-8.
147. Kanemoto K, Kawasaki J, Miyamoto T, Obayashi H, Nishimura M. Interleukin (IL)1beta, IL-1alpha, and IL-1 receptor antagonist gene polymorphisms in patients with temporal lobe epilepsy. *Ann.Neurol.* 2000;47(5):571-4.
148. Sahai S. Glutamate in the mammalian CNS. *Eur.Arch.Psychiatry Clin.Neurosci.* 1990;240(2):121-33.
149. Thomas PM, Phillips JP, Delanty N, O'Connor WT. Elevated extracellular levels of glutamate, aspartate and gamma-aminobutyric acid within the intraoperative, spontaneously epileptiform human hippocampus. *Epilepsy Res.* 2003;54(1):73-9.
150. Goren MZ, Onat F, Ozkara C, Ozyurt E, Eskazan E, Aker R. GABA and L-glutamic acid release in en bloc resection slices of human hippocampus: an in vitro microdialysis study. *Neurol.Sci.* 2001;22(4):297-302.
151. van Gelder T, Baan CC, Balk AH, Knoop CJ, Holweg CT, van der MP et al. Blockade of the interleukin (IL)-2/IL-2 receptor pathway with a monoclonal anti-IL-2 receptor antibody (BT563) does not prevent the development of acute heart allograft rejection in humans. *Transplantation* 1998;65(3):405-10.

152. During MJ, Ryder KM, Spencer DD. Hippocampal GABA transporter function in temporal-lobe epilepsy. *Nature* 1995;376(6536):174-7.
153. Shumate MD, Lin DD, Gibbs JW, III, Holloway KL, Coulter DA. GABA(A) receptor function in epileptic human dentate granule cells: comparison to epileptic and control rat. *Epilepsy Res.* 1998;32(1-2):114-28.
154. Kanthan R, Shuaib A, Griebel R, el Alazounni H, Miyashita H, Kalra J. Evaluation of monoaminergic neurotransmitters in the acute focal ischemic human brain model by intracerebral in vivo microdialysis. *Neurochem.Res.* 1996;21(5):563-6.
155. Cavalleiro EA, Fernandes MJ, Turski L, Naffah-Mazzacoratti MG. Spontaneous recurrent seizures in rats: amino acid and monoamine determination in the hippocampus. *Epilepsia* 1994;35(1):1-11.
156. Poli A, Contestabile A, Migani P, Rossi L, Rondelli C, Virgili M et al. Kainic acid differentially affects the synaptosomal release of endogenous and exogenous amino acidic neurotransmitters. *J Neurochem.* 1985;45(6):1677-86.
157. Jarvie PA, Logan TC, Geula C, Slevin JT. Entorhinal kindling permanently enhances Ca²⁺(+)-dependent L-glutamate release in regio inferior of rat hippocampus. *Brain Res.* 1990;508(2):188-93.
158. Brines ML, Tabuteau H, Sundaresan S, Kim J, Spencer DD, de Lanerolle N. Regional distributions of hippocampal Na⁺,K⁺-ATPase, cytochrome oxidase, and total protein in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1995;36(4):371-83.
159. Brines ML, Sundaresan S, Spencer DD, de Lanerolle NC. Quantitative autoradiographic analysis of ionotropic glutamate receptor subtypes in human temporal lobe epilepsy: up-regulation in reorganized epileptogenic hippocampus. *Eur.J.Neurosci.* 1997;9(10):2035-44.
160. Diehl B, Najm I, Mohamed A, Babb T, Ying Z, Bingaman W. Interictal EEG, hippocampal atrophy, and cell densities in hippocampal sclerosis and hippocampal sclerosis associated with microscopic cortical dysplasia.
161. Wolf HK, Aliashkevich AF, Blumcke I, Wiestler OD, Zentner J. Neuronal loss and gliosis of the amygdaloid nucleus in temporal lobe epilepsy. A quantitative analysis of 70 surgical specimens. *Acta Neuropathol.(Berl)* 1997;93(6):606-10.
162. von Campe G, Spencer DD, de Lanerolle NC. Morphology of dentate granule cells in the human epileptogenic hippocampus. *Hippocampus* 1997;7(5):472-88.
163. Houser CR, Esclapez M. Vulnerability and plasticity of the GABA system in the pilocarpine model of spontaneous recurrent seizures. *Epilepsy Res.* 1996;26(1):207-18.
164. Houser CR. Neuronal loss and synaptic reorganization in temporal lobe epilepsy. *Adv.Neurol.* 1999;79:743-61.:743-61.
165. Morrison RS, Kinoshita Y. The role of p53 in neuronal cell death. *Cell Death.Differ.* 2000;7(10):868-79.
166. Thatte U, Dahanukar S. Apoptosis: clinical relevance and pharmacological manipulation. *Drugs* 1997;54(4):511-32.
167. Pennypacker KR. AP-1 transcription factor complexes in CNS disorders and development. *J.Fla.Med.Assoc.* 1995;82(8):551-4.
168. Jimenez-Jimenez FJ, Garcia-Ruiz PJ, de Bustos F. [Calcium, neuronal death and neurological disease]. *Rev.Neurol.* 1996;24(134):1199-209.

169. Charriaut-Marlangue C, Aggoun-Zouaoui D, Represa A, Ben Ari Y. Apoptotic features of selective neuronal death in ischemia, epilepsy and gp 120 toxicity. *Trends Neurosci.* 1996;19(3):109-14.
170. Kondo T, Sharp FR, Honkaniemi J, Mikawa S, Epstein CJ, Chan PH. DNA fragmentation and Prolonged expression of c-fos, c-jun, and hsp70 in kainic acid-induced neuronal cell death in transgenic mice overexpressing human CuZn-superoxide dismutase. *J.Cereb.Blood Flow Metab* 1997;17(3):241-56.
171. Savitz SI, Rosenbaum DM. Apoptosis in neurological disease. *Neurosurgery* 1998;42(3):555-72.
172. Uysal H, Cevik IU, Soylemezoglu F, Elibol B, Ozdemir YG, Evrenkaya T et al. Is the cell death in mesial temporal sclerosis apoptotic? *Epilepsia* 2003;44(6):778-84.
173. Sloviter RS, Sollas AL, Neubort S. Hippocampal dentate granule cell degeneration after adrenalectomy in the rat is not reversed by dexamethasone. *Brain Res.* 1995;682(1-2):227-30.
174. Meldrum BS. Excitotoxicity and selective neuronal loss in epilepsy. *Brain Pathol.* 1993;3(4):405-12.
175. Mody I, MacDonald JF. NMDA receptor-dependent excitotoxicity: the role of intracellular Ca²⁺ release. *Trends Pharmacol.Sci.* 1995;16(10):356-9.
176. Pitkanen A, Halonen T. Prevention of neuronal cell death by anticonvulsants in experimental epilepsy (extended abstract). *Acta Neurol.Scand.Suppl* 1995;162:22-3.:22-3.
177. Scharfman HE. Conditions required for polysynaptic excitation of dentate granule cells by area CA3 pyramidal cells in rat hippocampal slices. *Neuroscience* 1996;72(3):655-8.
178. Lieb JP, Babb TL. Interhemispheric propagation time of human hippocampal seizures: II. Relationship to pathology and cell density. *Epilepsia* 1996;27:294-300.
179. Sloviter RS, Zappone CA, Harvey BD, Bumanglag AV, Bender RA, Frotscher M. "Dormant basket cell" hypothesis revisited: relative vulnerabilities of dentate gyrus mossy cells and inhibitory interneurons after hippocampal status epilepticus in the rat. *J Comp Neurol* 2003;459(1):44-76.
180. McLaughlin J, Roozendaal B, Dumas T, Gupta A, Ajilore O, Hsieh J et al. Sparing of neuronal function postseizure with gene therapy. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 2000;97(23):12804-9.
181. Bazan NG. The neuromessenger platelet-activating factor in plasticity and neurodegeneration. *Prog.Brain Res.* 1998;118:281-91.:281-91.
182. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951;193:265-75.
183. Peat MA, Gibb JW. High-Performance liquid chromatographic determination of indolamines, dopamine and norepinefrine in rat brain with fluorometric detection. *Ann Biochem* 1983;128:275-80.
184. Biraben A, Taussig D, Bernard AM, Vignal JP, Scarabin JM, Chauvel P et al. Video-EEG and ictal SPECT in three patients with both epileptic and non-epileptic seizures. *Epileptic.Disord.* 1999;1(1):51-5.
185. Gotman J, Ives JR, Gloor P, Quesney LF, Bergsma P. Monitoring at the Montreal Neurological Institute. *Electroencephalogr.Clin Neurophysiol Suppl* 1985;37:327-40.:327-40.

186. Montenegro MA, Guerreiro MM, Scotoni AE, Stella F, Leone AA, Honorato DC et al. De novo psychogenic seizures after epilepsy surgery: case report. *Arq Neuropsiquiatr.* 2000;58(2B):535-7.
187. Todorov A, Lesser R, Uematsu S. Distribution in time of seizures during presurgical EEG monitoring. *Neurology* 1994;44:1060-4.
188. Swick CT, Bouthillier A, Spencer SS. Seizure occurrence during long-term monitoring. *Epilepsia* 1996;37:927-30.
189. Rak I. Adequacy of precertified 3-day length of stay for successful video-EEG long-term monitoring. *Epilepsia* 1992;33:61.
190. Foldvary N, Klem G, Hammel J, Bingaman W, Najm I, Luders H. The localizing value of ictal EEG in focal epilepsy. *Neurology* 2001;57(11):2022-8.
191. Blume WT, Ravindran J, Lowry NJ. Late lateralizing and localizing EEG features of scalp-recorded temporal lobe seizures. *J.Clin.Neurophysiol.* 1998;15(6):514-20.
192. Blume WT, Kaibara M. The start-stop-start phenomenon in subdurally recorded seizures. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology* 1993;86:94-9.
193. Sperling M, O'Connor M. Auras and subclinical seizures: Characteristics and prognostic significance. *Ann Neurol* 1990;28:320-8.
194. Salanova V, Andermann F, Rasmussen T, Olivier A, Quesney LF. Parietal lobe epilepsy. Clinical manifestations and outcome in 82 patients treated surgically between 1929 and 1988. *Brain* 1995;118(Pt 3):607-27.
195. Chang BS, Ives JR, Schomer DL, Drislane FW. Outpatient EEG monitoring in the presurgical evaluation of patients with refractory temporal lobe epilepsy. *J.Clin.Neurophysiol.* 2002;19(2):152-6.
196. Williamson A, Patrylo PR, Spencer DD. Decrease in inhibition in dentate granule cells from patients with medial temporal lobe epilepsy. *Ann.Neurol.* 1999;45(1):92-9.
197. Blume WT. The necessity for sphenoidal electrodes in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy: con position. *J.Clin.Neurophysiol.* 2003;20(5):305-10.
198. Weinand ME, Deogaonkar M, Kester MM, Labiner DM. Electrographic factors associated with temporal lobe epileptogenicity. *Pathophysiology* 2000;7:33-9.
199. Pfander M, Arnold S, Henkel A, Weil S, Werhahn KJ, Eisensehr I et al. Clinical features and EEG findings differentiating mesial from neocortical temporal lobe epilepsy. *Epileptic.Disord.* 2002;4(3):189-95.
200. Yacubian EM, Valerio RM, Jorge CL, Fiore LA, Cukiert A, de Assis LM. [Clinical manifestations in complex partial crisis of the temporal lobe: a video-electroencephalographic study]. *Arq Neuropsiquiatr.* 1994;52(2):137-43.
201. Wieser HG. [Current possibilities of the operative treatment of epilepsy]. *Nervenarzt* 1985;56(8):404-9.
202. Kotagal P, Arunkumar G, hammel J, Mascha E. Complex partial seizures of frontal lobe onset statistical analysis of ictal semiology. *Seizure.* 2003;12(5):268-81.
203. Wieser HG, Ortega M, Friedman A, Yonekawa Y. Long-term seizure outcomes following amygdalohippocampectomy. *J.Neurosurg.* 2003;98(4):751-63.

204. Gupta AK, Jeavons PM, Hughes RC, Covanis A. Aura in temporal lobe epilepsy: clinical and electroencephalographic correlation. *J Neurol Neurosurg.Psychiatry* 1983;46(12):1079-83.
205. Crespel A, Baldy-Moulinier M, Coubes P. The relationship between sleep and epilepsy in frontal and temporal lobe epilepsies: practical and physiopathologic considerations. *Epilepsia* 1998;39(2):150-7.
206. Gotman J, Gloor P, Quesney LF. Differential aspects of sleep epilepsy. *Can.J Neurol Sci.* 1986;13(2):149.
207. Wieser HG. Temporal lobe epilepsy, sleep and arousal: stereo-EEG findings. *Epilepsy Res.Suppl* 1991;2:97-119.:97-119.
208. Lancman ME, Morris HH, III, Raja S, Sullivan MJ, Saha G, Go R. Usefulness of ictal and interictal 99mTc ethyl cysteinate dimer single photon emission computed tomography in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 1997;38(4):466-71.
209. Haut SR, Swick C, Freeman K, Spencer S. Seizure clustering during epilepsy monitoring. *Epilepsia* 2002;43(7):711-5.
210. Quesney LF, Risinger MW, Shewmon DA. Extracranial EEG evaluation. In: New York: Raven Press, editor. *Surgical treatment of the epilepsies*. 2nd ed. 1993. p. 173-95.
211. Ebersole JS, Pacia S. Localization of Temporal Lobe Foci by Ictal EEG Patterns. *Epilepsia* 1996;37(4):386-99.
212. Stefan H, Pawlik G, Bocher-Schwarz HG, Biersack HJ, Burr W, Penin H et al. Functional and morphological abnormalities in temporal lobe epilepsy: a comparison of interictal and ictal EEG, CT, MRI, SPECT and PET. *J.Neurol.* 1987;234(6):377-84.
213. Martinez M, Santamaria J, Mercader JM, Catafau A, Cardenal C, Lomena F. Correlation of MRI hippocampal volume analysis, video/EEG monitoring and inter- and postictal single photon emission tomography in refractory focal epilepsy. *Neuroradiology* 1994;36(1):11-6.
214. Kilpatrick C, Cook M, Matkovic Z, O'Brien T, Kaye A, Murphy M. Seizure frequency and duration of epilepsy are not risk factors for postoperative seizure outcome in patients with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 1999;40(7):899-903.
215. Coan AC, Kobayashi E, Li LM, Cendes F. Quantification of hippocampal signal intensity in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *J Neuroimaging* 2003;13(3):228-33.
216. Doherty CP, Cole AJ. The requirement for ictal EEG recordings prior to temporal lobe epilepsy surgery. *Arch.Neurol.* 2001;58(4):678-80.
217. Koenig T, Marti-Lopez F, Valdes-Sosa P. Topographic time-frequency decomposition of the EEG. *Neuroimage.* 2001;14(2):383-90.
218. Janszky J, Halasz P, Rasonyi G. Information value of scalp-recorded ictal EEG in unilateral mesiotemporal epilepsy. *Epilepsia* 1999;40(3):387-9.
219. Sadler M, Desbiens R. Scalp EEG in temporal lobe epilepsy surgery. *Can.J.Neurol.Sci.* 2000;27 Suppl 1:S22-8; discussion S50-2.:S22-S28.
220. Wieser HG. [Future perspectives in epilepsy treatment]. *Schweiz.Rundsch.Med Prax.* 1996;85(4):102-5.

221. Fernandez Torre JL, Alarcon G, Binnie CD, Polkey CE. Comparison of sphenoidal, foramen ovale and anterior temporal placements for detecting interictal epileptiform discharges in presurgical assessment for temporal lobe epilepsy. *Clin.Neurophysiol.* 1999;110(5):895-904.
222. Ergene E, Shih J, Blum D, So Nk. Frequency of bitemporal independent interictal epileptiform discharges in temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:213-8.
223. Kotagal P, Luders H, Morris HH, III. Dystonic posturing in complex partial seizures of temporal lobe onset:a new lateralizing sign. *Neurology* 1989;39:196-201.
224. Shihabuddin B, Abou-Khalil B, Delbeke D, Fakhoury T. Orbito-frontal epilepsy masquerading as temporal lobe epilepsy-a case report. *Seizure.* 2001;10(2):134-8.
225. Abou-Khalil B, Andermann E, Andermann F, Olivier A, Quesney LF. Temporal lobe epilepsy after prolonged febrile convulsions: excellent outcome after surgical treatment. *Epilepsia* 1993;34(5):878-83.
226. Dupont S, Semah F, Boon P, Saint-Hilaire JM, Adam C, Broglin D et al. Association of ipsilateral motor automatisms and contralateral dystonic posturing: a clinical feature differentiating medial from neocortical temporal lobe epilepsy. *Arch.Neurol.* 1999;56(8):927-32.
227. Kuba R, Rektor I, Brazdil M. Ictal limb dystonia in temporal lobe epilepsy. an invasive video-EEG finding. *Eur.J.Neurol.* 2003;10(6):641-9.
228. Serles W, Caramanos Z, Lindinger G, Pataraiia E, Baumgartner C. Combining ictal surface-electroencephalography and seizure semiology improves patient lateralization in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000;41(12):1567-73.
229. Wieser HG. Epilepsy surgery. *Baillieres Clin.Neurol.* 1996;5(4):849-75.
230. Tokumitsu T, Mancuso A, Weinstein PR, Weiner MW, Naruse S, Maudsley AA. Metabolic and pathological effects of temporal lobe epilepsy in rat brain detected by proton spectroscopy and imaging. *Brain Res.* 1997;744(1):57-67.
231. Stefan H, Feistel H, Bauer J, Erbguth F, Wolf F, Neundorfer B. [Regional changes in cerebral circulation in epileptic seizure: measurements using 99m Tc-HM-PAO-SPECT]. *Nervenarzt* 1988;59(5):299-303.
232. Lee DS, Lee SK, Kim YK, Kang E, Lee JS, Chung JK et al. The usefulness of repeated ictal SPET for the localization of epileptogenic zones in intractable epilepsy. *Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging* 2002;29(5):607-14.
233. Andraus ME, Cosenza CA, Fonseca LM, Andraus CF, D'Andrea I, Alves-Leon SV. [Interictal brain SPECT in patients with medically refractory temporal lobe epilepsy]. *Arq Neuropsiquiatr.* 2002;60(3-B):779-87.
234. Rowe CC, Berkovic SF, Austin MC, Saling M, Kalnins RM, McKay WJ et al. Visual and quantitative analysis of interictal SPECT with technetium-99m-HMPAO in temporal lobe epilepsy. *J.Nucl.Med.* 1991;32(9):1688-94.
235. Markand ON, Salanova V, Whelihan E, Emsley CL. Health-related quality of life outcome in medically refractory epilepsy treated with anterior temporal lobectomy. *Epilepsia* 2000;41(6):749-59.
236. Dietrich ME, Bergen D, Smith MC, Fariello R, Ali A. Correlation of abnormalities of interictal n-isopropyl-p-iodoamphetamine single-photon emission tomography with focus of seizure onset in complex partial seizure disorders. *Epilepsia* 1991;32(2):187-94.

237. Lamy C, Derambure P, Josien E, Destee A, Vermesch P, Leduc V et al. [Factors playing a role in the increase of localized perfusion observed by single-photon emission-computed tomography during an epileptic seizure]. *Rev.Neurol.(Paris)* 2000;156(12):1113-9.
238. Shin WC, Hong SB, Tae WS, Seo DW, Kim SE. Ictal hyperperfusion of cerebellum and basal ganglia in temporal lobe epilepsy: SPECT subtraction with MRI coregistration. *J.Nucl.Med.* 2001;42(6):853-8.
239. Chang DJ, Zubal IG, Gottschalk C, Necochea A, Stokking R, Studholme C et al. Comparison of statistical parametric mapping and SPECT difference imaging in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2002;43(1):68-74.
240. Van Paesschen W, Dupont P, Van Driel G, Van Billoen H, Maes A. SPECT perfusion changes during complex partial seizures in patients with hippocampal sclerosis. *Brain* 2003;126(Pt 5):1103-11.
241. Bohnen NI, O'Brien TJ, Mullan BP, So EL. Cerebellar changes in partial seizures: clinical correlations of quantitative SPECT and MRI analysis. *Epilepsia* 1998;39(6):640-50.
242. Setoain F, Lomena F, Arroyo S, Fuster D, Pavia J, Catafau A et al. [Cerebral SPECT in partial epilepsy]. *Rev.Esp.Med.Nucl.* 1998;17(4):272-7.
243. Newton MR, Berkovic SF, Austin MC, Reutens DC, McKay WJ, Bladin PF. Dystonia, clinical lateralization, and regional blood flow changes in temporal lobe seizures. *Neurology* 1992;42(2):371-7.
244. Duncan R, Patterson J, Hadley D, Roberts R, Bone I. Interictal temporal hypoperfusion is related to early-onset temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1996;37(2):134-40.
245. Duncan R, Patterson J, Roberts R, Hadley DM, Bone I. Ictal/postictal SPECT in the pre-surgical localisation of complex partial seizures. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 1993;56(2):141-8.
246. Cross JH, Gordon I, Connelly A, Jackson GD, Johnson CL, Neville BG et al. Interictal 99Tc(m) HMPAO SPECT and 1H MRS in children with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1997;38(3):338-45.
247. Weil S, Noachtar S, Arnold S, Yousry TA, Winkler PA, Tatsch K. Ictal ECD-SPECT differentiates between temporal and extratemporal epilepsy: confirmation by excellent postoperative seizure control. *Nucl.Med.Commun.* 2001;22(2):233-7.
248. Suhy J, Laxer KD, Capizzano AA, Vermathen P, Matson GB, Barbaro NM et al. 1H MRSI predicts surgical outcome in MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2002;58(5):821-3.
249. Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Matthews PM, Arnold DL. Normalization of neuronal metabolic dysfunction after surgery for temporal lobe epilepsy. Evidence from proton MR spectroscopic imaging. *Neurology* 1997;49(6):1525-33.
250. Cross JH, Connelly A, Jackson GD, Johnson CL, Neville BG, Gadian DG. Proton magnetic resonance spectroscopy in children with temporal lobe epilepsy. *Ann.Neurol.* 1996;39(1):107-13.
251. Breiter SN, Arroyo S, Mathews VP, Lesser RP, Bryan RN, Barker PB. Proton MR spectroscopy in patients with seizure disorders. *AJNR Am.J.Neuroradiol.* 1994;15(2):373-84.
252. Rafael H, Mego R, Moromizato P, Garcia W. Omental transplantation for temporal lobe epilepsy: report of two cases. *Neurol.India* 2002;50(1):71-4.

253. Holmes MD, Miles AN, Dodrill CB, Ojemann GA, Wilensky AJ. Identifying potential surgical candidates in patients with evidence of bitemporal epilepsy. *Epilepsia* 2003;44(8):1075-9.
254. Spencer SS. When should temporal-lobe epilepsy be treated surgically? *Lancet Neurol.* 2002;1(6):375-82.
255. Hardy SG, Miller JW, Holmes MD, Born DE, Ojemann GA, Dodrill CB et al. Factors predicting outcome of surgery for intractable epilepsy with pathologically verified mesial temporal sclerosis. *Epilepsia* 2003;44(4):565-8.
256. Fountain NB, Lothman EW. Pathophysiology of status epilepticus. *J.Clin.Neurophysiol.* 1995;12(4):326-42.
257. Holmes GL, Ben Ari Y. The neurobiology and consequences of epilepsy in the developing brain. *Pediatr.Res.* 2001;49(3):320-5.
258. Cendes F, Stanley JA, Dubeau F, Andermann F, Arnold DL. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging for discrimination of absence and complex partial seizures. *Ann.Neurol.* 1997;41(1):74-81.
259. Chatrian GE, Tsai ML, Temkin NR, Holmes MD, Pauri F, Ojemann GA. Role of the ECoG in tailored temporal lobe resection: the University of Washington experience. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.Suppl* 1998;48:24-43.:24-43.
260. Vezzani A, Conti M, De Luigi A, Ravizza T, Moneta D, Marchesi F et al. Interleukin-1beta immunoreactivity and microglia are enhanced in the rat hippocampus by focal kainate application: functional evidence for enhancement of electrographic seizures. *J.Neurosci.* 1999;19(12):5054-65.
261. Barnada EJ, Gabourel JD, Davies GH, Craig S. Effects of phenitoin on man's immunity. Evaluation of changes in serum immunoglobulins, complement and antinuclear antibody. *Am J Med* 1983;74:289-96.
262. Callenbach PM, Jol-Van Der Zijde CM, Greetz AT. Immunoglobulins in children with epilepsy: the dutch study of epilepsy in childhood. *Clin Exp Immunol* 2003;132:144-5.
263. Mueller SG, Weber OM, Duc CO, Meier D, Russ W, Boesiger P et al. Effects of vigabatrin on brain GABA+/Cr signals in focus-distant and focus-near brain regions monitored by 1H-NMR spectroscopy. *Eur.J Neurol* 2003;10(1):45-52.
264. Proper EA, Oestreicher AB, Jansen GH, Veelen CW, van Rijen PC, Gispen WH et al. Immunohistochemical characterization of mossy fibre sprouting in the hippocampus of patients with pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy. *Brain* 2000;123(Pt 1):19-30.
265. Krebs MO. [Excitatory amino-acids, a new class of neurotransmitters. Pharmacology and functional properties]. *Encephale* 1992;18(3):271-9.
266. Eid T, Thomas MJ, Spencer DD, Runden Pran E, Lai J C K, Malthankar GV et al. Loss of glutamine synthetase in the human epileptogenic hippocampus: possible mechanism for raised extracellular glutamate in mesial temporal lobe epilepsy. *Lancet* 2004;363:28-37.
267. Velasco F, Velasco M, Velasco AL, Menez D, Rocha L. Electrical stimulation for epilepsy: stimulation of hippocampal foci. *Stereotact.Funct.Neurosurg.* 2001;77(1-4):223-7.
268. Rogawski MA, Donevan SD. AMPA receptors in epilepsy and as targets for antiepileptic drugs. *Adv.Neurol.* 1999;79:947-63.:947-63.

269. Grieb P, Stelmasiak Z, Rejdak K, Rejdak R. [The mechanisms of neuronal death and advances in the neural protection in epilepsy]. *Neurol.Neurochir.Pol.* 2000;34 Suppl 8:85-93.:85-93.
270. Yachnis AT, Powell SZ, Olmsted JJ, Eskin TA. Distinct neurodevelopmental patterns of bcl-2 and bcl-x expression are altered in glioneuronal hamartias of the human temporal lobe. *J.Neuropathol.Exp.Neurol.* 1997;56(2):186-98.
271. Yachnis AT, Roper SN, Love A, Fancey JT, Muir D. Bcl-2 immunoreactive cells with immature neuronal phenotype exist in the nonepileptic adult human brain. *J.Neuropathol.Exp.Neurol.* 2000;59(2):113-9.
272. Henshall DC, Skradski SL, Meller R, Araki T, Minami M, Schindler CK et al. Expression and differential processing of caspases 6 and 7 in relation to specific epileptiform EEG patterns following limbic seizures. *Neurobiol.Dis.* 2002;10(2):71-87.