

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

**FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Fisiología**



**ESTUDIO NEUROFISIOLÓGICO DE LA MEMORIA
DECLARATIVA EN EL HOMBRE**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María Elena Lacruz de Diego

Bajo la dirección de los doctores:
Jorge Juan García Seoane, Gonzalo Alarcón Palomo
y Antonio Valentín Huete

Madrid, 2006

- **ISBN: 978-84-669-2946-2**

Universidad Complutense de Madrid
Departamento de Fisiología
Facultad de Medicina



**ESTUDIO NEUROFISIOLÓGICO DE LA
MEMORIA DECLARATIVA EN EL HOMBRE**

TESIS DOCTORAL

María Elena Lacruz de Diego

2006

ESTUDIO NEUROFISIOLÓGICO DE LA MEMORIA DECLARATIVA EN EL HOMBRE

Trabajo de Investigación que presenta
MARIA ELENA LACRUZ DE DIEGO
para optar al grado de Doctor en Neurociencias
en la Universidad Complutense de Madrid

dirigido por los Doctores

D. JORGE JUAN GARCÍA SEOANE
D. GONZALO ALARCÓN PALOMO
D. ANTONIO VALENTÍN HUETE

Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid

Esta tesis doctoral ha sido realizada en el *Departamento de Fisiología* de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y en el *Departamento de Neurofisiología Clínica* del hospital King's College de Londres (Reino Unido).

Parte de los resultados correspondientes a esta Tesis Doctoral han sido publicados en forma de Artículo o Abstracts en las siguientes revistas científicas

- Epilepsia; 43(Suppl. 8):78 (2002)
- Epilepsia; 45(Suppl. 3):184 (2004)
- J Neurol Neurosurg Psychiatry 75(4):600-7 (2004)

Resumen:

El objetivo general de esta tesis doctoral es profundizar en el conocimiento de la relación entre la memoria declarativa, el lóbulo temporal y otras áreas corticales, por medio del análisis de los déficits de memoria que resultan de la supresión permanente (cirugía del lóbulo temporal) o temporal (estimulación eléctrica) de la función del lóbulo temporal, y de las conexiones fronto-temporales, en pacientes con epilepsia fármaco resistente.

En el estudio de los cambios en la función de memoria, en relación con una mayor o menor resección del lóbulo temporal, comparando los efectos de la resección del medial temporal, amigdalohipocampectomía (AH) frente a la resección de gran parte del lóbulo temporal (LT), encontramos que ambas operaciones tienen un efecto semejante en la función de memoria. Sin embargo, al tener en cuenta las puntuaciones obtenidas en el test de Wada previo a la operación comprobamos que los pacientes que se sometieron a la mayor resección habiendo fallado el test de Wada mostraron mayores déficits de memoria visual que aquellos que pasaron el test de Wada ($Z=-2.068$, $p<0,05$). Además, el test de Wada es un buen predictor prequirúrgico, para los déficits de memoria verbal en aquellos pacientes que se someten a lobectomía temporal ($\rho=0,765$, $p<0,01$) y no en los demás pacientes.

El estudio de las conexiones funcionales de la corteza humana *in vivo* a través del análisis de las respuestas evocadas por la estimulación eléctrica con pulsos únicos, mostró que el lóbulo temporal tiene un alto índice de conexión interno entre las distintas estructuras (entre 67 y 95%) y un índice menor de conexión externo (entre 0 y 25%), lo que sugiere la formación de circuitos reverberantes que puedan participar en la función de memoria declarativa inmediata. El lóbulo frontal tiene también un alto índice de conexión interno entre las distintas estructuras (entre 43 y 88%) y un índice menor de conexión externo (entre 12 y 40%).

En el estudio de la memoria asociada a la estimulación eléctrica medial temporal, la estimulación medial temporal unilateral con pulsos únicos durante la realización de una tarea de reconocimiento no produjo efectos significativos en la ejecución de la misma ($p>0,05$). Sin embargo, los sujetos cometieron más errores en la misma tarea durante la estimulación bilateral ($Z=-2.207$, $p<0,05$). Estos resultados proporcionan evidencia directa de que las estructuras mediales temporales están involucradas en la función de memoria declarativa en humanos. Sugieren que es necesaria la inactivación de ambas cortezas mediales temporales para producir un déficit significativo de memoria y que sería suficiente con un sólo hemisferio para mantener una función aceptable.

Memoria declarativa, memoria de reconocimiento, estructuras mediales temporales, lobectomía temporal, amigdalohipocampectomía, conexión funcional, estimulación eléctrica con pulsos únicos.

Abstract:

The objective of this work is to investigate the relation between declarative memory, temporal lobe and other cortical areas. Memory deficits associated to the permanent (temporal lobe surgery) or temporary suppression (electric stimulation) of temporal lobe function, and the presence of fronto-temporal connections were studied in drug-resistant epilepsy patients.

Memory effects were studied in relation to the size of a unilateral temporal lobe resection by comparing the effects of two medial temporal lobe resections: amygdalo-hippocampectomy (AH) and temporal lobectomy (LT). Both resections produced a similar effect on memory function. However, when Wada scores (memory) were taken into consideration, we obtained that patients who underwent LT and failed the Wada test showed greater visual memory deficits as those who passed the Wada test ($Z=-2,068$, $p<0.05$). The Wada test proved to be a good pre-surgical predictor for the verbal memory deficits in those patients who underwent LT ($\rho=0.765$, $p<0.01$) but not necessarily in the rest of the patients.

Evoked responses to direct cortical electrical stimulation with single pulses showed that the temporal lobe has a high index of internal connections (between 67 and 95%) and a lower index of external connections (between 0 and 25%). This will support the presence of reverberant circuits that could participate in the immediate declarative memory function. The frontal lobe has as well a high index of internal connections (between 43 and 88%) and a lower index of external connections (between 0 and 25%).

The effects of the memory associated to electrical stimulation of medial temporal structures showed that unilateral stimulation with single pulses during a recognition memory task did not produce significant effects on the performance ($p>0.05$). However, the participants showed lower memory scores on the same task during bilateral stimulation ($Z=-2,207$, $p<0.05$). These results provide direct evidence that the medial temporal structures are involved in the declarative memory function in humans. They suggest that bilateral medial temporal cortex inactivation is necessary to produce a significant memory deficit, and a single hemisphere would be enough to maintain an acceptable performance.

Declarative memory, recognition memory, medial temporal structures, temporal lobectomy, amygdalo-hippocampectomy, functional connection, single pulse electrical stimulation.

Abreviaturas empleadas:

AH	amigdalohipocampectomía
CI ó CIT	cociente intelectual (total)
CIM	cociente intelectual manipulativo
CIV	cociente intelectual verbal
conver.	convergencia
diver.	divergencia
EEG	electroencefalograma
ELT	epilepsia del lóbulo temporal
EMT	estructuras mediales temporales
Estim	estimulación
IAP	intracarotid amobarbital procedure (test de Wada)
ILAE	International League Against Epilepsy
LaF	electrodo profundo en el área anterior del lóbulo frontal izquierdo
LsT	electrodo subtemporal izquierdo
LT	lobectomía temporal
μ V	micro voltios
mA	miliamperios
MLiW	subescala de memoria lógica (recuerdo inmediato). Escala de memoria Wechsler-revisada
MLrW	subescala de memoria lógica (recuerdo tras retraso). Escala de memoria Wechsler-revisada
mseg.	milisegundos

MT	medial temporal
MTS	esclerosis medial temporal
N	número de pacientes en un determinado grupo
na	no aplicable
PET	tomografía por emisión de positrones
RaF	electrodo profundo en el área anterior del lóbulo frontal derecho
Rey%	Figura de Rey-Osterrieth, porcentaje de recuerdo
RM	resonancia magnética
RMf	resonancia magnética funcional
RsT	electrodo subtemporal derecho
seg.	segundos
SPES	estimulación eléctrica con pulsos únicos

Índice

I. INTRODUCCIÓN 1

1. Memoria	2
1.1. Sistemas de memoria	3
1.1.1. Memoria a largo y corto plazo	3
1.1.2. Memoria declarativa y procedimental.....	4
1.1.3. Recuperación de la información.....	6
1.2. Memoria episódica	7
1.2.1. Estudios de pacientes con lesiones cerebrales.....	8
1.2.2. Estudios con técnicas de neuroimagen.....	12
1.2.3. Estudios con técnicas de inactivación.....	15
1.2.4. Conectividad funcional	18
2. Epilepsia	20
2.1. Definición y epidemiología	20
2.2. Tipos de crisis y tipos de epilepsia	22
2.3. Epilepsia del lóbulo temporal	23
2.3.1. Asesoramiento prequirúrgico	25
2.3.1.1. Localización del foco epileptógeno.....	33
2.3.1.1.1. Estimulación eléctrica con pulsos únicos.....	34
2.3.1.2. Estimación de déficits funcionales.....	35
2.3.2. Tratamiento quirúrgico.....	37
2.3.3. Efectos neurofisiológicos y neuropsicológicos de la operación.....	38

II. OBJETIVOS 42

III. MATERIAL Y MÉTODOS 45

1. Pacientes	46
1.1. Estudio de los efectos cognitivos asociados a LT o a AH	46
1.2. Estudio de las conexiones funcionales mediante SPES	47
1.3. Estudio de la memoria asociada a la estimulación eléctrica MT	49
2. Electrodo intracraneales.....	50

3. Monitorización electroencefalográfica (EEG)	52
4. Test de Wada (o procedimiento del amobarbital intracarotideo).....	53
4.1. Protocolo antiguo de evaluación de memoria y lenguaje	55
4.2. Protocolo nuevo de evaluación de memoria y lenguaje	58
5. Evaluación neuropsicológica.....	62
5.1. Instrumentos empleados	63
6. Protocolo de estimulación eléctrica con pulsos únicos	65
6.1. Estudio de las conexiones funcionales mediante SPES	65
6.2. Estudio de las alteraciones de memoria asociadas a la estimulación eléctrica MT	70
6.3. Test de memoria de reconocimiento	74
7. Resecciones empleadas	77
8. Análisis de datos.....	79
8.1. Estudio de los efectos cognitivos asociados a LT o a AH	80
8.2. Estudio de las conexiones funcionales mediante SPES	80
8.3. Estudio de las alteraciones de memoria asociadas a la estimulación eléctrica MT	82
 IV. RESULTADOS	 85
<hr/>	
1. Estudio de los efectos cognitivos asociados a LT o a AH	86
1.1. Características epidemiológicas de los pacientes	86
1.2. Puntuaciones neuropsicológicas en función del tipo de intervención	90
1.3. Puntuaciones neuropsicológicas en función del test de Wada y de la intervención	92
1.4. Correlación entre el test de Wada y puntuaciones de cambio neuropsicológicas	98
2. Estudio de las conexiones funcionales mediante SPES	101
2.1. Hemisferio epileptógeno vs. no epileptógeno	101
2.2. Conexiones ipsilaterales	103
2.2.1. Conexiones intra-temporales	107
2.2.2. Conexiones intra-frontales	109
2.2.3. Conexiones temporo-frontales ipsilaterales	111
2.2.4. Conexiones fronto-temporales ipsilaterales	111

2.3. Conexiones contralaterales.....	112
2.3.1. Conexiones temporales contralaterales	113
2.3.2. Conexiones frontales contralaterales.....	117
2.3.3. Conexiones temporo-frontales contralaterales	119
2.3.4. Conexiones fronto-temporales contralaterales	119
3. Estudio de la memoria asociada a la estimulación eléctrica MT	120
3.1. Características de la muestra	121
3.2. Estimulación eléctrica	123
3.3. Estimulación unilateral: hemisferio epileptógeno vs. no epileptógeno.....	125
3.4. Estimulación unilateral: hemisferio derecho vs. izquierdo	127
3.5. Estimulación bilateral	130
V. DISCUSIÓN	133
<hr/>	
1. Estudio de los efectos cognitivos asociados a LT o a AH	137
2. Estudio de las conexiones funcionales mediante SPES	142
3. Estudio de la memoria asociada a la estimulación eléctrica MT	148
VI. CONCLUSIONES	153
<hr/>	
VII. BIBLIOGRAFÍA	158
<hr/>	

Tablas y figuras

<i>Tabla I.1.</i>	<i>Meta-análisis de los patrones de activación vistos en pruebas de neuroimagen funcional en tareas de memoria episódica</i>	14
<i>Tabla I.2.</i>	<i>Meta-análisis de los patrones de activación vistos en pruebas de neuroimagen funcional en tareas de memoria episódica</i>	15
<i>Tabla I.3.</i>	<i>Protocolo de asesoramiento prequirúrgico</i>	28
<i>Tabla I.4.</i>	<i>Clasificación del pronóstico postoperatorio</i>	38
<i>Tabla III.1.</i>	<i>Matriz de decisión siguiendo la teoría de detección de señales</i>	83
<i>Tabla IV.1.</i>	<i>Características epidemiológicas de los pacientes sometidos a LT y AH</i>	87
<i>Tabla IV.2.</i>	<i>Puntuaciones en el test de Wada de los pacientes sometidos a LT y AH</i>	88
<i>Tabla IV.3.</i>	<i>Características epidemiológicas de pacientes que fallan el test de Wada y se someten a LT y AH</i>	89
<i>Tabla IV.4.</i>	<i>Puntuaciones en el test de Wada en pacientes que fallan el test de Wada y se someten a LT o AH</i>	90
<i>Tabla IV.5.</i>	<i>Medianas y rangos de las puntuaciones neuropsicológicas preoperatorias y de cambio en función del tipo de operación</i>	91
<i>Tabla IV.6.</i>	<i>Medianas de las puntuaciones neuropsicológicas de pacientes sometidos a LT o AH en función de los resultados en el test de Wada</i>	94
<i>Tabla IV.7.</i>	<i>Medianas de las puntuaciones neuropsicológicas de pacientes sometidos a LT y a AH en función de que pasaran o fallaran el test de Wada</i>	96
<i>Tabla IV.8.</i>	<i>Número de hemisferios con respuestas ipsilaterales al hemisferio estimulado</i>	102
<i>Tabla IV.9.</i>	<i>Número de hemisferios con respuestas contralaterales al hemisferio estimulado</i>	103
<i>Tabla IV.10.</i>	<i>Índice de conexión ipsilateral en las cortezas temporal y frontal</i>	105
<i>Tabla IV.11.</i>	<i>Índice de conexión contralateral en las cortezas temporal y frontal</i>	114
<i>Tabla IV.12.</i>	<i>Características de la muestra de pacientes sometidos a estimulación eléctrica medial temporal</i>	121
<i>Tabla IV.13.</i>	<i>Puntuaciones de cada paciente para los tests de control, estimulación del hemisferio epileptógeno y no epileptógeno</i>	127
<i>Tabla IV.14.</i>	<i>Puntuaciones de cada paciente para los tests de control, estimulación de las estructuras MT izquierdas y MT derechas</i>	129
<i>Tabla IV.15.</i>	<i>Puntuaciones de cada paciente para los tests de control y estimulación bilateral MT</i>	130

<i>Figura I.1.</i>	<i>Características de los seis sistemas básicos de memoria</i>	3
<i>Figura I.2.</i>	<i>Vista esquemática de las estructuras mediales temporales relevantes para la memoria declarativa</i>	9
<i>Figura I.3.</i>	<i>Representación del diencéfalo</i>	11
<i>Figura I.4.</i>	<i>Posicionamiento de los electrodos intracraneales</i>	30
<i>Figura III.1.</i>	<i>Tipos de electrodos intracraneales empleados</i>	51
<i>Figura III.2.</i>	<i>Representación gráfica del test de Wada</i>	54
<i>Figura III.3.</i>	<i>Hoja de recogida de datos empleada en el protocolo antiguo del test de Wada en el hospital King's College</i>	57
<i>Figura III.4.</i>	<i>Hojas de recogida de datos empleadas en el protocolo nuevo del test de Wada en el hospital King's College</i>	59-60
<i>Figura III.5.</i>	<i>Respuestas tempranas y tardías evocadas por SPES</i>	67
<i>Figura III.6.</i>	<i>Reducción del artefacto de estimulación</i>	68
<i>Figura III.7.</i>	<i>Medición de latencias</i>	69
<i>Figura III.8.</i>	<i>Representación gráfica de la instalación empleada para el estudio de la memoria asociada a la estimulación eléctrica medial temporal</i>	72
<i>Figura III.9.</i>	<i>Esquema del diseño experimental del estudio de la memoria asociada a la estimulación eléctrica medial temporal</i>	73
<i>Figura III.10.</i>	<i>Ejemplo de test de memoria de reconocimiento</i>	76
<i>Figura III.11.</i>	<i>Resecciones estándar empleadas en el hospital King's College para pacientes con epilepsia del lóbulo temporal unilateral fármaco resistente</i>	78
<i>Figura III.12.</i>	<i>Esquema de las regiones corticales para el análisis de los datos</i>	81
<i>Figura IV.1.</i>	<i>Diagrama de barras de las puntuaciones preoperatorias en función del tipo de intervención y del test de Wada</i>	92
<i>Figura IV.2.</i>	<i>Diagrama de barras de las puntuaciones de cambio en función del tipo de intervención y del test de Wada</i>	93
<i>Figura IV.3.</i>	<i>Medianas de los porcentajes de cambio en los tests de memoria lógica demorada y Rey en pacientes sometidos a AH o LT en función de los resultados del test de Wada</i>	98
<i>Figura IV.4.</i>	<i>Correlaciones entre las puntuaciones del test de Wada y los porcentajes neuropsicológicos de cambio</i>	99
<i>Figura IV.5.</i>	<i>Conexiones interlobares más comunes ipsi- y contralaterales</i>	104
<i>Figura IV.6.</i>	<i>Histograma del número de hemisferios con respuestas en estructuras ipsilaterales y contralaterales tras la estimulación de estructuras temporales</i>	106
<i>Figura IV.7.</i>	<i>Conexiones temporales ipsilaterales evocadas por la estimulación con pulsos únicos</i>	108

<i>Figura IV.8. Conexiones frontales ipsilaterales evocadas por estimulación con pulsos únicos</i>	110
<i>Figura IV.9. Histograma del número de hemisferios con respuestas en estructuras ipsilaterales y contralaterales tras la estimulación eléctrica de las estructuras frontales</i>	115
<i>Figura IV.10. Conexiones temporales contralaterales evocadas por la estimulación con pulsos únicos</i>	116
<i>Figura IV.11. Conexiones frontales contralaterales evocadas por la estimulación con pulsos únicos</i>	118
<i>Figura IV.12. EEG durante estimulación unilateral y bilateral</i>	124
<i>Figura IV.13. Medianas y cuartiles de las puntuaciones obtenidas en el test de memoria de reconocimiento al estimular hemisferio epileptógeno y no epileptógeno</i>	126
<i>Figura IV.14. Medianas y cuartiles de las puntuaciones obtenidas en el test de memoria de reconocimiento</i>	128
<i>Figura IV.15. Medianas y cuartiles de las puntuaciones obtenidas en el test de memoria de reconocimiento</i>	131

I. Introducción

1. Memoria

Los términos aprendizaje y memoria designan la capacidad que poseen los seres vivos de registrar, conservar y evocar experiencias pasadas. Aunque estos términos se refieren a dos funciones distintas, sus significados no se encuentran delimitados de forma precisa, siendo su principal diferencia que el término *aprendizaje* se emplea en el ámbito de experimentación animal y el término *memoria* en el contexto del recuerdo humano (Goshen–Gottstein, 1999).

La función de memoria es una función unitaria compuesta de numerosos sistemas y subsistemas. Estos diferentes sistemas poseen características comunes que justifican su denominación común como memoria. Todas las formas de memoria implican tres etapas discretas: codificación, almacenamiento y recuperación. La *codificación* es el proceso mediante el cual registramos inicialmente la información, de tal manera que la podamos utilizar más tarde. El hecho de que exista cierta información que no podamos evocar en un momento determinado puede deberse a dos razones: que nunca hayamos sido expuestos a esa información y, en consecuencia, es imposible que la hayamos podido registrar; o que dicha información no haya sido codificada inicialmente; es decir, no haya sido registrada de manera significativa y, por lo tanto, tampoco la podremos evocar. El segundo proceso es el *almacenamiento*, que consiste en guardar la información y conservarla. El último proceso es la *recuperación*, este proceso nos permite localizar la información que tenemos almacenada en la memoria. Sólo podremos recuperar aquella información que ha sido codificada y almacenada. Por lo tanto, sólo si se dan los tres procesos, seremos capaces de recordar.

1.1. Sistemas de memoria

Además de las características comunes mencionadas anteriormente, los distintos subsistemas de memoria se pueden diferenciar en base a características temporales, al contenido y a su base anatómica (ver *Figura I.1*).

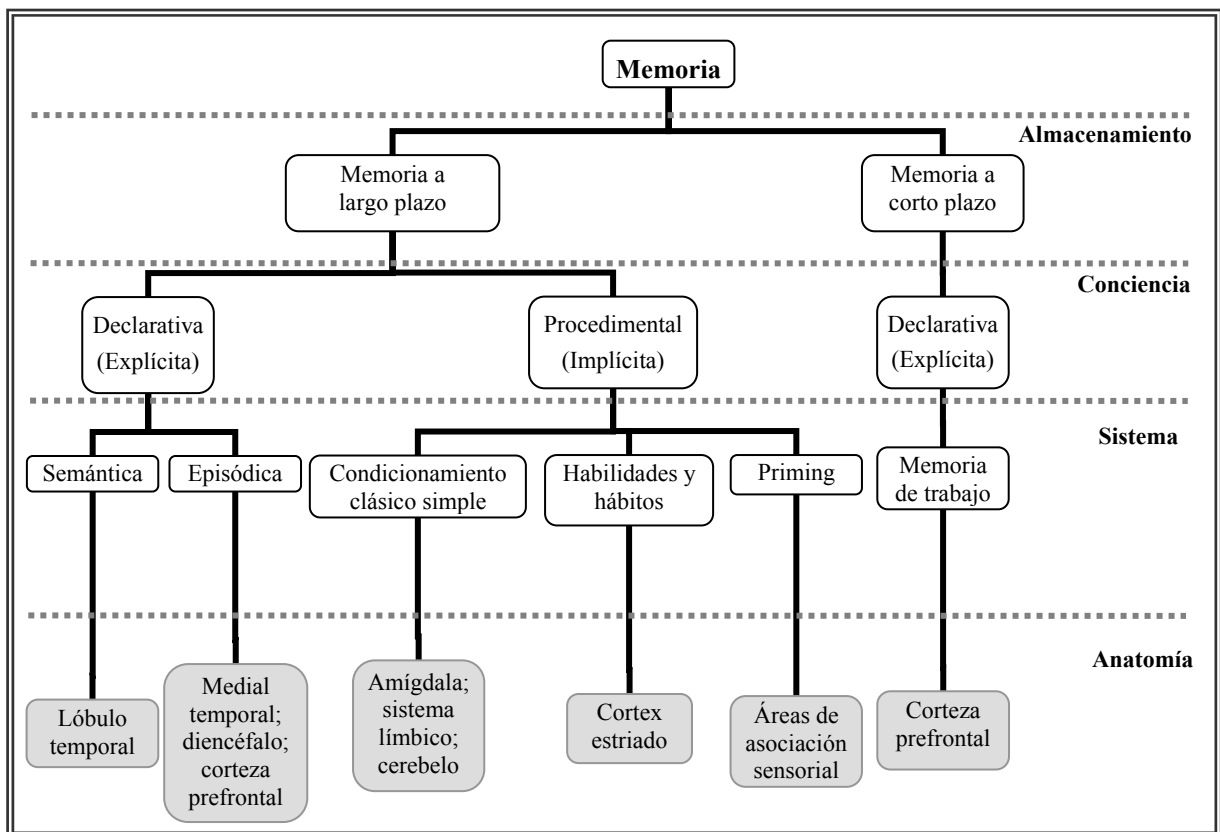


Figura I.1 Características de los seis sistemas básicos de memoria: memoria semántica, episódica, condicionamiento clásico, priming, memoria procedimental y memoria de trabajo [adaptado de (Zola-Morgan & Squire, 1990) y (Squire & Zola, 1996)]. Estos sistemas se diferencian en base a características temporales, recuerdo consciente o no, el tipo de información que almacenan y su base anatómica.

1.1.1. Memoria a largo y corto plazo

En base a características temporales, existe la división de la memoria en: memoria a largo plazo y memoria a corto plazo (o memoria de trabajo). La memoria a largo plazo

mantiene la información ocurrida desde hace unos pocos minutos hasta hace varios años. La memoria de trabajo retiene la información ocurrida hace unos pocos segundos. Estas dos formas de memoria se diferencian también por la cantidad de información que pueden almacenar; se ha estimado que entre cinco y nueve ítems pueden ser retenidos en la memoria de trabajo (Glassman, 1999), por otra parte, la memoria a largo plazo es virtualmente ilimitada en su capacidad.

1.1.2. Memoria declarativa y procedimental

Distintos sistemas de memoria poseen distinta base anatómica y contienen distinto tipo de información. El estudio de la base anatómica de la memoria, se inició con el estudio de pacientes con lesiones cerebrales que padecían déficits cognitivos específicos. El neuropsicólogo norteamericano Larry Squire propuso basándose en estudios de lesiones en ratas, monos y humanos que la memoria a largo plazo está compuesta por dos subsistemas diferentes que dependen de estructuras anatómicas cerebrales distintas, estos subsistemas son la memoria declarativa y la memoria procedimental (Squire, 1992). Esta subdivisión de la memoria a largo plazo no es nueva, teniendo precedentes que se remontan al siglo XIX. Por ejemplo, William James (James, 1890) diferenció en su libro *Principios de Psicología* entre la memoria y los hábitos. La dicotomía de estos dos sistemas de memoria se afianzó en la segunda mitad del siglo XX con la distinción entre saber cómo y saber qué (Ryle, 1949) o la distinción entre conocimiento procedimental y declarativo (Winograd, 1975).

La memoria declarativa es aquella que contiene información que se expresa en conceptos y que puede ser transmitida entre individuos (de ahí *declarativa* - información que

se puede declarar). La memoria procedimental, sin embargo, puede expresarse sólo por medio de la conducta y se adquiere sólo por medio de la práctica. Es la memoria de como realizar una acción para alcanzar un objetivo.

El significado de la palabra *silla*, por ejemplo, se encuentra almacenado en la memoria declarativa y su significado puede transmitirse verbalmente de un individuo a otro. De igual forma, que el Reino Unido es una república puede ser una información registrada en el sistema de memoria declarativa, aunque una memoria falsa. Las memorias personales, como el recuerdo de lo que cené anoche, son memorias declarativas, ya que pueden ser transmitidas entre individuos. En contraste, la memoria procedimental incluye habilidades como aprender a montar en bicicleta o nadar. Tales memorias sólo pueden adquirirse y mostrarse a través de la práctica.

Las memorias declarativa y procedimental también difieren en cómo codifican la información (Cohen *et al.*, 1997). Para que la información quede registrada en la memoria procedimental, debe adquirirse gradualmente a través de la experiencia. La información declarativa se aprende de forma consciente y requiere que la persona se esfuerce. Se puede aprender información declarativa tras una única presentación, pero tal aprendizaje es extremadamente raro en el aprendizaje procedimental. La tasa a la que la información se olvida también difiere en los dos sistemas (Squire, 1986). La información declarativa puede ser rápidamente olvidada, como en el caso de las fechas aprendidas para un examen de historia. La información procedimental es raramente olvidada, por ejemplo, no se olvida como montar en bicicleta.

Algunos investigadores denominan memoria explícita a la memoria declarativa y memoria implícita a la procedimental (Graf & Schacter, 1985). Estos términos se basan en la

idea de que el sistema de memoria declarativa se evalúa preguntando explícitamente. La memoria procedimental, se evalúa a través de la manifestación conductual, implícitamente, a través de la ejecución.

La memoria procedimental está compuesta por varios subsistemas, que difieren en el contenido, en las habilidades que se aprenden. Este aprendizaje puede categorizarse como perceptual, motor, o de conductas que requieren del aprendizaje de reglas. Además de los sistemas de aprendizaje, los condicionamientos clásico y operante son formas de aprendizaje que forman parte de la memoria procedimental. Aunque las diferentes formas de aprendizaje se apoyan en diferentes estructuras neurales, tienen en común el hecho de que se adquieren por acumulación gradual de la experiencia (Schacter *et al.*, 1993).

La memoria declarativa está compuesta por dos subsistemas, descritos por el psicólogo canadiense Endel Tulving: subsistemas semántico y episódico (Tulving, 1972). La memoria semántica se define como el conocimiento del mundo. Incluye, entre otros, conocer los significados de las palabras y como se relacionan unas con otras, y el conocimiento de hechos, por ejemplo acontecimientos históricos, geográficos, científicos y familiares. Por otro lado, la memoria episódica se refiere a memorias personales, de las cuales podemos decir conscientemente un tiempo y un lugar particular en que fueron creadas.

1.1.3. Recuperación de la información

La recuperación es el proceso mediante el cual se traen a la conciencia y se utilizan los elementos de la memoria. La recuperación de la información almacenada puede realizarse de distintas maneras. La memoria de reconocimiento es una manera de recordar, que consiste en

la identificación y juicio sobre la ocurrencia pasada de un ítem (Mandler, 1980). Los tests de memoria de reconocimiento se emplean en la evaluación neuropsicológica de pacientes con déficits de memoria, ya que son generalmente tests sencillos, suficientemente sensibles a alteraciones de memoria (Jones-Gotman *et al.*, 1987).

1.2. Memoria episódica

La memoria episódica, que será en la que se centran nuestros estudios, es el conocimiento consciente de información relativa a eventos previamente experimentados, revivir lo sucedido en el pasado personal. La memoria episódica parece depender de determinadas regiones cerebrales interconectadas, que incluyen el lóbulo medial temporal (región hipocampal y parahipocampal), área diencefálica medial y la corteza prefrontal (Cohen *et al.*, 1985; Golby *et al.*, 2001; Johnson *et al.*, 2003; Otten & Rugg, 2001; Rugg *et al.*, 2002; Tulving *et al.*, 1994; Wagner *et al.*, 1999).

El conocimiento de la base anatómica de la memoria episódica proviene, parcialmente, del estudio de pacientes con lesiones cerebrales, que han producido déficits específicos de memoria. Sobre estos trastornos nos centramos bajo el epígrafe, *Estudios de pacientes con lesiones cerebrales*. Gracias al desarrollo de las técnicas de neuroimagen se hizo posible el estudio de la base anatómica de distintas funciones cognitivas, entre ellas la memoria, en personas sanas. Se describen los resultados obtenidos con estas técnicas bajo el epígrafe, *Estudios con técnicas de neuroimagen*. Sin embargo, la exploración con técnicas de neuroimagen, no permite establecer causalidad entre área activada y función explorada, para

poder determinar la función de un área cerebral determinada, es necesario inactivarla. Se discuten estas técnicas bajo el epígrafe *Estudios con técnicas de inactivación*.

1.2.1. Estudios de pacientes con lesiones cerebrales

Hay varios trastornos neurológicos que tienen consecuencias devastadoras en la función de memoria. Aunque algunos síndromes, como la enfermedad de Alzheimer, muestran efectos relativamente difusos, la mayoría de los trastornos neurológicos tienen efectos diferentes en los distintos sistemas de memoria.

El síndrome amnésico es una alteración global y permanente pero selectiva de la memoria. Los pacientes amnésicos son incapaces de formar nuevas memorias declarativas, pero mantienen intactas las funciones de memoria de trabajo y procedimental (Squire, 1992). La amnesia puede producirse en pacientes con lesiones en distintas estructuras cerebrales y estas lesiones pueden ser el resultado de distintas etiologías (Squire *et al.*, 2001; Squire & Zola, 1998). El síndrome más severo se produce en pacientes con lesiones focales en las estructuras mediales temporales (EMT) (ver *Figura I.2*), incluyendo hipocampo y corteza adyacente, que resultan de infecciones [como herpes simplex, virus que afecta preferentemente a la región medial temporal (McCarthy *et al.*, 2005; McCorry & Crowley, 2005)], anoxia [el hipocampo es extremadamente vulnerable a la falta de oxígeno (Kritchevsky & Squire, 1993; Yonelinas *et al.*, 2002)] o cirugía [por ejemplo, la resección del lóbulo temporal para el tratamiento de la epilepsia fármaco resistente (Baxendale, 1998; Kapur & Prevet, 2003; Scoville & Milner, 1957)].

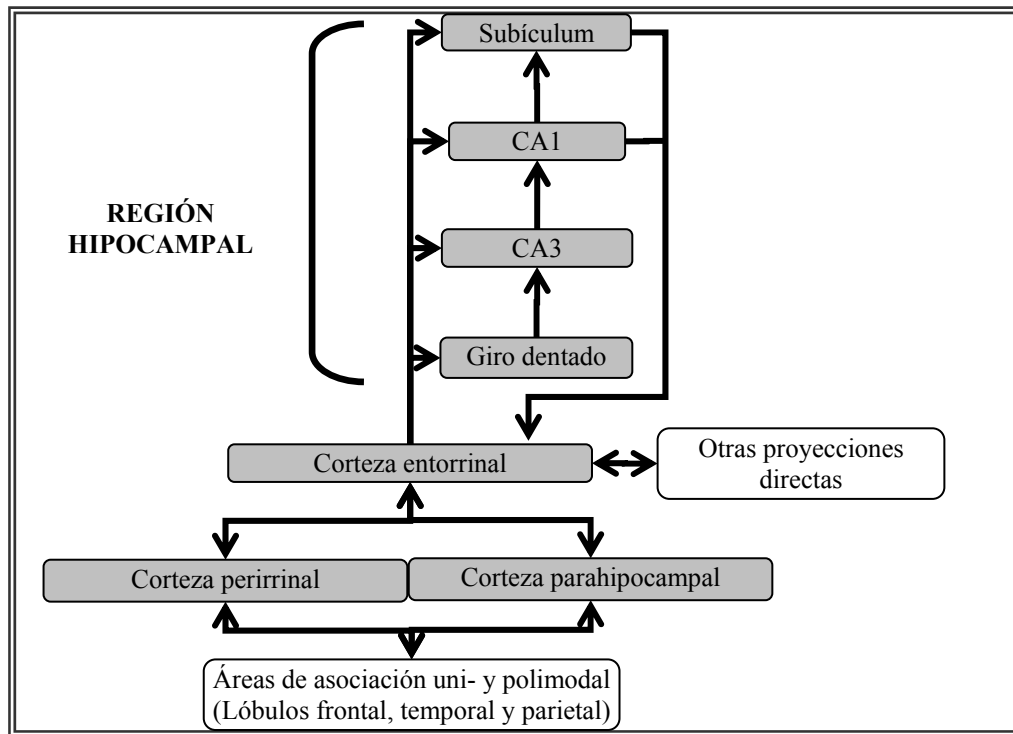


Figura 1.2 Vista esquemática de las estructuras mediales temporales relevantes para la memoria declarativa [Adaptado de (Squire, Clark *et al.*, 2004)]. CA1, CA3, regiones CA del hipocampo. Las regiones sombreadas forman las estructuras mediales temporales.

Un ejemplo de amnesia posquirúrgica es el paciente HM, un paciente epiléptico, que en 1956 se sometió a una operación de cirugía en la cuál hipocampo y corteza adyacente fueron resecados bilateralmente produciéndole una profunda amnesia anterógrada (incapacidad de recordar eventos tras el comienzo de la amnesia) y retrógrada parcial (incapacidad de recodar eventos anteriores a la amnesia) (Scoville & Milner, 1957).

Otra forma de amnesia se produce tras la lesión de las estructuras mediales talámicas (área diencefálica medial) (Butters, 1981) (ver *Figura 1.3*). Un ejemplo de estas lesiones es el síndrome de Korsakoff que se produce en pacientes alcohólicos en los cuales la mala alimentación provoca una deficiencia de tiamina. El síndrome de Korsakoff consiste en la pérdida de neuronas y fibras nerviosas mielinizadas de ciertas estructuras cerebrales: cuerpos mamilares, núcleo talámico dorsomedial y lateraldorsal. Se produce una pérdida profunda de

la capacidad de aprender información nueva o de recuperar memorias adquiridas recientemente. Además estos pacientes sufren distorsiones de la memoria (ensoñaciones o sensación de haber experimentado ya un hecho previamente "*dejà vu*", o de no haberlo experimentado nunca "*jamais vu*") y confabulaciones (recordar información que nunca se almacenó en la memoria). Otras funciones cognitivas se mantienen relativamente preservadas.

Una tercera etiología del síndrome amnésico es la lesión de la porción basal del lóbulo frontal (basal forebrain) que puede producirse por aneurismas en la arteria comunicante anterior (Myer *et al.*, 2002), anoxia (De Reuck *et al.*, 2003) o encefalitis (Kapur *et al.*, 1994).

Otras lesiones pueden producir también distorsiones de la memoria. Schacter *et al.*, (Schacter, Curran *et al.*, 1996) describieron el caso del paciente BG, el cual sufrió un infarto en el lóbulo frontal derecho. Este paciente realiza la mayoría de los tests estándar de memoria episódica correctamente, pero en tests de memoria de reconocimiento, identifica positivamente ítems no vistos previamente (falso positivo).

Pacientes con demencia multi-infarto o demencia vascular, que generalmente afecta a la corteza y sustancia blanca subyacente al lóbulo frontal, padecen de forma frecuente este tipo de distorsión de memoria (Budson *et al.*, 2002).

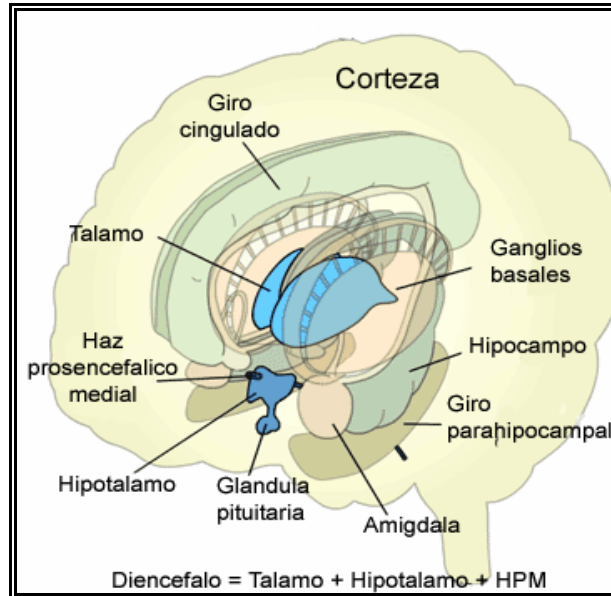


Figura 1.3 Representación del diencefalo. Visión lateral. HPM: haz prosencefálico medial. Modificado de <http://www.stanford.edu/group/hopes/basics/braintut/ab7.html>

Pacientes con demencia del lóbulo frontal (o fronto-temporal) también sufren distorsiones de memoria (Graham *et al.*, 2005). Estos pacientes muestran cambios en la personalidad, incapacidad de inhibir respuestas inapropiadas y dificultad en organizar y realizar tareas complejas. La memoria de estos pacientes es errática tanto en tareas de la vida diaria como en tests neuropsicológicos estándar. Generalmente se encuentran orientados espacial y temporalmente. Estos pacientes muestran las mismas dificultades de memoria y distorsiones que muestran el paciente BG y los pacientes con demencia multi-infarto, además de tener dificultades con la codificación de información nueva y con el recuerdo consciente de información previamente aprendida (Graham *et al.*, 2005).

1.2.2. Estudios con técnicas de neuroimagen

En la década de los 70, con el desarrollo de la tomografía computarizada (TC) surge la primera oportunidad para localizar lesiones cerebrales *in vivo* en humanos. Este método es, no obstante, relativamente impreciso, ya que aunque permite la localización de lesiones en áreas cerebrales determinadas, tiene baja precisión espacial. En la década de los 80 con la aparición de las técnicas de imagen por resonancia magnética (RM) mejora la localización de las lesiones. Con esta técnica se pueden identificar estructuras más pequeñas (*i.e.* el hipocampo) con precisión. En los últimos 25 años, se ha producido un rápido desarrollo tecnológico en los procedimientos de neuroimagen estructural y funcional. A finales de la década de los 80, se introduce la tomografía por emisión de positrones (PET) para estudiar la activación cerebral producida durante la realización de distintas funciones cognitivas. Los estudios de imagen funcional con PET miden la actividad neuronal a través de los cambios que se producen en el metabolismo. En la década de los 90, apareció la RM funcional (RMf), que estudia la actividad neuronal a través de los cambios que se producen en los niveles de oxígeno en sangre (señal dependiente de la oxigenación sanguínea: BOLD) (Belliveau *et al.*, 1991; Ogawa *et al.*, 1990; Turner *et al.*, 1991). Con la aparición de estas técnicas, se hizo posible la identificación de las regiones cerebrales que cambian su nivel de activación al realizar una tarea específica, tanto en sujetos sanos como en sujetos con lesiones cerebrales. Estas técnicas, tienen buena resolución espacial aunque limitada, de forma que la precisión en la localización de la activación debe interpretarse con precaución. La precisión y agudeza de la localización espacial está limitada por factores fisiológicos, limitaciones de resolución del equipo y problemas en la adquisición de la imagen (Menon & Kim, 1999; Ogawa *et al.*, 1998), así como por los procedimientos de análisis. La resolución temporal de estas técnicas

se encuentra en el rango de segundos, lo cuál está muy por debajo del rango de milisegundos en el que tienen lugar los procesos fisiológicos.

Estudios con PET y RMf han confirmado algunos de los hallazgos que se realizaron en los estudios de pacientes con lesiones, sobre la importancia del lóbulo medial temporal y neocorteza en tareas de memoria episódica (Fletcher & Henson, 2001; Mayes & Montaldi, 1999). Ambas áreas se activan durante la codificación y recuperación de información verbal y no verbal. Sin embargo, la neuroimagen funcional no ha podido confirmar la activación del área diencefálica medial o de la porción basal del lóbulo frontal (basal forebrain) durante tareas de memoria declarativa (Mayes & Montaldi, 1999), probablemente porque estas estructuras son más pequeñas de lo que admite el nivel de resolución espacial actual.

La *tabla 1.1* muestra patrones de activación vistos con RMf durante tareas de memoria episódica, tanto en procesos de codificación como de recuperación, en corteza prefrontal, lóbulo medial temporal y regiones parietales y occipitales (Cabeza & Nyberg, 2000). Tulving describió que la corteza prefrontal izquierda se activa durante la fase de codificación y la corteza prefrontal derecha durante el recuerdo, este patrón de activación se conoce con el nombre de modelo de la asimetría hemisférica en codificación/recuperación (HERA: *hemispheric encoding/retrieval asymmetry*) (Tulving *et al.*, 1994). Se puede ver también que la activación del lóbulo medial temporal durante la codificación tiende a estar lateralizada en el hemisferio izquierdo cuando se emplea material verbal y bilateral cuando se emplea material no verbal (Martin, 1999). El lóbulo medial temporal suele interactuar con otras regiones cuando se pide al sujeto que realice tareas de codificación, por ejemplo, se ha visto activación del lóbulo parietal más frecuentemente en tareas con material espacial y activación occipito-temporal en tareas de recuerdo de objetos (Kohler *et al.*, 1998). La activación del

lóbulo medial temporal se ve menos frecuentemente en tareas de recuerdo que en tareas de codificación, pero varios estudios han relacionado la actividad del lóbulo medial temporal con el recuerdo de memorias episódicas (Nyberg *et al.*, 1996; Rugg *et al.*, 1997; Schacter, Alpert *et al.*, 1996).

La *tabla I.2* muestra que los correlatos anatómicos de la memoria que se ven en sujetos sanos con técnicas de neuroimagen pueden ser influidos por diversas variables entre ellos el tipo de material, la estrategia de codificación empleada por el paciente, el tipo de test de memoria empleado (reconocimiento, recuerdo libre, recuerdo con pistas) o las características del ítem (Powell *et al.*, 2004). Estas variables pueden afectar tanto a la magnitud como a la distribución de la activación vista en pruebas de neuroimagen.

Tabla I.1 Meta-análisis de los patrones de activación vistos en pruebas neuroimagen funcional en tareas de memoria episódica.

	Frontal	Línea media	Parietal	Medial temporal	Occipital	Cerebelo
Codificación						
Verbal	I			I		
Objetos	I B	B		B	D B	
Espacial			B	B	B	D
Recuerdo						
Verbal	B D	B	B			
No verbal	B D			D	B	

I= activación en hemisferio izquierdo; D= derecho; ó B= bilateral; B=40-50%; **B**=51-70%; **B**=71-100%. Basado en los datos de (Cabeza & Nyberg, 2000).

Tabla I.2 Meta-análisis de los patrones de activación vistos en pruebas de neuroimagen funcional en tareas de memoria episódica.

	Frontal	Línea media	Parietal	Medial temporal	Occipital	Cerebelo
Recuerdo						
Éxito	D	B	I			
Esfuerzo	I	I	B			B
Modo	D B I	B				
Contexto	B		B D			

I= activación en hemisferio izquierdo; D= derecho; ó B= bilateral; B=40-50%; **B**=51-70%; **B**=71-100%. Basado en los datos de (Cabeza & Nyberg, 2000).

1.2.3. Estudios con técnicas de inactivación

Los resultados de estudios de neuroimagen funcional por sí solos no permiten afirmar de forma categórica qué regiones cerebrales son necesarias para la codificación y el recuerdo de memorias episódicas. Esto se debe a que los datos adquiridos con técnicas de neuroimagen funcional son datos correlacionales y por tanto no permiten inferir causalidad. Una estructura neuronal puede activarse durante una actividad cognitiva como un *epifenómeno*, por ejemplo si está conectada con las estructuras responsables del procesamiento cognitivo, sin ser responsable de la actividad cognitiva. Para poder afirmar que ciertas regiones cerebrales son el sustrato anatómico de una determinada función cognitiva, se requiere evidencia procedente de estudios que investiguen esa función al inactivar distintas áreas cerebrales, tanto como resultado de lesiones permanentes, como a través del uso de técnicas que produzcan lesiones reversibles.

Los estudios de lesiones pueden confirmar la importancia de las activaciones, aunque el daño selectivo relevante puede ser extremadamente raro o incluso no existente. Por otro lado, las técnicas que simulan lesiones nos permiten confirmar la relevancia de determinadas estructuras cerebrales para ciertas funciones cognitivas, por medio del estudio de los efectos cognitivos que produce la inactivación de esa estructura cerebral. Ejemplos de técnicas de inactivación son: en pacientes epilépticos, el test de Wada para determinar dominancia cerebral para memoria y lenguaje (ver *1.2.3.1.2 Estimación de déficits funcionales*); en pacientes epilépticos con electrodos intracraneales, la estimulación eléctrica; o en pacientes y sujetos sanos la estimulación magnética transcraneal. Las técnicas de inactivación pueden emplearse para confirmar resultados obtenidos con otras técnicas, ya que permiten establecer si la actividad neuronal es necesaria para el proceso cognitivo en examen, y también en que momento en el rango de milisegundos.

La estimulación magnética transcraneal es una técnica no invasiva que usa campos electromagnéticos para suprimir temporalmente la actividad neocortical (Bartres-Faz *et al.*, 2000; Grafman & Wassermann, 1999), pero aún no se conoce hasta que punto es capaz de inactivar las estructuras subcorticales o mediales (*i.e.* hipocampo) (Sack & Linden, 2003) y por otra parte es difícil precisar el sitio exacto que se estimula.

La estimulación eléctrica se ha empleado de forma experimental para estudiar la función de memoria dependiente del lóbulo medial temporal. Los primeros estudios llevados a cabo en esta área se basaron en los testimonios de los pacientes, a los que se sometió a estimulación eléctrica con trenes de pulsos de las estructuras mediales temporales. Los pioneros fueron Feindel y Penfield (Feindel & Penfield, 1954) quienes describieron que la estimulación unilateral en áreas cercanas al hipocampo produce que no se pueda codificar

información en la memoria. Bickford (Bickford *et al.*, 1958) y Halgren (Halgren & Wilson, 1985) corroboraron que se produce una amnesia temporal cuando se estimulan las estructuras mediales temporales unilateralmente, pero únicamente si la estimulación produce postdescargas. Por tanto, el efecto producido en la función de memoria, puede ser debido a la propagación secundaria de las postdescargas, más que al efecto directo de la estimulación eléctrica local. No obstante, pese a las postdescargas, en la mayoría de los casos, la estimulación unilateral no produjo déficits de memoria. Estudios posteriores encontraron una mayor pérdida de memoria tras la estimulación bilateral de las estructuras mediales temporales, y mostraron también la ausencia de efecto en la memoria de trabajo y memoria remota (Brazier, 1966; Chapman *et al.*, 1967; Stevens *et al.*, 1969). Estos primeros estudios basados en experiencias subjetivas mostraron que la estimulación eléctrica activa el cerebro de forma anormal, produciendo un déficit de memoria cuando se estimulan las estructuras mediales temporales. Además, parece que para que se produzca un déficit, la estimulación tenía que ser unilateral asociada con postdescargas o ser bilateral.

Estudios posteriores utilizando estimulación eléctrica, han cuantificado los efectos en la función de memoria de la estimulación de la corteza medial temporal a través de tests de memoria. Estos tests corroboraron la eficacia de la estimulación unilateral de estructuras mediales temporales con trenes de pulsos para interrumpir la memoria a largo plazo (Coleshill *et al.*, 2004; Halgren & Wilson, 1985; Lee *et al.*, 1990; Loring *et al.*, 1988) y su falta de eficacia en interrumpir la memoria de trabajo (Ojemann & Fedio, 1968; Ommaya & Fedio, 1972). Es difícil determinar la extensión de la activación cortical cuando se emplean trenes de pulsos, ya que las respuestas electrofisiológicas a cada pulso no se pueden identificar debido al continuo artefacto de estimulación. Halgren *et al.*, (Halgren *et al.*, 1985) mostraron que la

estimulación simultánea de varias estructuras mediales temporales con pulsos únicos produce déficits en el reconocimiento de una escena compleja tras un intervalo de un minuto.

1.2.4. Conectividad funcional

Los estudios de pacientes con lesiones y con técnicas de neuroimagen se han complementado en la descripción de las regiones cerebrales implicadas en procesos de memoria episódica: lóbulo medial temporal, área diencefálica, la porción basal del lóbulo frontal (basal forebrain) y corteza frontal (fundamentalmente prefrontal) (Fujii *et al.*, 2000; Fukatsu *et al.*, 1998; Goldenberg *et al.*, 1999; Scoville & Milner, 1957; Takashima *et al.*, 2005).

Estos estudios han ayudado a comprender los papeles independientes de las estructuras mediales temporales y corteza prefrontal en la función de memoria episódica, además de indicarnos la necesidad de identificar estas interacciones corticales para comprender la función de memoria (Simons & Spiers, 2003).

Varios estudios con primates han reseñado la importancia de estas interacciones para la codificación y el recuerdo de información episódica. Gaffan *et al.*, (Gaffan & Harrison, 1988) encontraron fuertes déficits en la memoria de reconocimiento en primates con lesiones cruzadas (resección unilateral del lóbulo temporal y resección contralateral del lóbulo frontal), lo que les llevó a concluir que existe una conexión cortico-cortical entre lóbulo temporal y frontal contralateral que es necesaria para la realización eficiente de esta tarea de reconocimiento. Otras dos investigaciones (Hasegawa *et al.*, 1998; Tomita *et al.*, 1999) mostraron empleando registros de células únicas en primates sometidos a comisurotomía

(*split-brain*) que el recuerdo consciente depende de la integridad de las vías corticales de comunicación entre la corteza prefrontal y la corteza temporal.

En humanos no se pueden realizar estos estudios debido a razones éticas, pero se pueden extraer conclusiones semejantes de estudios de conectividad funcional en humanos con técnicas de neuroimagen. Wagner *et al.* (Wagner *et al.*, 1998) revelaron que la capacidad de recordar ítems verbales es precedida por la magnitud de la activación en las cortezas izquierdas prefrontal y temporal. Los autores concluyeron que las cortezas izquierdas prefrontal y temporal son responsables conjuntamente de la formación de memorias de ítems verbales.

Las conexiones cerebrales estructurales han sido extensamente estudiadas en animales con distintas técnicas invasivas, generalmente consistentes en la inyección de un marcador radioactivo (Burton & Fabri, 1995; Ding & Elberger, 1995; Godement *et al.*, 1987; Holstege & Vrensen, 1988; Honig & Hume, 1989; LaVail, 1975; Steinbusch *et al.*, 1988; Veenman *et al.*, 1992). Por el contrario, las conexiones anatómicas de la corteza humana se han investigado menos ampliamente debido a las limitaciones éticas que plantean las técnicas anatómicas invasivas (Amaral & Insausti, 1990; Gloor *et al.*, 1993; Lavenex & Amaral, 2000; Mesulam, 1979). Las técnicas empleadas para estudiar las conexiones cerebrales en humanos han sido el análisis correlacional de señales electroencefalográficas (Thatcher *et al.*, 1986; Tucker *et al.*, 1986), el estudio de la corriente sanguínea cerebral (Paus *et al.*, 1996; Strother *et al.*, 1995), neuroimagen funcional (Honey *et al.*, 2003; Rombouts *et al.*, 2003) y la combinación de TMS y PET (Paus *et al.*, 1997). Desafortunadamente, la mayoría de las técnicas empleadas para la investigación de las conexiones funcionales corticales en el cerebro humano *in vivo* son indirectas. Es probable que en un futuro próximo, la RM con

tensores de difusión (DTI: *Diffusion Tensor Imaging*) pueda ser una técnica útil para identificar las vías axónicas del sistema nervioso central en humanos *in vivo* (Kim & Garwood, 2003), pero esta técnica no permite establecer la conectividad funcional entre áreas corticales específicas ya que no puede revelar la conectividad a nivel sináptico (Conturo *et al.*, 1999).

Sin embargo, existe un paradigma en que los estudios invasivos de las conexiones funcionales en humanos *in vivo* están justificados éticamente, esto es, durante la evaluación prequirúrgica de pacientes con epilepsia (ver *1.2.3.1 Asesoramiento prequirúrgico*). El estudio de las conexiones funcionales en humanos puede realizarse por medio del análisis de las respuestas corticales a la estimulación eléctrica con pulsos únicos. Una parte del asesoramiento prequirúrgico en el hospital King's College es el estudio de la hiperexcitabilidad cortical, por medio del análisis de las respuestas a la estimulación eléctrica con pulsos únicos (SPES) de las distintas áreas corticales en las que se encuentran implantados los electrodos intracraneales (Valentin *et al.*, 2005; Valentin *et al.*, 2002).

2. Epilepsia

2.1. Definición y epidemiología

La epilepsia es una condición neurológica que da nombre a un grupo de alteraciones funcionales del cerebro que se caracterizan por la presencia repetida de crisis epilépticas. Las crisis epilépticas son definidas por la Liga Internacional Contra la Epilepsia (International

League Against Epilepsy: ILAE) como "la/s manifestación/es de actividad epiléptica (excesiva y/o hipersincrónica) de las neuronas, que generalmente remite espontáneamente" [manifestation(s) of epileptic (excessive and/or hypersynchronous), usually self-limited activity of neurons in the brain (Blume *et al.*, 2001)].

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes, cuya prevalencia (proporción de individuos de una población afectados por dicha enfermedad en un momento determinado) está entre el 0,5 y el 1% (Goodridge & Shorvon, 1983a, 1983b; Macdonald *et al.*, 2000).

En algunas ocasiones, las crisis epilépticas tienen una clara causa desencadenante, como consumo de drogas, supresión de ciertos medicamentos o niveles anormales de sodio o glucosa en sangre (Engel & Pedley, 1999). Estas crisis se denominan crisis sintomáticas agudas, tienen una incidencia en torno al 9% (Hauser & Hesdorffer, 1990), y no implican que el paciente sufra de epilepsia. En estos casos, es posible que las convulsiones repetidas no recurran una vez que se corrija el problema subyacente.

La definición de la Organización Mundial de la Salud requiere de la repetición de las crisis para establecer el diagnóstico de epilepsia (Adams *et al.*, 1997). Una vez que un paciente tiene dos o más crisis no provocadas, se establece el diagnóstico de epilepsia y se recomienda iniciar el tratamiento con antiepilépticos (o anticonvulsivantes). Aproximadamente el 60% de los pacientes tienen un buen pronóstico, esto es, las crisis remiten con dosis moderadas de antiepilépticos de primera o segunda elección, sin producirse efectos secundarios intolerables (Brodie, 2005). Aproximadamente el 30% de los pacientes padecen epilepsia crónica desde el comienzo, esto es, presentan crisis epilépticas a pesar de

un óptimo tratamiento farmacológico, de forma que sufren una importante merma en su calidad de vida (Currie *et al.*, 1971; Shorvon, 1996).

2.2. Tipos de crisis y tipos de epilepsia

La clasificación de las crisis epilépticas se basa en las características clínicas y del registro electroencefalográfico (EEG). Según estos criterios una crisis se denomina crisis parcial (o focal), si se origina en una zona determinada del cerebro, mientras que si afecta desde el comienzo a toda la corteza cerebral se denomina crisis generalizada (Engel, 2001b). En el 50% de los casos, las crisis focales se generalizan secundariamente. Las crisis focales se han dividido tradicionalmente en tres tipos (ILAE, 1981): a) simples, si no existe pérdida de conciencia; b) complejas, si existe dicha pérdida de conciencia y c) secundariamente generalizadas si existen convulsiones bilaterales [esta nomenclatura ha sido revisada recientemente (Engel, 2001b)].

Las manifestaciones comportamentales de las crisis están determinadas por la función de la región cortical donde se originan, por lo que el comportamiento durante las crisis tiene un importante valor localizador (McNamara, 1994).

Los pacientes epilépticos pueden mostrar distintos tipos de crisis en diferentes episodios epilépticos, por lo que, en general, no se puede hacer una correspondencia directa entre tipo de crisis y tipo de epilepsia. En función de la etiología, las epilepsias se pueden clasificar como idiopáticas o primarias, sintomáticas o secundarias y probablemente sintomáticas (Engel, 2001a). Las epilepsias idiopáticas son aquellas en las que se considera que el origen es genético, ya que no están asociadas con lesiones cerebrales ni con

alteraciones neurológicas o cognitivas; las sintomáticas se consideran producidas como consecuencia de un daño cerebral identificable (representan aproximadamente el 35% del total); y las probablemente sintomáticas tienen las características de la epilepsia sintomática pero sin daño cerebral identificable.

2.3. Epilepsia del lóbulo temporal

La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es un síndrome epiléptico que se caracteriza por crisis parciales que se originan en el lóbulo temporal. La mayoría de los pacientes con ELT tienen crisis de origen mesial temporal (Wieser *et al.*, 1993).

La ELT es el síndrome epiléptico más frecuente (Engel, 1989) y se caracteriza por la presencia de crisis parciales simples o complejas o secundariamente generalizadas (ILAE, 1989). Con frecuencia, las crisis en la ELT comienzan como crisis focales simples o auras, que los pacientes describen como una sensación o un sabor desagradable. Estas auras pueden aparecer aisladas pero más frecuentemente evolucionan a una crisis parcial compleja en las que se producen fijación de la mirada y automatismos, chasquido de labios, masticación y sacudidas de cabeza. A medida que el ataque evoluciona se puede producir una postura distónica de la mano o brazo contralateral con automatismos de la mano ipsilateral al lóbulo que origina las crisis. Suelen durar aproximadamente 30-90 segundos. Se pueden generalizar secundariamente a crisis tónico-clónicas. Suele producirse característicamente un periodo de confusión postictal, que tiene una duración variable. La frecuencia típica de las crisis es de varias al mes, pero puede llegar a ser diaria (Spencer, 1998).

La ELT está asociada a determinados déficits cognitivos. Estos déficits pueden deberse a las lesiones estructurales subyacentes, a los efectos de la epilepsia crónica, y/o a los efectos secundarios de los medicamentos. Se ha visto que estos pacientes pueden mostrar deterioros de memoria específicos de material que pueden lateralizar la disfunción del lóbulo temporal (Helmstaedter, 2002; Jones-Gotman *et al.*, 1993). Sin embargo, mientras que se ha encontrado una fuerte relación entre el origen en el lóbulo temporal izquierdo y el déficit en memoria episódica verbal, la relación entre el origen en el lóbulo temporal derecho y la memoria no verbal o visuo-espacial parece mucho menos consistente (Helmstaedter, 2002). La ausencia de déficits específicos tras lesiones del lóbulo temporal derecho se ha atribuido, a que en ocasiones es posible verbalizar el material no-verbal, por ejemplo los dibujos de objetos pueden recordarse no verbalmente, en forma de dibujo, o verbalmente, en forma de la palabra que el dibujo representa. También se ha atribuido a la heterogeneidad de las muestras estudiadas, por ejemplo el sexo y la dominancia hemisférica para el lenguaje, pueden determinar las diferencias en la capacidad de recuerdo de material no verbal (Helmstaedter *et al.*, 1994; Loring *et al.*, 1999).

Además de déficits de memoria, también son comunes en ELT dificultades en nombrar objetos presentados visual- o auditivamente (Hamberger & Seidel, 2003; Malow *et al.*, 1996).

Un subtipo de ELT es la epilepsia del lóbulo temporal de origen mesial, que frecuentemente consiste en la esclerosis o atrofia del hipocampo, y suele estar acompañada por un deterioro intelectual general, y déficits de memoria, pero otras funciones se mantienen intactas (Hermann *et al.*, 1997). Por tanto, es posible diferenciar cuantitativa y cualitativamente a pacientes con epilepsia del lóbulo temporal izquierdo de origen medial y de

origen lateral por medio de pruebas de aprendizaje verbal y memoria verbal (Helmstaedter *et al.*, 1997). Sin embargo, en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal derecho con y sin patología medial, sólo se encuentran diferencias cuantitativas en la ejecución en pruebas de memoria no verbal (Gleissner *et al.*, 1998).

El deterioro intelectual que ocurre en ELT se asocia a menudo con un comienzo de la epilepsia crónica más temprano, que se asume que interfiere con la maduración cerebral y el desarrollo cognitivo (Hermann *et al.*, 2002).

Entre un 68 y 70 % de los pacientes con epilepsia crónica del lóbulo temporal con crisis fármaco resistentes se pueden beneficiar de una intervención quirúrgica (Engel, 1996; McIntosh *et al.*, 2001). De hecho, la ELT es el tipo de epilepsia más comúnmente encontrado entre los pacientes epilépticos tratados quirúrgicamente. Los pacientes que presentan epilepsia fármaco resistente entran en el protocolo de estudio para cirugía de la epilepsia.

2.3.1. Asesoramiento prequirúrgico

El asesoramiento prequirúrgico en epilepsia parcial requiere un abordaje multidisciplinario que incluye diversas técnicas necesarias para la identificación de anomalías funcionales y estructurales, vinculadas al proceso epileptógeno. Los avances actuales en neuroimagen han hecho posible la identificación de anomalías estructurales con un alto grado de precisión y sensibilidad. Alrededor del 95% de los tumores, hamartomas y displasias corticales pueden ser identificados en la resonancia magnética (Brooks *et al.*, 1990; Palmieri *et al.*, 1991). El tejido cicatricial en la esclerosis temporal mesial puede identificarse en una alta proporción de pacientes por medio del análisis volumétrico (Palmieri *et al.*, 1991). Estas

metodologías junto con un análisis del EEG de superficie, la neuropsicología y el PET permiten una decisión quirúrgica sin el uso de técnicas electrofisiológicas invasivas en aquellos pacientes en los que existe concordancia entre la topografía de las lesiones estructurales, manifestaciones clínicas de las crisis y los resultados de técnicas funcionales como el EEG, los estudios neuropsicológicos y el PET. De hecho, en algunos centros, la mayor parte de los pacientes muestran convergencia entre técnicas funcionales y estructurales. Por ejemplo, en la serie de Jabbari (Jabbari *et al.*, 1991), el 74% de los pacientes referidos a cirugía sufrían de anomalías focales en el EEG de superficie, y de éstos, el 79% mostraban anomalías concordantes en neuroimagen. A su vez, más del 90% de los pacientes con anomalías en alguna modalidad de neuroimagen mostraban alteraciones electroencefalográficas focales de topografía congruente con los hallazgos obtenidos en neuroimagen.

La relevancia de las anomalías estructurales queda demostrada por el hecho de que el control postoperatorio de las crisis es significativamente peor en pacientes sin lesiones histopatológicas en el tejido resecado, tanto en cirugía temporal (Engel *et al.*, 1975; Lieb, Engel, Brown *et al.*, 1981) como extra-temporal (Zentner *et al.*, 1996). Sin embargo, no debe olvidarse que la caracterización de las anomalías funcionales es igualmente importante para obtener buenos resultados postoperatorios. Con frecuencia, las anomalías funcionales son más extensas que las estructurales (Alarcon *et al.*, 1997) y, en pacientes tratados con cirugía resectiva de una lesión única, los mejores resultados se obtienen cuando se extirpa, además de la lesión estructural, el tejido circundante que es funcionalmente anormal de acuerdo a los hallazgos electrofisiológicos (Jooma *et al.*, 1995). La caracterización de las anomalías funcionales con técnicas electrofisiológicas puede requerir el registro del EEG con electrodos intracraneales. En pacientes con lesiones tumorales, la localización precisa del comienzo de

las crisis parece ser menos crucial y la corticografía intraoperatoria puede ser el único asesoramiento intracraneal requerido (Spencer & Lamoureux, 1996), especialmente en el lóbulo temporal, donde se alcanzan mejores resultados si se reseca tejido alrededor de la lesión. Sin embargo, otros tipos de lesiones estructurales, tales como las lesiones atróficas o cicatriciales, requieren un estudio electrofisiológico más exhaustivo.

También en pacientes con neuroimagen normal, con anomalías estructurales múltiples o extensas, o en los que existen discrepancias significativas entre los resultados obtenidos en las distintas técnicas no invasivas de asesoramiento prequirúrgico, suele ser necesario el uso de registros electroencefalográficos intracraneales con electrodos implantados en las regiones susceptibles de tratamiento quirúrgico.

No existen criterios estrictos y universales que definan las indicaciones del uso de electrodos intracraneales y dado que los registros intracraneales tienen implicaciones económicas y éticas importantes, la mayoría de los centros utilizan protocolos definidos en fases, de modo que los resultados de las técnicas menos invasivas son evaluados inicialmente con el objeto de llegar a una decisión quirúrgica y, si es posible, evitar pruebas más invasivas y costosas. Sin embargo, existen diferencias significativas entre protocolos de distintos centros. La *tabla 1.3* muestra el protocolo desarrollado en el hospital Maudsley (Binnie & Polkey, 1992), que con pequeñas modificaciones es básicamente el protocolo actualmente utilizado en el hospital King's College.

Tabla I.3 Protocolo de asesoramiento prequirúrgico (Binnie & Polkey, 1992)

Fase IA	
1.	Investigaciones
-	<i>EEG intercrítico extracraneal</i> que incluya un periodo de vigilia y de sueño, y con suficiente cobertura de las regiones temporales (por medio del sistema de electrodos del Maudsley o con electrodos esfenoidales).
-	<i>Neuroimagen</i> : MRI (o CT en su defecto), a ser posible PET
-	<i>Neuropsicología</i> que incluya pruebas cognitivas. En los tests de memoria se evalúan por separado materiales verbales y no verbales.
2.	Decisión
-	Si existe una lesión estructural no atrófica en neuroimagen de topografía concordante con el tipo de crisis, topografía de las anomalías electroencefalográficas (puntas y/o actividad de fondo) y con los hallazgos neuropsicológicos, entonces operar: <i>Lesionectomía</i> .
-	Si existen descargas generalizadas sincrónicas en el EEG, entonces <i>abandonar la cirugía</i> .
-	Si existe un foco temporal unilateral claro en el EEG en el lado que probablemente es no dominante para memoria, entonces confirmar con el test de Wada y realizar una <i>lobectomía temporal</i> en caso de que el lado involucrado no soporte la memoria: <i>Fase IB</i> .
-	Si no se dan las circunstancias anteriores, entonces pasar a la <i>Fase IB</i> .
Fase IB	
1.	Investigaciones
-	Monitorización combinada con vídeo y EEG (<i>video-telemetría</i>) de registros críticos.
-	Test de Wada: con objeto de lateralizar memoria y lenguaje, de simular déficits postoperatorios y ocasionalmente para investigar sincronía bilateral secundariamente generalizada.
2.	Decisión
-	Realizar <i>lobectomía temporal</i> a menos que se cumplan los siguientes criterios para realizar <i>amígdalo-hipocampectomía</i> : el comienzo de las crisis es mesial temporal y el lóbulo afectado soporta la memoria y no existe lesión estructural en la porción lateral del lóbulo temporal ipsilateral.
-	<i>Abandonar cirugía</i> si el comienzo de las crisis es multilobar o bilateral, si existen descargas generalizadas al comienzo de las crisis, o si el lugar de comienzo de las crisis es inoperable.
-	Pasar a la <i>Fase II</i> si la topografía del comienzo de las crisis no es compatible con las manifestaciones clínicas al comienzo de las crisis, con las anomalías intercríticas electroencefalográficas, neuroimagen o con los hallazgos neuropsicológicos.
Fase II: Registros intracraneales con electrodos cuya implantación requiere trepanación	
-	Tiras de electrodos bilaterales subtemporales: en pacientes con foco temporal.
-	Mantas de electrodos subdurales y tiras de electrodos: si es probable que el foco epileptógeno se encuentre en la convexidad o en la superficie mesial de los hemisferios.
-	Electrodos intracerebrales en combinación con subdurales: cuando se sospecha un foco profundo, tanto temporal como frontal.
-	Mapas funcionales con estimulación eléctrica o potenciales evocados.
-	Corticografía intraoperatoria.

El avance de las técnicas de neuroimagen en los últimos 10-15 años ha hecho posible tomar una decisión quirúrgica en la Fase IA en una proporción creciente de pacientes.

Debe tenerse en cuenta, tal y como sugirieron Lieb *et al.*, (Lieb, Engel, Gevins *et al.*, 1981), que los registros críticos, intercríticos, invasivos y de superficie contienen información no redundante y complementaria, que debe interpretarse con el objetivo de identificar criterios de operabilidad y pronóstico postoperatorio.

El objetivo de la colocación de electrodos intracraneales es el registro de actividad eléctrica neuronal en regiones cerebrales que no son accesibles al EEG de superficie debido a la marcada atenuación que los campos electromagnéticos sufren con la distancia. El EEG registrado en la superficie del cuero cabelludo está dominado por la actividad eléctrica de la corteza subyacente a los electrodos, de modo que las señales provenientes de la corteza mas profunda (hipocampo, amígdala, corteza subtemporal u orbital frontal) contribuyen en una proporción muy pequeña al EEG de superficie. En la superficie del cuero cabelludo, la señal proveniente del hipocampo parece ser unas 2000 veces menor que la originada en la corteza lateral temporal del mismo lóbulo (Alarcon *et al.*, 1994). La atenuación de los campos eléctricos neuronales es tal, que la actividad neuronal focal es indetectable a 1-2 cm. de distancia de los generadores neuronales. Consecuentemente, los registros intracraneales tienden a realizarse con electrodos situados a intervalos de 1-1,5 cm. de distancia sobre el área de corteza que se pretende registrar con objeto de poder evidenciar la actividad neuronal inicial con suficiente fiabilidad. Asimismo, la atenuación de los campos eléctricos con la distancia implica que los electrodos son incapaces de registrar regiones alejadas mas de 1,5-3 cm. de los mismos, y dado que los registros están limitados a un número finito de electrodos, se debe haber planteado, previamente a la implantación, una hipótesis concreta acerca de las regiones mas probables de localización de la zona epileptógena basándose en los resultados de las pruebas no invasivas. En la práctica, la planificación de la implantación debe ir enfocada a contestar preguntas concretas, como ejemplos frecuentes podemos citar: ¿Son las crisis del paciente de origen temporal o frontal?, ó ¿En qué hemisferio se originan las crisis temporales?

Debido a la necesidad de muestrear la actividad cerebral a intervalos de 1-2 cm., raramente se insertan electrodos aislados y se requieren sistemas de registro con un elevado

número de canales. A lo largo de este trabajo, emplearemos el término *contacto* para designar cada uno de los electrodos de disco y el término *electrodo* para designar cada tira de contactos.

Además de las implicaciones diagnósticas, los registros intracraneales son útiles en el estudio de la generación y propagación de actividad crítica e intercrítica, contribuyendo al conocimiento de los procesos epileptógenos y su propagación a través de las vías neuronales en el hombre (Alarcon *et al.*, 1999; Alarcon *et al.*, 1997; Alarcon *et al.*, 1994).

El EEG intracraneal tiene una amplitud de 3 a 5 veces mayor que el EEG registrado en la superficie del cuero cabelludo y, en ausencia de una referencia extracraneal, los registros están exentos de artefactos musculares y poseen una buena relación señal/ruido.

En el hospital King's College se emplean fundamentalmente dos tipos de electrodos intracraneales (ver *Figura 1.4*):

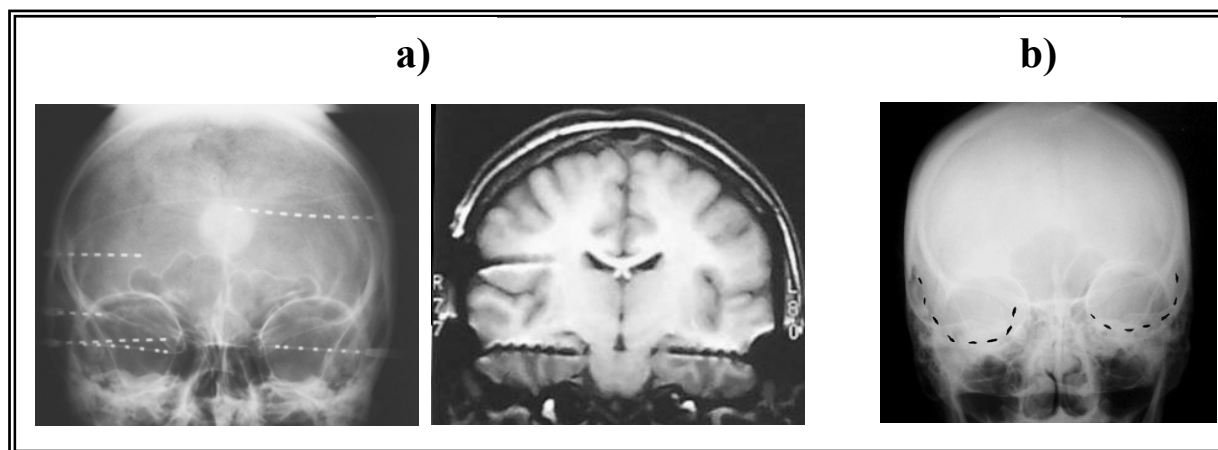


Figura 1.4 Posicionamiento de electrodos intracraneales situados en el lóbulo temporal en dos pacientes epilépticos diferentes. a) Rayos-X y RM de electrodos intracerebrales (profundos) en un paciente. b) Rayos-X de electrodos subdurales implantados en otro paciente, esta figura ha sido retocada para facilitar la visualización de los contactos.

Electrodos intracerebrales (o electrodos profundos): son aquellos electrodos introducidos en el seno del tejido cerebral. Típicamente se insertan bilateralmente, por medio

de técnicas estereotáxicas dirigidas a objetivos cuyas coordenadas son definidas en la imagen de RM. La mayoría de los centros utilizan un sistema estereotáxico: un arco centrado en el área objetivo. Primero, se introduce la punta de un trocar en la región objetivo para después introducir el electrodo por el trocar hasta que la punta del mismo alcanza el objetivo. El último paso consiste en retirar el trocar manteniendo el electrodo en el área objetivo. La localización de los electrodos suele ser confirmada con RM postimplantación si se usan electrodos no magnetizables (oro, platino y algunos aceros), o con TAC si se utilizan electrodos contruidos con materiales magnetizables (Smith *et al.*, 1992; Zhang *et al.*, 1993). Las indicaciones para la implantación de electrodos intracerebrales son diferentes en los distintos centros. Algunos centros ofrecen la posibilidad de cirugía únicamente a los pacientes que no requieren electrodos intracerebrales mientras que otros centros implantan electrodos intracerebrales en la mayor parte de sus pacientes. Generalmente se utilizan los electrodos intracerebrales para intentar precisar el origen focal de las crisis, y resolver incongruencias entre hallazgos críticos e intercríticos, para investigar la falta de convergencia entre diferentes pruebas, y para delimitar la extensión de la resección.

Las posibles complicaciones de la implantación de electrodos intracraneales en la actualidad incluyen la enfermedad de Creutzfeld-Jacob que puede transmitirse por los electrodos reutilizados de un paciente a otro (Bernoulli *et al.*, 1977), lo que debe evitarse desechando los electrodos usados, a pesar de su alto costo. El riesgo de infección bacteriana que es alrededor del 2% (Van Buren, 1987). El resto de las complicaciones asociadas a la inserción de electrodos intracerebrales están relacionadas con el abordaje quirúrgico. El riesgo de hemorragia es del 1,9% y el riesgo de una hemorragia que ocasione un déficit permanente es del 0,8% (Van Buren, 1987).

Mantas y tiras subdurales: son electrodos discoidales de alrededor de 1 cm. de diámetro, englobados en una envoltura de silastic formando una matriz de electrodos (mantas) o en disposición lineal (tiras de 4 o 8 contactos). Se pueden insertar subtemporalmente en contacto con el giro parahipocampal a través de trépanos bitemporales y proporcionan información electroencefalográfica sobre la corteza subtemporal y lateral temporal. También son útiles para registrar en la cara medial de los hemisferios cuando se introducen por trépanos ligeramente laterales a la línea media o en combinación con mantas laterales. Las mantas de electrodos se suelen insertar unilateralmente, a través de una craneotomía y los registros críticos en cuero cabelludo pueden ser útiles para decidir la ulterior colocación de las mantas o tiras subdurales. Las mantas se utilizan comúnmente para el registro del comienzo de las crisis si se sospecha un origen en la convexidad de los hemisferios, así como para realizar mapas funcionales. Su localización precisa puede confirmarse con RM o rayos X postimplantación (Grzeszczuk *et al.*, 1992).

El riesgo de complicaciones se incrementa con el tamaño y número de electrodos implantados, así como con la duración de la implantación. La complicación mas frecuente de la implantación de este tipo de electrodos es la infección que puede combatirse con el uso profiláctico de antibióticos, sacando los cables de conexión por una incisión lejana a la incisión principal y minimizando la duración de la implantación.

El asesoramiento neurofisiológico de los pacientes evaluados para cirugía debe estar enfocado a dos objetivos: a) la localización del tejido funcionalmente anormal involucrado en la generación de las crisis y b) la estimación de los déficits funcionales que pueden resultar de la extirpación de tejido cortical. Aunque comúnmente el énfasis principal se pone en la localización de tejido anormal, el procedimiento quirúrgico final debe decidirse de acuerdo a

los hallazgos encontrados con respecto a ambos objetivos ya que una intervención que obtenga un buen control de las crisis a expensas de producir déficits neurológicos significativos, es inaceptable.

2.3.1.1. Localización del foco epileptógeno

La realización de video-telemetría permite registrar las manifestaciones clínicas del sujeto y sincrónicamente su actividad cerebral, por medio del electroencefalograma (EEG). Este tipo de registro permite precisar si la localización del comienzo de las crisis es similar para la mayoría de éstas. Se recomienda el estudio de al menos 5 crisis (Olivier *et al.*, 1983). Con objeto de registrar un número adecuado de crisis en un tiempo prudencial, puede ser necesario retirar o reducir la medicación anticonvulsiva. En general, la reducción de la medicación en el curso de 3-4 días suele ser suficiente para permitir el registro de un número suficiente de crisis espontáneas en 7-10 días de monitorización.

Los registros intracraneales o de superficie deben interpretarse simultáneamente con la imagen del paciente en vídeo para permitir la correlación entre las manifestaciones clínicas y electroencefalográficas de las crisis.

Dado que no es recomendable prolongar los registros intracraneales durante más de dos semanas por el riesgo de infección, el número de crisis no identificadas durante el periodo de telemetría debe reducirse al mínimo.

La eficacia global del uso de registros intracraneales fue evaluada por Behrens *et al.*, (Behrens *et al.*, 1994) que estudiaron 160 pacientes entre 1987 y 1992 con electrodos

intracerebrales y subdurales. El EEG crítico registrado en la superficie del cuero cabelludo había fracasado en la localización del foco epileptógeno en todos los pacientes. En el 89% de los pacientes encontraron un foco epileptógeno susceptible de resección. La elección del tipo de electrodos y localización de su implantación vienen definidas por la topografía mas probable del foco epileptógeno. Las mantas de electrodos subdurales son mas útiles en pacientes con crisis de origen perirrolándico, con crisis motoras o somato sensoriales parciales simples, mientras que los electrodos intracerebrales están indicados en pacientes con crisis originadas en estructuras más profundas (área medial temporal, medial frontal u orbital frontal) (Binnie *et al.*, 1994).

2.3.1.1.1. Estimulación eléctrica con pulsos únicos

La estimulación eléctrica con pulsos únicos (SPES: *Single Pulse Electrical Stimulation*) se llevó a cabo en el hospital King's College como prueba experimental complementaria para identificar corteza hiperexcitable y contribuir a la determinación del foco epileptógeno (Valentin *et al.*, 2002).

La estimulación eléctrica con pulsos únicos permite identificar dos tipos de respuestas fisiológicas corticales (Valentin *et al.*, 2002): a) Respuestas tempranas (*early responses*): son ondas lentas o espigas que se producen durante los 100 milisegundos iniciales tras la estimulación y se observan en la mayor parte de la corteza cerebral en todos los pacientes. b) Respuestas tardías (*delayed responses*): son ondas lentas o espigas que se producen entre 100 milisegundos y un segundo tras la estimulación y que se observan sólo en algunas áreas de la corteza cerebral. Las respuestas tempranas se ven en la mayor parte de la corteza cerebral y

parecen ser una respuesta normal de la corteza a la estimulación eléctrica, mientras que la distribución de las respuestas tardías parece estar asociada con el área de comienzo de las crisis.

2.3.1.2. Estimación de déficits funcionales

Dada la marcada variabilidad individual en la localización cerebral de las áreas motoras, sensoriales y del lenguaje (Ojemann *et al.*, 1993), la estimulación eléctrica o el registro de potenciales evocados (Goldring & Gregorie, 1984) a través de mantas de electrodos se utilizan para identificar las áreas motoras o sensoriales en pacientes con epilepsia parcial de origen frontal o parietal. Los mapas funcionales se pueden realizar durante el periodo de telemetría mientras se espera el registro de crisis con fines diagnósticos. Si se utiliza la estimulación eléctrica, la corteza se estimula secuencialmente por medio de pares sucesivos de electrodos vecinos de la manta, a intensidades de corriente progresivamente crecientes (típicamente pulsos de 1 a 10 mA, de 1 mseg. de duración, a 50 Hz, durante menos de 6 segundos) registrando el EEG simultáneamente con los electrodos no utilizados para estimular. La duración e intensidad de la estimulación se incrementa progresivamente hasta que ocurre una de las siguientes circunstancias: a) se observan signos positivos: contracciones musculares o el paciente refiere parestesias, sensaciones de quemazón, dolor o fosfenos asociados con los periodos de estimulación eléctrica; b) se observan signos negativos: cese del lenguaje asociado con los periodos de estimulación; c) se observan postdescargas en el registro EEG; d) se alcanza una intensidad de 10 mA durante 6 segundos. La aparición de signos positivos o negativos sin postdescargas en el EEG indica la localización de áreas de relevancia funcional en la corteza subyacente a los electrodos de

estimulación. La aparición de signos positivos o negativos en presencia de postdescargas tiene un valor limitado dado que los signos pueden ser originados por la propagación de la actividad neuronal a zonas relativamente alejadas de la región de estimulación.

Dada la importancia del lóbulo temporal en funciones de memoria y lenguaje (Eichenbaum, 2001; Squire, Clark *et al.*, 2004), el test de Wada (Wada, 1949; Wada & Rasmussen, 1960) se utiliza para identificar si el hemisferio que no se va a operar es capaz de realizar estas funciones independientemente del hemisferio a resear. En la década de los 50, se describieron varios casos en los que se produjo una amnesia severa como consecuencia de la cirugía resectiva del lóbulo temporal, que se había llevado a cabo para tratar epilepsia (Scoville & Milner, 1957). Estos casos de amnesia hicieron que los investigadores se centraran en los déficits de memoria asociados a resecciones del lóbulo temporal. Unos años más tarde se introdujo el test de Wada para determinar qué hemisferio se especializa en las funciones de lenguaje y memoria (Milner *et al.*, 1962; Wada, 1949; Wada & Rasmussen, 1960). El test de Wada evalúa las funciones de memoria y lenguaje de cada hemisferio independientemente, mediante la interrupción de la función de un hemisferio a través de la inyección intracarotidea unilateral de amobarbital sódico (un anestésico barbitúrico de acción corta) para evaluar la función del hemisferio no anestesiado. Una vez anestesiado el primer hemisferio, se presentan al paciente tests neuropsicológicos que permiten determinar las funciones de memoria y lenguaje unilateralmente. Los resultados en estos tests predicen los efectos neuropsicológicos de la resección unilateral del lóbulo temporal. Posteriormente, el procedimiento se realiza anestesiando el segundo hemisferio. En la actualidad se intentan desarrollar técnicas no invasivas que sustituyan al test de Wada basados en la RMf, pero en la mayoría de los centros de evaluación prequirúrgica de la epilepsia se sigue utilizando por su

alto valor predictivo de los efectos de la resección y en otros por el poco valor predictivo de la RMf en la valoración de la pérdida de memoria (Kloppel & Buchel, 2005).

2.3.2. Tratamiento quirúrgico

Existen diferentes tipos de resecciones quirúrgicas empleadas en el tratamiento de la epilepsia del lóbulo temporal.

Éstas técnicas se pueden clasificar en dos categorías: resecciones anatómicamente estandarizadas (la misma operación se realiza en todos los pacientes) y resecciones individualizadas en función de la fisiopatología de cada paciente. Existen variedad de procedimientos anatómicamente estandarizados para cirugía de la epilepsia del lóbulo temporal, por ejemplo, resección de la corteza temporal anterior, amígdala e hipocampo (lobectomía temporal anterior: LT) (Crandall, 1987; Falconer & Taylor, 1968), resección de la corteza temporal anterior, pero no de la amígdala ni del hipocampo (Hardiman *et al.*, 1988), resección de la corteza temporal anterior e hipocampo, pero no de la amígdala (Goldring *et al.*, 1993), resección de la corteza temporal anterior y de la amígdala pero no del hipocampo (Feindel & Rasmussen, 1991), y resecciones de la amígdala y del hipocampo pero no de la corteza temporal lateral (amígdalo-hipocampectomía: AH) (Wieser & Yasargil, 1982). Las resecciones individualizadas, se realizan siguiendo los datos de la electrocorticografía durante la operación (Silbergeld & Ojemann, 1993), o de los registros intracraneales previos a la operación (Arroyo *et al.*, 1993).

Los riesgos asociados con las resecciones del lóbulo temporal para el tratamiento de la epilepsia son relativamente bajos, morbilidad y mortalidad son pequeñas.

2.3.3. Efectos neurofisiológicos y neuropsicológicos de la operación

Tras la operación se realiza el seguimiento (evaluación posquirúrgica) para cuantificar el éxito de la operación así como los posibles déficits neuropsicológicos producidos por la misma. Para evaluar el éxito de la operación, el neurofisiólogo Jerome Engel diseñó una escala en la que se clasifica a los pacientes en una de cuatro clases en función del número de crisis que sufre (Engel *et al.*, 1993) (ver *Tabla I.4*).

Tabla I.4 Clasificación del pronóstico postoperatorio (Engel et al., 1993)

Clase I: Sin ningún tipo de crisis epilépticas incapacitantes
<ul style="list-style-type: none"> a. Sin crisis epilépticas tras la cirugía b. Crisis epilépticas simples no incapacitantes posquirúrgicas c. Algunas crisis epilépticas incapacitantes sólo inmediatamente después de cirugía, pero sin crisis epilépticas durante al menos dos años después de la cirugía d. Crisis epilépticas generalizadas sólo tras la eliminación de antiepilépticos
Clase II. Crisis epilépticas poco incapacitantes (casi sin crisis epilépticas: ≤ 3 por año)
<ul style="list-style-type: none"> a. Inicialmente sin crisis epilépticas pero recientemente con crisis epilépticas ocasionales b. Crisis epilépticas incapacitantes ocasionales desde la cirugía c. Más crisis epilépticas ocasionales tras la cirugía pero con raras crisis epilépticas durante los últimos dos años d. Solamente crisis epilépticas nocturnas
Clase III: Mejoría importante (crisis epilépticas >3 por año)
<ul style="list-style-type: none"> a. Reducción de crisis epilépticas de forma importante b. Largos intervalos sin crisis, más de la mitad del periodo de seguimiento, pero no <2 años
Clase IV: Sin mejoría importante
<ul style="list-style-type: none"> a. Reducción de crisis epilépticas significativa b. Sin cambios apreciables c. Empeoramiento de las crisis epilépticas

En el computo de las crisis para estimar el pronóstico postoperatorio se excluyen las primeras semanas tras la operación. Esta clasificación puede agruparse dicotómicamente en pronóstico *favorable*: clases I y II; ó *adverso*: clases III y IV.

Para evaluar los efectos neuropsicológicos de la resección, se emplean baterías de tests neuropsicológicos no invasivos. Aunque la cirugía resectiva del lóbulo temporal se emplea desde hace tiempo de un modo efectivo para el tratamiento de epilepsia fármaco resistente del lóbulo temporal, los efectos neuropsicológicos de las resecciones temporales son todavía tema

de debate. Tras la descripción que hicieron Scoville y Milner de un paciente que desarrolló una amnesia anterógrada severa tras una lobectomía temporal bilateral (Scoville & Milner, 1957), se aceptó ampliamente que las estructuras mediales temporales están asociadas con la memoria declarativa en humanos (Eichenbaum, 2001; Squire & Zola-Morgan, 1991). Sin embargo, siguen sin conocerse los efectos neuropsicológicos precisos de las resecciones unilaterales del lóbulo temporal. La cirugía resectiva se ha empleado desde hace décadas para el tratamiento de la epilepsia del lóbulo temporal fármaco resistente. Desde su descripción inicial en el hospital Maudsley (Falconer & Serafetinides, 1963) la lobectomía temporal en bloque (LT) se convirtió en uno de los procedimientos estándar para el tratamiento quirúrgico de la epilepsia del lóbulo temporal. Una resección más restringida, la amígdalo-hipocampectomía (AH) se propuso como alternativa a la LT en pacientes con crisis provenientes de las estructuras mediales temporales, en particular si el hemisferio epileptógeno es el que soporta la función de memoria predominantemente, ya que se cree que la AH induce menos déficits cognitivos que la LT (Wieser, 1986, 1991; Wieser & Yasargil, 1982).

Algunos estudios detallados han comparado las secuelas cognitivas de la LT y la AH. En 1982, Wieser *et al.*, compararon a cinco pacientes que se sometieron a la resección unilateral de los dos tercios anteriores del lóbulo temporal con seis pacientes sometidos a AH (Wieser & Yasargil, 1982), y describieron déficits de memoria verbal tras LT izquierda pero no tras AH izquierda, y una asociación entre LT derecha y deterioro en aprendizaje visuo-espacial. Goldstein *et al.*, compararon a pacientes sometidos a LT o AH en dos estudios (Goldstein & Polkey, 1992, 1993): en el primer estudio con 46 pacientes, encontraron menos déficits de aprendizaje y memoria verbal y no verbal tras AH que tras LT; en el segundo, con 42 pacientes, no encontraron diferencias en la memoria de la vida diaria entre LT y AH

(Goldstein & Polkey, 1992). Helmstaedter *et al.*, encontraron un deterioro significativo en varios aspectos de la memoria verbal a largo plazo tras ambos procedimientos si se llevan a cabo en el hemisferio dominante (Helmstaedter *et al.*, 1996; Helmstaedter *et al.*, 1997), además, los pacientes sometidos a LT mostraron deterioro en la memoria verbal a corto plazo. Pauli *et al.*, compararon las puntuaciones verbales y no verbales de la versión revisada de la Escala de Memoria Wechsler en 69 pacientes que se habían sometido a distintas resecciones del lóbulo temporal. Describieron una pérdida significativa de memoria verbal tras LT pero no tras AH (Pauli *et al.*, 1999). Por el contrario, Wolf *et al.*, no encontraron diferencias en las puntuaciones obtenidas en los tests neuropsicológicos en función de la extensión de las resecciones de los aspectos medial y lateral del lóbulo temporal izquierdo, sugiriendo que la extensión de las resecciones del lóbulo temporal tiene un impacto mínimo en el resultado cognitivo (Wolf *et al.*, 1993). Finalmente, Jones-Gotman *et al.* (Jones-Gotman *et al.*, 1997), encontraron déficits similares tras resecciones unilaterales: neocorticectomía, AH o LT en tareas de aprendizaje verbal y no verbal.

En principio, las diferencias de la función cognitiva tras cada tipo de resección temporal podría deberse a diferencias en el control posquirúrgico de las crisis. Sin embargo, parece que entre pacientes sometidos a LT y pacientes con crisis originadas en estructuras mediales temporales sometidos a AH no existen diferencias en el pronóstico postoperatorio (Engel *et al.*, 1993; Polkey, 1993; Wieser, 1991). Por tanto la consideración principal a la hora de decidir llevar a cabo una u otra operación, sería la sugerencia inicial de que la AH preserva la función de memoria en pacientes en los que el test de Wada sugiere que el hemisferio contralateral a la operación no es capaz por sí solo de realizar tareas de memoria. Éste argumento está basado en la idea de que la LT resecciona tejido relevante para la memoria. Los resultados en las pruebas de memoria y lenguaje del test de Wada (Milner *et*

al., 1962; Wada, 1949; Wada & Rasmussen, 1960) que se observan tras la inyección del hemisferio ipsilateral al propuesto para operar, se consideran uno de los principales predictores de déficits de memoria y lenguaje postoperatorios. A menores puntuaciones en la prueba de memoria del test de Wada y más severa disfasia tras la inyección del lado propuesto para cirugía se estima que mayores serán los déficits postoperatorios tras la LT. Se considera que un paciente pasa el test de Wada cuando obtiene una puntuación mayor o igual al punto de corte y falla si obtiene una puntuación menor. El punto de corte se establece en función de la probabilidad de obtener una puntuación igual o mayor a esa por azar ($p < 0,05$).

II. Objetivos

Los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal que se someten a la evaluación prequirúrgica, proporcionan una oportunidad única para evaluar función cognitiva en humanos *in vivo*. Tal oportunidad deriva de la posibilidad de evaluar la función de memoria del lóbulo medial temporal de dos maneras: a) gracias al estudio de los efectos funcionales de la resección del lóbulo temporal, y b) en aquellos pacientes en los cuales es necesaria la implantación de electrodos intracraneales para localizar el foco epileptógeno, se pueden utilizar técnicas de estimulación eléctrica para investigar tanto las conexiones cerebrales como el efecto de la interrupción de la función del lóbulo temporal.

El objetivo general de esta tesis doctoral es profundizar en el conocimiento de la relación entre la memoria episódica, el lóbulo temporal y otras áreas corticales. Queremos analizar en detalle los déficits de memoria que resultan de la supresión temporal (estimulación eléctrica) o permanente (cirugía del lóbulo temporal) de la función del lóbulo temporal en pacientes con epilepsia fármaco resistente.

En particular, nos planteamos los siguientes objetivos:

- Investigar los efectos neuropsicológicos asociados a la resección unilateral del lóbulo temporal: para ello estudiaremos los efectos neuropsicológicos (porcentaje de cambio tras la cirugía comparado con los valores preoperatorios) de dos tipos de resecciones estándar del lóbulo temporal: a) la resección completa de la parte anterior del lóbulo temporal (lobectomía temporal), y b) la resección restringida a la corteza medial temporal (amígdalo-hipocampectomía).
- Investigar el efecto predictor sobre los déficits de memoria posquirúrgicos, del test de Wada realizado en la evaluación prequirúrgica de estos pacientes.

- Estudiar las conexiones funcionales existentes entre los lóbulos frontal y temporal humanos *in vivo* que pudieran intervenir en los procesos de memoria, por medio de la evaluación de las respuestas evocadas por la estimulación eléctrica con pulsos únicos de diferentes estructuras de los lóbulos frontal y temporal.
- Estudiar los posibles efectos sobre la memoria episódica reciente, de la estimulación eléctrica medial temporal, mediante la perturbación temporal de la función provocada por la estimulación unilateral o bilateral, con pulsos únicos.

III. Material y Métodos

1. Pacientes

Todos los estudios de esta tesis se realizaron en pacientes con epilepsia focal fármaco resistente ingresados en el hospital King's College, que cumplieron al menos una de las siguientes condiciones: a) fueron ingresados en la unidad de telemetría, y a los cuales se implantó electrodos intracraneales para identificar el foco epileptógeno (N = 63); o b) fueron sometidos a neurocirugía para controlar sus crisis epilépticas (N = 106)

Cada estudio está compuesto por muestras de pacientes independientes y ningún paciente tomó parte en más de un estudio.

1.1. Estudio de los efectos cognitivos asociados a LT o a AH

Para este estudio retrospectivo se revisaron todas las resecciones quirúrgicas realizadas, en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, en los hospitales Maudsley y King's College entre los años 1987 y 1999 y se incluyeron en el estudio los pacientes que cumplieron los siguientes criterios:

- Pacientes que se sometieron a lobectomía temporal (LT) o amígdalo-hipocampectomía (AH) para el tratamiento de la ELT.
- Que existiera una evaluación prequirúrgica al menos con pruebas de neuroimagen y neurofisiología y una evaluación posquirúrgica con pruebas neurofisiológicas.

- Que se hubiera pasado una batería de tests neuropsicológicos no invasivos para estimar su funcionamiento cognitivo (inteligencia y memoria verbal y no verbal) tanto pre- como posquirúrgicamente;
- Que se les hubiera realizado un test de Wada para determinar la dominancia cerebral para lenguaje y memoria.

Se excluyeron a los pacientes que mostraron:

- Anomalías cerebrales estructurales en las pruebas de neuroimagen fuera del lóbulo temporal operado;
- Cociente Intelectual (CI) inferior a 70.

Ciento seis pacientes cumplieron los criterios descritos (47 mujeres y 59 varones) con edades comprendidas entre 13-58 años en el momento de la operación (mediana = 27 años). Noventa y uno se sometieron a LT (45 izquierda y 46 derecha) y 15 a AH (9 izquierda y 6 derecha). Todos los pacientes fueron operados por el mismo neurocirujano (Profesor Charles E. Polkey) y la batería de tests neuropsicológicos, incluyendo el protocolo del test de Wada, fue implementada por el mismo neuropsicólogo (Profesor Robin G. Morris).

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado antes de la realización del test de Wada y de la intervención quirúrgica.

1.2. Estudio de las conexiones funcionales mediante SPES

Se estudiaron los registros de video-telemetría de sesenta y un pacientes que cumplieron los siguientes criterios:

- Ingreso en la unidad de telemetría video-EEG del King's College entre los años 1999 y 2002
- Electrodo intracraneales, situados en las cortezas temporal y/o frontal, para localizar el origen de sus crisis
- Consentimiento informado para que se les realizara la estimulación con pulsos únicos con fines de investigación.

Se rechazaron a priori los datos correspondientes a nueve pacientes que ya presentaban una resección previa, y un paciente que presentó una hemorragia cerebral durante la implantación de los electrodos, por considerar que podían artefactar los resultados.

Los cincuenta y un pacientes incluidos en el estudio definitivo fueron 23 mujeres y 28 varones, con edades comprendidas entre 15-57 años en el momento de la implantación de los electrodos (mediana = 32 años).

Previamente a la realización del estudio, se sometió el protocolo a la aprobación por los comités ético (*Ethic Committe*) y de investigación y desarrollo (*Research and Development Committe*) del hospital King's College. El estudio fue aprobado con el número de protocolo 99-017. Este estudio no interfirió con la grabación del EEG intracraneal en la unidad de telemetría para el estudio clínico de las crisis ni prolongó la estancia de estos pacientes en el hospital.

1.3. Estudio de la memoria asociada a la estimulación eléctrica MT

Los pacientes seleccionados para este estudio prospectivo entre los años 2003 y 2005, cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes cuya lengua materna era inglés;
- Pacientes con electrodos intracraneales que registraban la actividad EEG medial temporal para localizar el origen de sus crisis;
- CI igual o mayor a 70;
- Con claras respuestas tempranas a la estimulación eléctrica medial temporal con pulsos únicos (Valentin *et al.*, 2005; Valentin *et al.*, 2002) para confirmar que se estaba estimulando adecuadamente;
- Edad igual o mayor a 16 años;
- Consentimiento informado para la realización de este estudio de estimulación.

Doce pacientes cumplieron los criterios descritos (6 mujeres y 6 varones) con edades comprendidas entre 16-57 años en el momento de la implantación de los electrodos (mediana = 33 años). Doce de los pacientes se sometieron a estimulación eléctrica de forma unilateral y a 6 de ellos se les sometió además a estimulación eléctrica medial temporal bilateral.

Previamente a la realización del estudio, se sometió el protocolo a la aprobación por los comités ético (*Ethic Committe*) y de investigación y desarrollo (*Research and Development Committe*) del hospital King's College. El estudio fue aprobado con el número de protocolo 01-03-004. Este estudio no interfirió con la grabación del EEG intracraneal en la

unidad de telemetría para el estudio clínico de las crisis ni prolongó la estancia de estos pacientes en el hospital.

2. Electrodo Intracraneales

Se implantaron electrodos intracraneales en los pacientes correspondientes al estudio de las conexiones funcionales mediante SPES y al estudio de la memoria asociada a la estimulación eléctrica medial temporal. El tipo, número y localización de los electrodos fueron determinados, en cada paciente en función de la sospecha de la localización del foco epileptógeno, de acuerdo con la historia clínica y los resultados previos de las pruebas de neuroimagen, de neuropsicología y de neurofisiología. Los criterios de selección y los procedimientos de implantación han sido publicados anteriormente (Elwes, 2000).

Se emplearon dos tipos de electrodos intracraneales (ver *Figura III.1*):

Electrodos subdurales: se utilizaron tiras de contactos o mantas (AdTech Medical Instruments Corp., WI, USA). Cada tira de electrodos consiste en una única fila de 4 u 8 contactos circulares de platino separados 10 mm. entre cada centro. Los discos de platino se encuentran incluidos en una banda de poliuretano de 0,7 mm. de espesor, sumergidos 0,1 mm. desde la superficie y con una abertura circular de 2,3 mm. de diámetro para cada contacto. Las mantas contienen 8, 12, 20 ó 64 contactos de platino, en disposiciones rectangulares, separados 10 mm. entre cada centro tanto en las filas como en las columnas.

Electrodos intracerebrales: Se emplearon tiras de contactos profundos (AdTech Medical Instruments Corp., WI, USA). Estos electrodos se implantan estereotáxicamente con

ayuda de RM en ambos hemisferios. Los electrodos contienen entre 6 y 10 contactos cilíndricos de platino de 2,3 mm. de longitud, separados 5 mm. entre ellos.

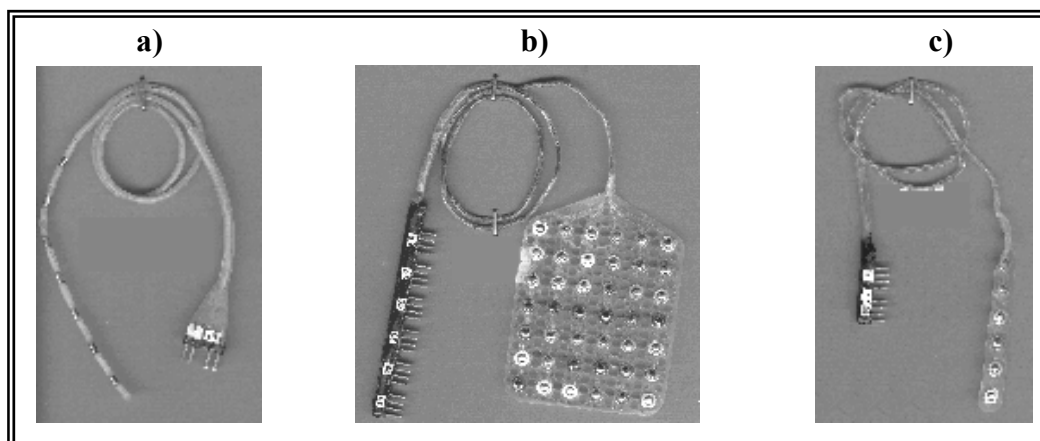


Figura III.1 Tipos de electrodos intracraneales empleados: a) electrodo profundo o intracerebral, b) manta, c) tira subdural.

El estudio de las conexiones funcionales mediante SPES, se realizó en 51 pacientes con electrodos intracraneales, de los que 43 tuvieron electrodos implantados bilateralmente y 8 unilateralmente en el hemisferio presuntamente epileptógeno (siete en el izquierdo y uno en el derecho).

Treinta y cuatro de los pacientes tuvieron implantados electrodos subdurales de ellos, 22 tuvieron electrodos únicamente en el lóbulo temporal, 2 en el frontal y 10 en frontal y temporal. Diecisiete tuvieron implantados electrodos intracerebrales, 6 de ellos únicamente en el lóbulo temporal, 3 en los frontales y 8 en frontal y temporal. Para los estudios de conexión, se consideraron en conjunto los datos obtenidos con ambos tipos de electrodos, por lo que en total en 28 pacientes los electrodos estuvieron localizados exclusivamente en los lóbulos temporales, en 5 en los lóbulos frontales y en 18 en ambos lóbulos.

El estudio de la memoria asociada a la estimulación eléctrica MT, se realizó en 12 pacientes con electrodos bitemporales. Cinco de ellos con subdurales, y 7 con intracerebrales.

3. Monitorización electroencefalográfica (EEG)

La monitorización EEG intracraneal se comenzó entre 24 y 48 horas tras la implantación de los electrodos, cuando el paciente se recuperó de la operación de implantación. Se registraron hasta 64 canales de EEG de forma simultánea además de un vídeo en el que se grababa la conducta del paciente. Se emplearon tres sistemas de recogida de datos:

- En 50 pacientes se empleó el Telefactor Beehive-Beekeeper (Astro-Med, RI, USA). Sistema que digitaliza la señal a 200 Hz. Con un filtro de paso de banda de 0,3 Hz a 70 Hz. La señal se digitaliza con un convertidor analógico-digital de 12 bits con un factor de amplificación fijo de 0,488 μV por bit, lo que da un rango de medida de ± 1 mV.
- En 9 pacientes se empleó el sistema Medelec-Profile (Medelec, Oxford Instruments, UK). Sistema que digitaliza la señal a 256 Hz. Con un filtro de paso de banda de 0,05 Hz a 67 Hz. La señal se digitaliza con un convertidor analógico-digital de 16 bits con un factor de amplificación de 0,153 μV por bit, lo que da un rango de medida de ± 5 mV.
- En 4 pacientes se empleó el sistema Valor EEG Unit (Medelec, Oxford Instruments, UK). Sistema que digitaliza la información a 256 Hz. Filtro de paso de banda: 0,16 Hz a 70 Hz. La información se digitaliza con un convertidor analógico digital de 16 bits con un factor de amplificación de 0,153 μV por bit, lo que da un rango de medida de ± 5 mV.

El EEG se monitorizó en un montaje de referencia común a Pz o a un electrodo intracraneal sin actividad aparente. Posteriormente, para el análisis de las respuestas se visualizó el EEG en diversos montajes, en todos los casos se utilizaron al menos un montaje con referencia común al promedio general, un bipolar entre contactos adyacentes para cada electrodo intracraneal o un montaje de referencia común al promedio de los contactos del mismo electrodo intracraneal.

4. Test de Wada (o procedimiento del amobarbital intracarotideo)

El test de Wada se realiza en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, antes de operarles para evaluar la dominancia cerebral de las funciones de memoria y lenguaje, a fin de evitar déficits postoperatorios en estos ámbitos.

Antes de comenzar el procedimiento se realiza una angiografía estándar de la carótida interna, para comprobar que la distribución del medio de contraste es unilateral, con el fin de comprobar que sólo se anestesia un hemisferio y que tal distribución está confinada a las áreas abastecidas por las arterias cerebrales anterior y media. Durante la realización del procedimiento del amobarbital intracarotideo se monitoriza el EEG del paciente, para confirmar la hemianestesia, observar si el paciente sufre alguna crisis epiléptica, confirmar el efecto unilateral del amital sódico, estimar la duración y el efecto del anestésico y confirmar la recuperación (Elwes, 2000).

La evaluación funcional de los hemisferios izquierdo y derecho se realiza en el mismo día. El amobarbital sódico se inyecta a una tasa de 25 mg. cada 5 segundos hasta la aparición de hemiparesia del brazo contralateral, en una dosis de al menos 75 mg. Se anestesia primero el hemisferio derecho para evitar afectar primero el hemisferio dominante para el lenguaje (con mayor frecuencia el izquierdo) (ver *Figura III.2*).

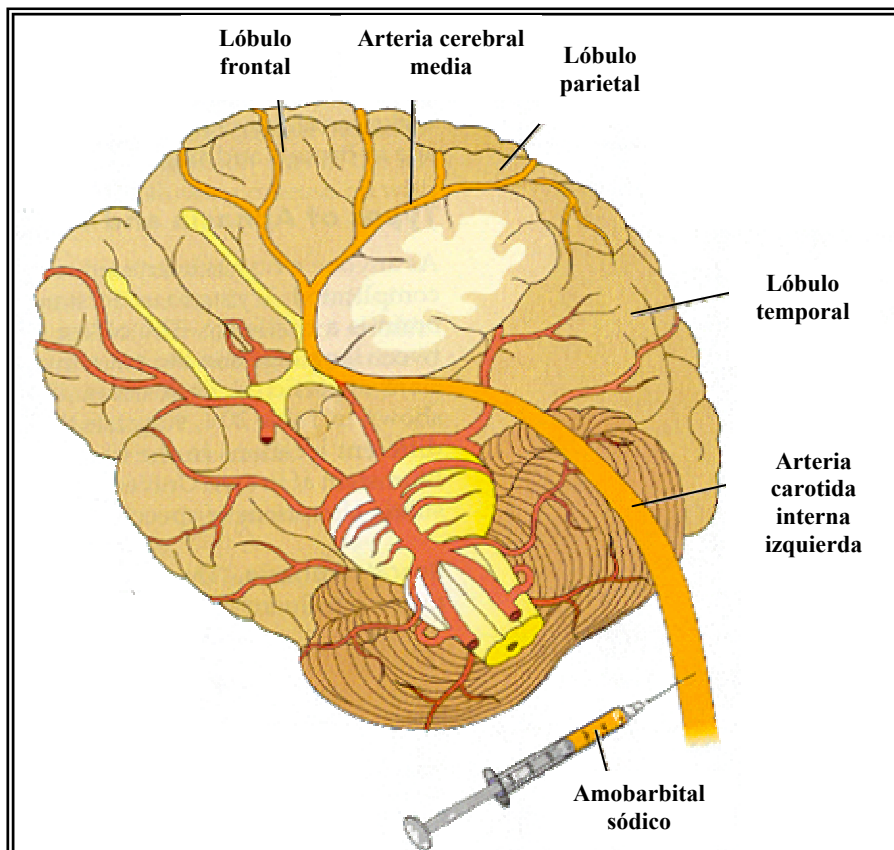


Figura III.2 Representación gráfica del test de Wada. Esta prueba se utiliza fundamentalmente con el objetivo de prevenir posibles alteraciones del lenguaje o la memoria que podrían producirse como consecuencia de la resección del lóbulo temporal. Se inyecta una dosis de al menos 75 mg. de amobarbital sobre una arteria carótida interna (en este caso la izquierda). El anestésico inactiva las áreas irrigadas por la arteria carótida durante algunos minutos. En este tiempo se pide al paciente que realice una serie de tareas de lenguaje y memoria, los resultados en estas tareas proporcionarían información sobre la capacidad en lenguaje y memoria de cada hemisferio independientemente. [Figura modificada de Bear (Bear *et al.*, 1995)].

El protocolo de los tests de memoria y lenguaje realizado en el hospital King's College se cambió en el año 1998. El protocolo empleado hasta el año 1998 ponía mayor énfasis en la evaluación de la memoria (Morris *et al.*, 1998; Morton *et al.*, 1996), mientras que el protocolo empleado desde el año 1998 pone mayor énfasis en la evaluación de la función de lenguaje

(Chapman, 1999). Para diferenciar los dos protocolos del test de Wada, llamamos protocolo *antiguo*, al protocolo empleado hasta 1998 y *actual* al que se viene empleando desde 1998.

El protocolo *antiguo* del test de Wada fue empleado para evaluar prequirúrgicamente a los 106 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal que fueron posteriormente sometidos a resecciones del lóbulo temporal. Estos pacientes son los que formaron parte del estudio de los efectos cognitivos asociados a LT o a AH.

El protocolo *actual* del test de Wada fue empleado para evaluar prequirúrgicamente a 6 de los pacientes, aquellos con epilepsia del lóbulo temporal, que forman parte de la muestra de 12 pacientes que tomaron parte en el estudio de la memoria asociada a la estimulación eléctrica medial temporal.

4.1. Protocolo antiguo de evaluación de memoria y lenguaje

Inmediatamente tras la inyección de amobarbital se mostraba a los pacientes 18 ítems en unas tarjetas de 25 cm. × 12 cm., secuencialmente y durante 5 segundos cada uno. Los ítems consistían en series de 6 palabras de frecuencia media o alta (Francis & Kuzera, 1982), 6 dibujos de objetos comunes tomados de un conjunto de dibujos estandarizados (Snodgrass & Vanderwart, 1980) y 6 caras masculinas impresas en blanco y negro tomadas de un catálogo de actores. Los ítems estaban mezclados en orden pseudo-aleatorio. Se utilizaban cuatro versiones paralelas del test: (1) línea base; (2) evaluación de la función del hemisferio izquierdo (inyección del hemisferio derecho); (3) evaluación de la función del hemisferio derecho (inyección del hemisferio izquierdo) y (4) una versión que se reservaba para el caso de que fuera necesario repetir algún test.

La presentación de los ítems de memoria tenía lugar durante un periodo de aproximadamente 3 minutos. La dominancia del lenguaje se evaluaba clínicamente mediante observación de signos positivos de disfasia y por la incapacidad de leer las palabras y/o nombrar los dibujos presentados. El procedimiento para medir la memoria de reconocimiento se ejecutaba tras 10 minutos, una vez que el EEG había vuelto a su línea base tras la inyección del amital sódico. Se presentaban los 18 ítems a reconocer, mezclados en orden pseudo-aleatorio con el mismo número de ítems distractores (ver *Figura III.3*). Se instruía a los pacientes a responder “sí” si habían visto el ítem previamente y “no” si no era así. Si no estaban seguros, se les pedía que intentaran adivinar. Tras evaluar un hemisferio, se evaluaba el otro siguiendo el mismo procedimiento.

La puntuación en cada categoría (palabras, objetos y caras) por cada hemisferio se calculaba restando los falsos positivos de los aciertos. Además, para cada hemisferio se calculaba una puntuación total de memoria sumando las puntuaciones de cada categoría. El paciente obtenía por tanto, un máximo de 18 puntos por cada test si reconocía correctamente todos los ítems y rechazaba correctamente todos los ítems distractores y -18 cuando sólo reconocía como presentados los distractores y no reconocía ningún ítem objetivo. Se estableció la puntuación de 5 como el punto de corte para el test de memoria de reconocimiento, por medio del cálculo de la probabilidad de obtener puntuaciones entre -18 y 18 por azar, ya que la probabilidad de obtener una puntuación de 5 o más cuando la función de memoria no está soportada por ese hemisferio, está por debajo del azar ($p < 0,05$).

NAME:		TIME to hemiparesis:	TIME to recovery:
I. Inject LEFT hemisphere, <u>TEST</u> RIGHT hemisphere [mgs Amytal]			
<u>Prior verbal learning</u>		<u>Criterion:</u> 3 correct repetitions before injection. Tom's dog ran down the road with a bone in its mouth.	
<u>Test items</u>		<u>Response</u>	<u>Free Recall</u> <u>False Recall</u>
1. (FACE)		_____	_____
2. (WORD) vision		_____	_____
3. (PICTURE) car		_____	_____
4. (PICTURE) umbrella		_____	_____
5. (FACE)		_____	_____
6. (WORD) charm		_____	_____
7. (WORD) comedy		_____	_____
8. (PICTURE) dog		_____	_____
9. (FACE)		_____	_____
10. (PICTURE) cane		_____	_____
11. (WORD) poverty		_____	_____
12. (FACE)		_____	_____
13. (WORD) victory		_____	_____
14. (FACE)		_____	_____
15. (PICTURE) jug		_____	_____
16. (FACE)		_____	_____
17. (PICTURE) foot		_____	_____
18. (WORD) nephew		_____	_____
<u>Recognition Test</u>		<u>Tick YES/NO</u>	
1. (WORD) CHARM	__	19. (picture) ship	__
2. (PICTURE) DOG	__	20. (FACE)	T __
3. (face) f	__	21. (word) creature	__
4. (picture) ball	__	22. (word) pressure	__
5. (FACE) T	__	23. (PICTURE) CANE	__
6. (WORD) NEPHEW	__	24. (face) f	__
7. (face) f	__	25. (FACE) T	__
8. (PICTURE) FOOT	__	26. (WORD) POVERTY	__
9. (WORD) VICTORY	__	27. (picture) rabbit	__
10. (word) demon	__	28. (FACE) T	__
11. (face) f	__	29. (PICTURE) CAR	__
12. (PICTURE) JUG	__	30. (word) author	__
13. (FACE) T	__	31. (WORD) VISION	__
14. (word) shock	__	32. (face) f	__
15. (picture) arm	__	33. (PICTURE) UMBRELLA	__
16. (picture) knife	__	34. (picture) flag	__
17. (WORD) COMEDY	__	35. (word) pleasure	__
18. (face) f	__	36. (FACE) T	__
<u>Sentence Recall</u> during Amytal:			
<u>Sentence Recall</u> after Amytal:			
SCORE: Correct Words:	Correct Faces:	Correct Pictures:	
False Words:	False Faces:	False Pictures:	

Figura III.3 Hoja de recogida de datos empleada en el protocolo antiguo del test de Wada en el hospital King's College. En este caso se inyecta amobarbital en el hemisferio izquierdo (se evalúa el hemisferio derecho). Antes de inyectar el amobarbital se le pide al paciente que aprenda una frase ("Tom's dog ran down the road with a bone in its mouth"), que debe repetir tres veces correctamente para proceder con la inyección. Tras comprobar que el amobarbital ha hecho efecto, se presentan los 18 ítems que el paciente debe recordar uno a uno en tarjetas. Diez minutos tras la recuperación se realiza el test de reconocimiento presentando uno a uno 36 ítems (18 objetivo y 18 distractores). El paciente debe decir sí, si reconoce el ítem y no, si cree que no fue presentado previamente. Se pide al paciente que recuerde la frase que aprendió antes de la inyección del amobarbital dos veces, una bajo los efectos del amital, y la otra tras desaparecer los efectos del amital. La puntuación se obtiene restando los falsos positivos de los ítems identificados correctamente. Hay una puntuación total y tres subpuntuaciones por categorías (palabras, caras y objetos).

Se consideró que la memoria era *unilateralmente baja* cuando un paciente obtenía una puntuación menor de 5 al inyectar un hemisferio pero no el otro, *bilateralmente baja* cuando obtenía puntuaciones menores de 5 en ambos hemisferios, y *bilateralmente alta* en pacientes con puntuaciones mayores o iguales a 5 en ambos hemisferios.

La utilización de los términos *ipsilateral* y *contralateral* se refiere al hemisferio operado, *i.e.* la *puntuación en el Wada ipsilateral* es la puntuación obtenida cuando se evalúa la capacidad de memoria del hemisferio que se va a operar (anestesia del hemisferio contralateral a la operación) y la *puntuación en el Wada contralateral* es la puntuación obtenida al evaluar el hemisferio contralateral al propuesto para la operación, cuando se inyecta el hemisferio a operar y se evalúa por tanto el efecto de la resección propuesta. Se consideraba que un paciente fallaba el test de Wada si la puntuación total en el Wada *contralateral* era menor de 5.

4.2. Protocolo actual de evaluación de memoria y lenguaje

Este protocolo difiere del anterior, en que sitúa a los pacientes en un continuo de dominancia del lenguaje; desde dominancia cerebral completamente izquierda a completamente derecha. Es el protocolo empleado hoy en día como parte de la evaluación prequirúrgica de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal fármaco resistente en el hospital King's College (ver *Figura III.4*).

Inmediatamente tras la inyección de amobarbital se realiza la evaluación del lenguaje. Se evalúan cuatro dominios de esta función: anomia (tarea: nombrar cuatro dibujos de objetos), lenguaje receptivo (tarea: responder a una serie de ordenes), repetición de proverbios y lectura de dos frases cortas. A partir de estos dominios se infiere la dominancia del lenguaje.

**LANGUAGE ASSESSMENT
INJECT LEFT, TEST RIGHT**

NAME DATE

Time to hemiparesis = Amytal Dose = Time to Recovery =

- SERIAL SPEECH
Instructions – ask the subject to start counting backwards from 100 immediately before the injection of sodium amytal is given and ask them to carry on until you tell them to stop. If after the injection they stop, prompt them to continue. Tell them to stop after they have counted 10 numbers after the injection or if they fail to respond to your prompt.

SCORING
Converted Score

Faultless Performance	2 points	
Impaired Performance	1 point	
Complete Failure	0 points	

Comments

- NAMING
Materials – 4 'object naming' cards
Instructions – Hold each card in front of the subject and ask them to name it.

Correct object names
 If incorrect record the response given.

Response Given

1. Snail

2. Belt

3. Giraffe

4. Foot

SCORING
RAW SCORE (Max 4) =

Faultless Performance	2 points	
Impaired Performance	1 point	
Complete Failure	0 points	

INFORMATION

LANGUAGE ASSESSMENT INJECT LEFT, TEST RIGHT

- RECEPTIVE SPEECH 1
Materials – 4 'receptive speech' cards
Instructions – ask the subject to look at the card and point to the named object

SCORING
RAW SCORE (Max 4) =

CONVERTED SCORE

Faultless Performance	2 points	
Impaired Performance	1 point	
Complete Failure	0 points	

Tick if correct
Cross if incorrect and record response

Response Given

1. Point to the red triangle

2. Point top biggest triangle

3. Point to green square

4. Point to smallest star

- PROVERBS
 Ask the subject to repeat the following two proverbs (see stimulus book)

1. Don't judge a book by its cover

.....

2. Too many cooks spoil the broth

.....

SCORING: RAW SCORE (Max 2) =

CONVERTED SCORE

Faultless Performance	2 points	
Impaired Performance	1 point	
Complete Failure	0 points	

- READING
CONVERTED SCORE
Materials – 'sentence reading' card
Instructions – Show the subject the sentence reading card and ask them to read the two sentence aloud as clearly as possible.

My friend is kind

.....

The bus was late

.....

SCORING

Faultless Performance	2 points	
Impaired Performance	1 point	
Complete Failure	0 points	

TIME TO ADMINISTER LANGUAGE ASSESSMENT =

LANGUAGE ASSESSMENT INJECT LEFT, TEST RIGHT

Name Date

MEMORY TEST – INJECT LEFT TEST RIGHT

ENCODING

TARGET STIMULI	TICK IF NAMED CORRECTLY	IF INCORRECT RECORD WHAT PATIENT SAYS
ONION		
WATER		
FROG		
SKIN		
TOASTER		
PERSON		
CIGARETTE		
PARTY		
HARP		
WINTER		
BARREL		
MOUNTAIN		

TIME TO COMPLETION OF MEMORY COMPONENT =

RECOGNITION

TARGET STIMULI	TICK IF NAMED CORRECTLY	IF INCORRECT RECORD WHAT PATIENT SAYS
FROG		
PARTY		
SNAIL		
WATER		
CIGARETTE		
FOOT		
MOUNTAIN		
BARREL		
PERSON		
ONION		
HARP		
WINTER		
GIRAFFE		
SKIN		
TOASTER		
BELT		
TOTAL		

Figura III.4 Hojas de recogida de datos empleadas en el protocolo actual del test de Wada en el hospital King's College. Inyección de amobarbital en el hemisferio izquierdo (evaluación hemisferio derecho). Se empieza con la evaluación del lenguaje: contar hacia atrás desde 100; nombrar cuatro objetos; entender instrucciones; repetir proverbios y lectura. Tras la evaluación del lenguaje, se realiza la tarea de memoria. Se presentan al paciente 12 tarjetas con palabras o dibujos de objetos que debe recordar. Diez minutos tras la recuperación se realiza el test de reconocimiento presentando uno a uno los 16 ítems objetivo asociados cada uno a tres distractores. El paciente debe señalar cuál vió.

Se muestran los ítems uno a uno cada 5 segundos, y se puntúa 0 cuando el paciente falla completamente, 1 cuando no realiza la prueba perfectamente y 2 cuando realiza la prueba perfectamente.

El test de memoria se administra inmediatamente después del test de lenguaje. Esta formado por 12 ítems: seis palabras [escogidas de la lista de Pavio (Pavio *et al.*, 1968)] y seis dibujos de objetos comunes [elegidos del catálogo de Snodgrass (Snodgrass & Vanderwart, 1980)]. La elección de estos ítems se basó en el juicio clínico de dos neuropsicólogos (Prof. R. Morris y Dra. K. Chapman). Los ítems son presentados secuencial- y alternativamente (palabra, dibujo, palabra, dibujo, ...) cada cinco segundos.

Se emplean cuatro versiones paralelas del test: (1) línea base; (2) evaluación del hemisferio izquierdo (inyección del hemisferio derecho); (3) evaluación del hemisferio derecho (inyección del hemisferio izquierdo) y (4) una versión que se reserva para el caso de que sea necesario repetir algún test.

Se pide al sujeto que nombre los ítems en voz alta y que intente recordarlos. Cuando el paciente no puede nombrar un estímulo, lo hace el evaluador. Se puntúa 1 cuando el paciente nombra correctamente el estímulo y 0 cuando lo hace incorrectamente.

Tras la administración del test, se comprueba si continúa la hemiplejia (por medio de la fuerza de agarre) y se comprueba el EEG, para detectar la recuperación del paciente de la anestesia. Diez minutos tras la recuperación se le presenta el test de reconocimiento.

En el test de reconocimiento se pide al paciente que reconozca los doce ítems presentados durante la presentación del test de memoria y los cuatro ítems mostrados durante el test de lenguaje (subtest de anomia). Se presentan al paciente simultáneamente el ítem objetivo y tres ítems distractores y se le pregunta "¿Cuál de ellos viste anteriormente?". Si el paciente no está seguro, se le pide que intente averiguar. No hay tiempo límite para esta parte del test.

Se puntúan 1 los aciertos y 0 los errores. La puntuación total del test de reconocimiento es de 16. Seis puntos corresponden a palabras y diez a objetos. Se estableció la puntuación de 8 como el punto de corte para el test de memoria de reconocimiento, por medio del cálculo de la probabilidad de obtener puntuaciones entre 0 y 16 por azar. La probabilidad de puntuar 8 o más cuando la función de memoria no es soportada por ese hemisferio, está por debajo del azar ($p=0.05$).

Si el paciente falla el test de Wada en un hemisferio, se infiere que ese hemisferio no es capaz por sí sólo de soportar la función de memoria en caso de cirugía.

5. Evaluación neuropsicológica

Se realiza una evaluación con una batería de tests neuropsicológicos específicos de funcionamiento intelectual y memoria verbal y viso-espacial en todos los pacientes que van a ser sometidos a una resección del lóbulo temporal, tanto pre- como postoperatoriamente, para comprobar si ocurren déficits postoperatorios en estos ámbitos debidos a la operación. En pacientes que van a ser sometidos a una resección de otro lóbulo, se evalúa también pre- y post-operatoriamente funcionamiento intelectual y en lugar de la función de memoria, se realizan tests que evalúan las funciones específicas de ese lóbulo.

La evaluación neuropsicológica específica, pre- y postoperatoria, de resecciones del lóbulo temporal, fue empleada para evaluar a los 106 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal que formaron parte del estudio de los efectos cognitivos asociados a LT o a AH.

La puntuación en el test de inteligencia de la evaluación neuropsicológica preoperatoria, fue empleada como criterio de inclusión en el estudio de la memoria asociada a la estimulación eléctrica medial temporal. Sólo se incluyeron pacientes con un CI igual o mayor a 70, ya que los pacientes con un CI menor, tienen dificultades para entender las instrucciones.

5.1. Instrumentos empleados

La dominancia manual se establece por medio del Inventario de Dominancia Manual de Annett [*Annett's Handedness Inventory* (Annett, 1967)] o por medio de una entrevista no estructurada durante la evaluación neuropsicológica prequirúrgica.

Las funciones cognitivas se evalúan pre- y post-operatoriamente por medio de los siguientes tests:

El funcionamiento intelectual se evaluó empleando una versión reducida de la escala Wechsler de inteligencia para adultos (WASI: *Wechsler abbreviated scale of intelligence*) (Wechsler, 1999), que incluye los subtests de Vocabulario, Comprensión, Semejanzas, Cubos y Rompecabezas. Este test proporcionó la puntuación del Cociente Intelectual Total (CIT ó CI) así como medidas promediadas del Cociente Intelectual Verbal (CIV) y Cociente Intelectual Manipulativo (CIM).

Para evaluar la función de memoria verbal, se administró el subtest de Memoria Lógica de la WMS-R (*Escala para Memoria revisada de Wechsler*) (Wechsler, 1987). El subtest de Memoria Lógica para el recuerdo inmediato (MLiW) consiste en dos historias que

se leen al paciente y que éste debe recordar inmediatamente tras la lectura. El subtest de Memoria Lógica para el recuerdo diferido (MLrW) de esta tarea, consiste en recordar las mismas historias tras una demora de una hora.

La memoria viso-espacial se evaluó con el test de la figura compleja de Rey-Osterrieth (Osterrieth, 1944; Visser, 1973). Se pide al sujeto examinado que copie una figura abstracta a mano y sin límite de tiempo. Posteriormente, sin previo aviso y sin la ayuda del modelo, el examinado debe reproducir la figura en primer lugar inmediatamente y posteriormente a los 40 minutos. La puntuación utilizada fue el porcentaje de respuestas correctas tras 40 minutos de retraso (Rey%).

Para evaluar la diferencia entre las ejecuciones pre- y postquirúrgica, calculamos la puntuación de cambio de cada test neuropsicológico como sigue:

$$\text{cambio} = \left(\frac{\text{post} - \text{pre}}{\text{pre}} \right) \cdot 100$$

donde:

cambio = porcentaje de cambio

pre = puntuación prequirúrgica

post = puntuación postquirúrgica

Esta fórmula estima el porcentaje de cambio tras la cirugía en función del nivel preoperatorio. De acuerdo con esta fórmula, las puntuaciones positivas indican mejoría mientras que las puntuaciones negativas indican pérdida en esa función. De igual forma, a mayor valor absoluto de porcentaje de cambio, mayor mejoría o empeoramiento tras la operación.

6. Protocolo de estimulación eléctrica con pulsos únicos

La estimulación eléctrica de los electrodos intracraneales, con pulsos únicos, se realizó en los pacientes correspondientes al estudio de las conexiones funcionales mediante SPES y al estudio de las alteraciones de la memoria asociadas a la estimulación eléctrica medial temporal.

6.1. Estudio de las conexiones funcionales mediante SPES

La estimulación eléctrica con pulsos únicos (SPES) se realizó entre pares de contactos adyacentes de los electrodos intracraneales, empleando un neuroestimulador de corriente constante que ha sido aprobado para utilizar en humanos (Medelec ST10 Sensor, Oxford Instruments, UK). No todos los pacientes fueron estimulados en todos los contactos, debido a sensaciones dolorosas ante el estímulo. La estimulación eléctrica se llevó a cabo con pulsos únicos monofásicos de 1 mseg de duración y con una intensidad de corriente entre 2 y 10 miliamperios (siendo 4 mA la intensidad más frecuentemente empleada). El control del momento en que se suministra el pulso se realizó mediante un programa de ordenador diseñado al efecto, el intervalo entre pulsos se fijó a 8 ó 10 segundos. Las respuestas electroencefalográficas a cada pulso se monitorizaron con los contactos no empleados para estimular. El término “estímulo” o “estimulación” se emplea para designar cada pulso único y el término “tanda” para designar un conjunto de pulsos únicos idénticos aplicados al mismo par de electrodos, cada 8 ó 10 segundos con la misma polaridad. Normalmente una tanda contenía 10 estímulos. Por cada par de electrodos adyacentes, se llevaron a cabo dos tandas de estimulación con polaridad opuesta. Durante cada tanda, los electrodos empleados para la

estimulación no se emplearon para el registro. En pacientes con electrodos subdurales, todos los contactos disponibles fueron empleados para estimular al menos en una tanda, a no ser que el paciente sufriera una sensación dolorosa asociada con la estimulación, en cuyo caso si al bajar la intensidad no desaparecía, se abandonaban esos contactos y se pasaba a estimular los contactos siguientes. En pacientes con electrodos intracerebrales, se controló la posición de los contactos mediante una resonancia magnética realizada tras la implantación, y solo se utilizaron para estimular los pares de contactos localizados en sustancia gris.

Se clasificaron la respuestas corticales a la estimulación eléctrica con pulsos únicos en respuestas tempranas y respuestas tardías, de acuerdo con los criterios descritos por Valentín *et al.*, (Valentin *et al.*, 2002) (ver *Figura III.5*): respuestas tempranas y respuestas tardías.

Las respuestas tempranas son espigas y/ o ondas lentas que se producen en los 100 mseg siguientes al estímulo. Las respuestas tempranas se vieron en todos los pacientes al estimular la mayor parte de las regiones y fueron consideradas por tanto respuestas normales de la corteza a la estimulación. La amplitud de las respuestas tempranas depende de la intensidad y tienden a mostrar amplitudes máximas en los electrodos más cercanos al estímulo. No obstante, las respuestas tempranas se pueden ver en ocasiones en áreas localizadas varios centímetros alejadas de los electrodos estimulados. Consideramos exclusivamente para nuestro estudio las respuestas tempranas, por considerarlas una respuesta normal de la corteza a la estimulación eléctrica. Las respuestas tardías son respuestas de la corteza supuestamente epileptógena y por tanto no han sido consideradas en este estudio.

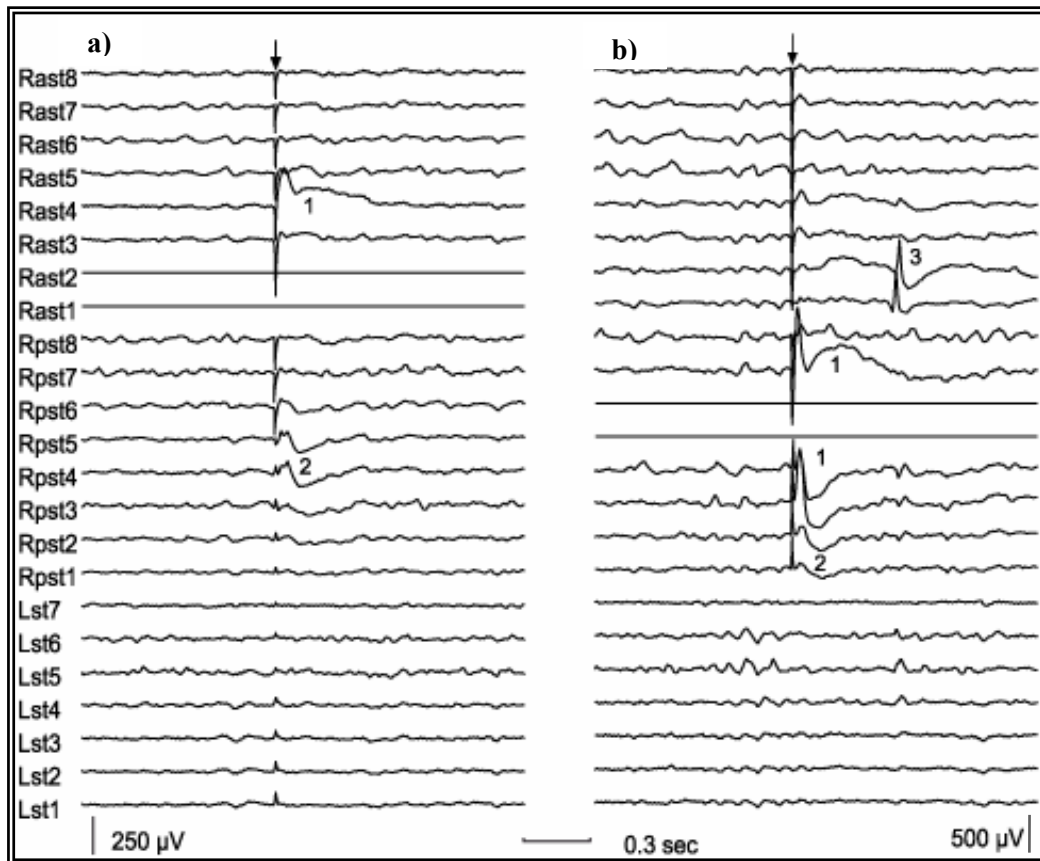
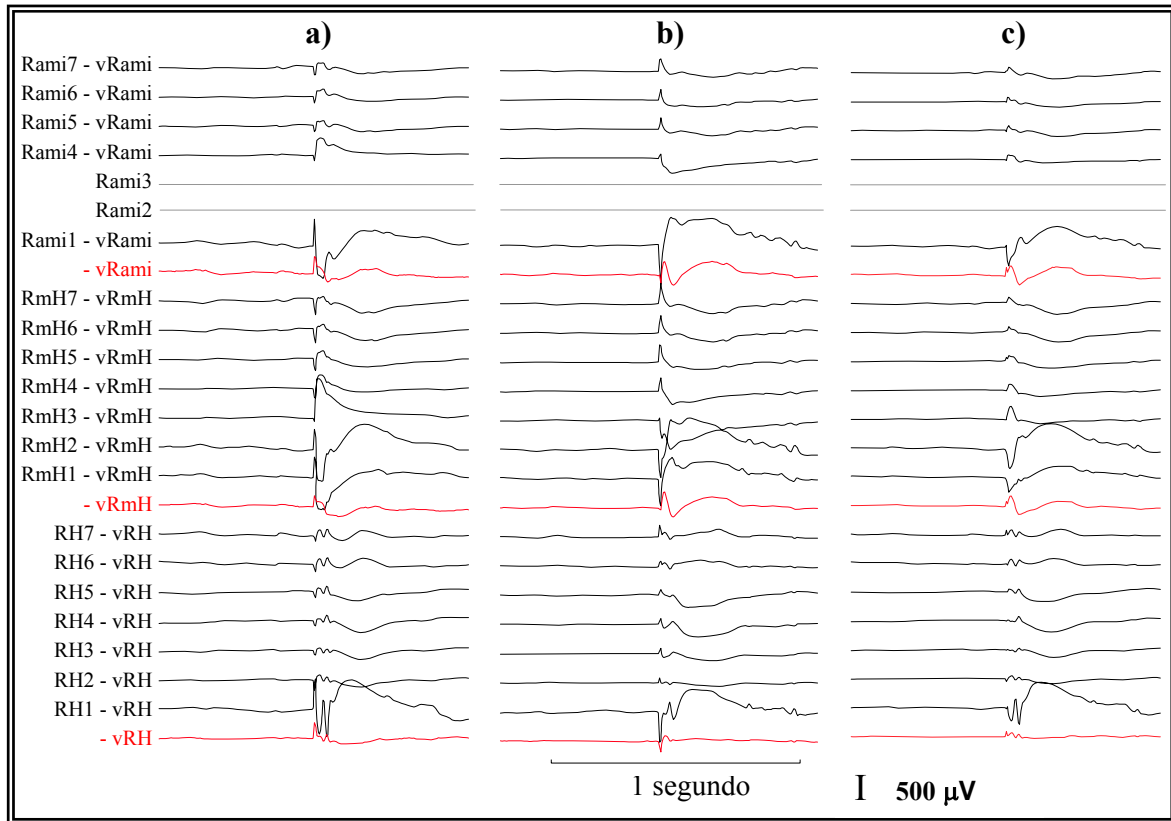


Figura III.5 Respuestas tempranas y tardías evocadas por SPES. Promediado de una tanda (10 estimulaciones eléctricas con pulsos únicos en una polaridad) en el que se ven las respuestas tempranas y tardías evocadas por SPES (estimulación eléctrica con pulsos únicos). Este paciente tenía implantados tres electrodos subtemporales: derecho anterior subtemporal (RasT), derecho posterior subtemporal (RpsT) e izquierdo subtemporal (LsT). **a)** Respuestas tempranas vistas al estimular los contactos más profundos de la región subtemporal anterior derecha (RasT1-2, que se muestran como líneas planas). **b)** Respuestas tempranas y tardías durante la estimulación de los electrodos localizados en la región subtemporal posterior derecha (RpsT5-6, que se muestran como líneas planas). Los números de las figuras indican distintos tipos de respuestas: **1)** Respuestas tempranas vistas en los electrodos cercanos a los electrodos estimulados; **2)** Respuestas tempranas vistas en electrodos localizados a más de 3 cm. de los electrodos estimulados; **3)** Respuestas tardías vistas a una latencia mayor de 100 msec. Las flechas indican el artefacto de estimulación. En cada electrodo, el contacto 1 es el más distal al trépano de inserción de los electrodos. Los datos se muestran en montaje referencial al contacto LsT8, situado fuera del cráneo. [Figura tomada de (Valentin *et al.*, 2002)].

Para mejorar la relación señal-ruido y disminuir la señal del artefacto, se promediaron las tandas de polaridades opuestas del mismo par de contactos. Se consideró que una respuesta temprana era evocada por la estimulación cuando la respuesta, en la señal promediada, tenía una amplitud de al menos el doble que el ruido de fondo (ver *Figura III.6*).

En ese caso, se consideró que existía una conexión funcional entre el área donde se suministra el estímulo y el área donde se registró la respuesta temprana.



*Figura III.6 Reducción del artefacto de estimulación por medio de la suma de los promediados de 2 tandas de estímulos en polaridades opuestas. En la figura, se muestran las señales EEG de tres electrodos intracerebrales: electrodo en la amígdala derecha (Rami), electrodo en el hipocampo medio derecho (RmH) y electrodo en el hipocampo derecho (RH). En este caso, se estimuló entre los contactos 2-3 del electrodo en la amígdala derecha (Rami2-3, líneas horizontales planas). **a)** Promediado de una tanda (10 estímulos) en una polaridad. **b)** Promediado de la siguiente tanda (10 estímulos) con la otra polaridad. **c)** Promediado de ambas tandas (20 estímulos). El montaje es referencial a la media de los contactos del mismo electrodo. El EEG de los contactos mostrados en rojo son el promediado de cada electrodo .v = promediado: vRami = promediado del electrodo situado en la amígdala derecha; vRmH = promediado del electrodo situado en el hipocampo medio derecho; vRH = promediado del electro situado en el hipocampo derecho.*

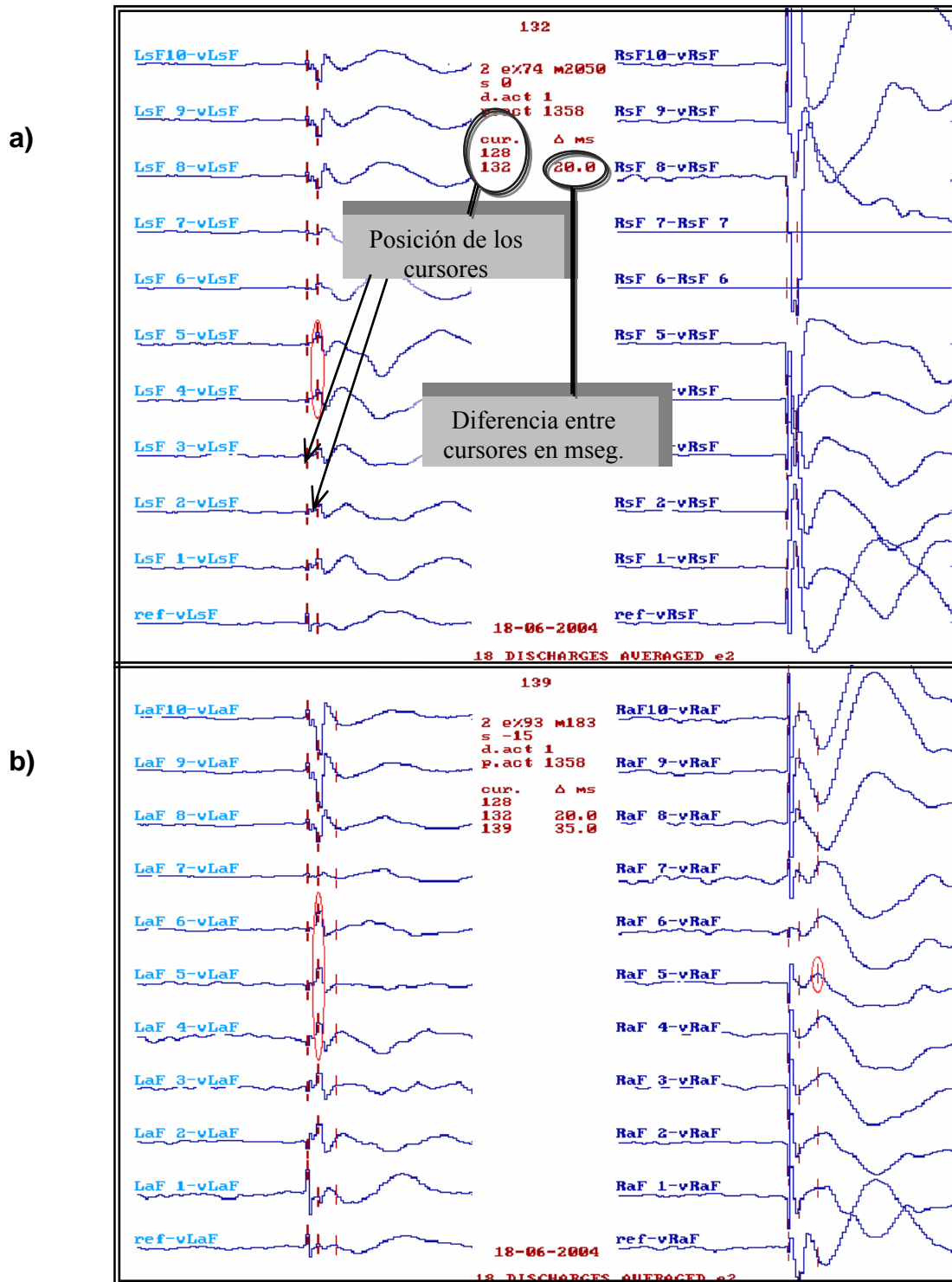


Figura III.7 Medición de latencias en un programa basado en MS-DOS para lectura y promedio de EEG. Ambas figuras provienen del mismo paciente. Son los promediados de 18 estimulaciones entre los contactos 6-7 del electrodo RsF en **a)** los electrodos superior frontal izquierdo (LsF) y superior frontal derecho (RsF); y **b)** los electrodos frontal anterior izquierdo (LaF) y frontal anterior derecho (RaF). Las señales se muestran en un montaje referencial a la media de los contactos del mismo electrodo, la última señal EEG de cada columna (ref-vLsF, ref-vRsF, ref-vLaF y ref-vRaF) es la señal recogida en la referencia menos la señal del promedio de cada electrodo. Tras verificar la presencia se marcaron con un círculo rojo los contactos en los que se vieron respuestas y se midieron las latencias en el montaje referencial al promedio de los contactos del mismo electrodo para evitar interferencias de referencias remotas. Las latencias se midieron desde el comienzo del artefacto de estimulación hasta el primer pico de la respuesta fisiológica.

Las latencias de las respuestas evocadas se midieron desde el comienzo del artefacto de estimulación hasta el primer pico de la respuesta temprana. Se ratificó la presencia de estas respuestas en montaje bipolar y referencial al promedio de los contactos del mismo electrodo. Para unificar el criterio de medida y evitar en lo posible interferencias de otras áreas, siempre se midieron las latencias en el montaje referencial al promedio de los contactos del mismo electrodo (ver *Figura III.7*).

6.2. Estudio de las alteraciones de la memoria asociadas a la estimulación eléctrica MT

El protocolo de estimulación utilizado es semejante al que se emplea en las técnicas de SPES y en el estudio de las conexiones funcionales. La diferencia radica en que en lugar de emplear tandas de estímulos, se emplean estímulos eléctricos individuales asociados temporalmente a la presentación en la pantalla de un ordenador de un ítem que el sujeto tendrá que memorizar y posteriormente reconocer.

La estimulación eléctrica con pulsos únicos (SPES) se realizó entre pares de contactos adyacentes de los electrodos intracraneales implantados en las estructuras mediales temporales, empleando uno ó dos neuroestimuladores de corriente constante (Medelec ST10 Sensor, Oxford Instruments, UK). La estimulación eléctrica se llevó a cabo con pulsos únicos monofásicos de 1 mseg de duración y con una intensidad de corriente entre 2 y 8 mA. Antes de llevar a cabo los tests de memoria se probaron varias intensidades, siendo la máxima 8 mA. Si los pacientes refirieron sentir un hormigueo o una contracción del músculo en la mejilla asociado al pulso de corriente eléctrica, se paró la estimulación y se volvió a estimular reduciendo la intensidad, hasta que el paciente no notara el pulso. La máxima intensidad con

la cual los pacientes no notaban los pulsos de estimulación, es la que se empleó para la realización de los tests de memoria.

El control del momento en que se presenta en la pantalla del ordenador el ítem y se suministra el pulso eléctrico asociado, se realizó mediante un programa de ordenador diseñado al efecto, el intervalo entre ítems presentados se fijó en 5 segundos. Para cada paciente el intervalo entre el pulso eléctrico y la presentación del ítem se mantuvo fijo. Entre los distintos pacientes, este intervalo varió entre -100 y 150 mseg. Las respuestas electroencefalográficas a cada pulso se monitorizaron con los contactos no empleados para estimular. Durante la realización de cada versión del test de memoria, los electrodos empleados para la estimulación no se emplearon para el registro.

En los 5 pacientes con electrodos subdurales (2 de ellos con comienzo de las crisis en el hemisferio derecho y 3 en el izquierdo), se emplearon los contactos más mediales para estimular, estos contactos se encuentran situados en la corteza entorrinal. En los 7 pacientes con electrodos intracerebrales (5 de ellos con comienzo de las crisis en el hemisferio derecho, 1 en el izquierdo y 1 con crisis generalizadas), se controló la posición de los contactos mediante una resonancia magnética realizada tras la implantación, y se estimularon los pares de contactos más profundos localizados en sustancia gris de las estructuras mediales temporales, estos contactos se encontraban situados en la corteza hipocampal.

La estimulación bilateral fue posible y segura tras redesarrollar el programa de ordenador que controlaba los momentos de presentación de los ítems y de suministro de los pulsos eléctricos asociados. Este redesarrollo nos permitió evaluar los efectos de la estimulación bilateral en los últimos seis pacientes que formaron parte del estudio. Durante la

estimulación bilateral, los pulsos se suministraron separados por 10 mseg para prevenir el paso de corriente de un hemisferio al otro.

El estudio de la memoria asociada a la estimulación eléctrica medial temporal se realizó mientras el paciente estaba conectado al sistema de video-telemetría multi-canal del hospital King's College (ver *Figura III.8*).

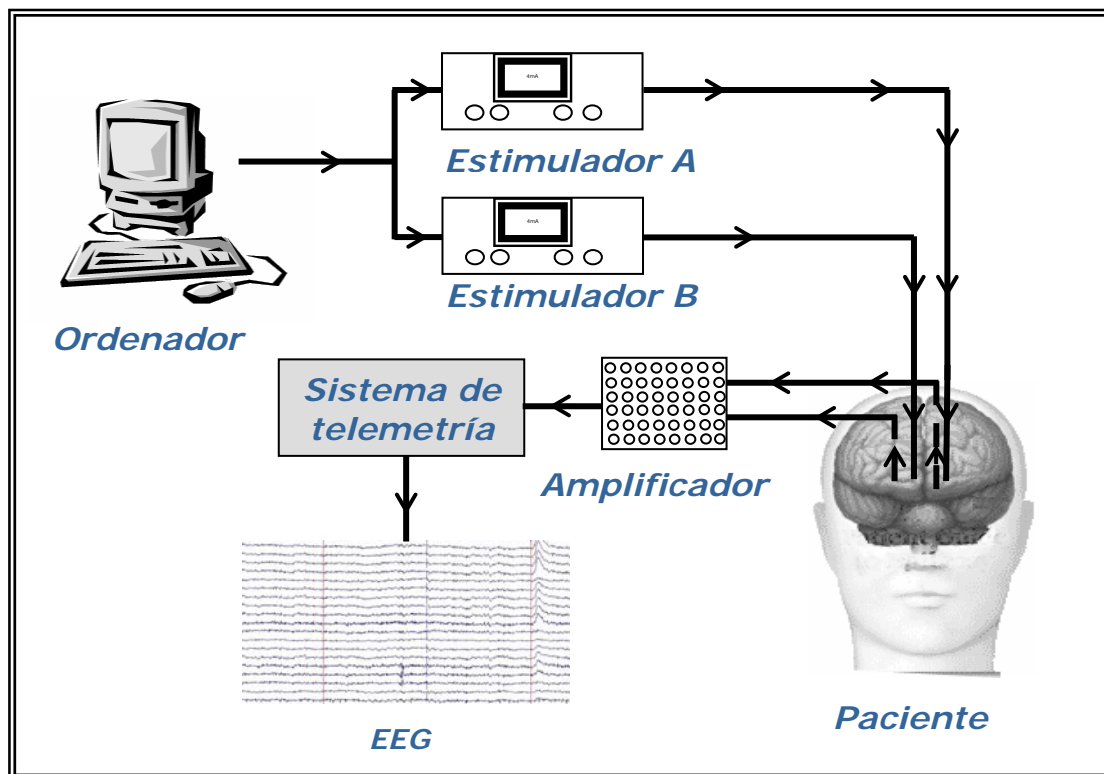


Figura III.8 Representación gráfica de la instalación empleada para el estudio de la memoria asociada a la estimulación eléctrica medial temporal. El paciente con los electrodos intracraneales permanece conectado al sistema de video-telemetría del hospital, gracias al cual se registra tanto su actividad EEG como su conducta durante la realización de la prueba. Para estimular los electrodos intracraneales se emplearon dos estimuladores. Un ordenador controló la administración de los pulsos de estimulación y la presentación de los ítems del test de memoria de reconocimiento. Las respuestas dadas por el paciente fueron registradas simultáneamente en hojas de recogida de datos.

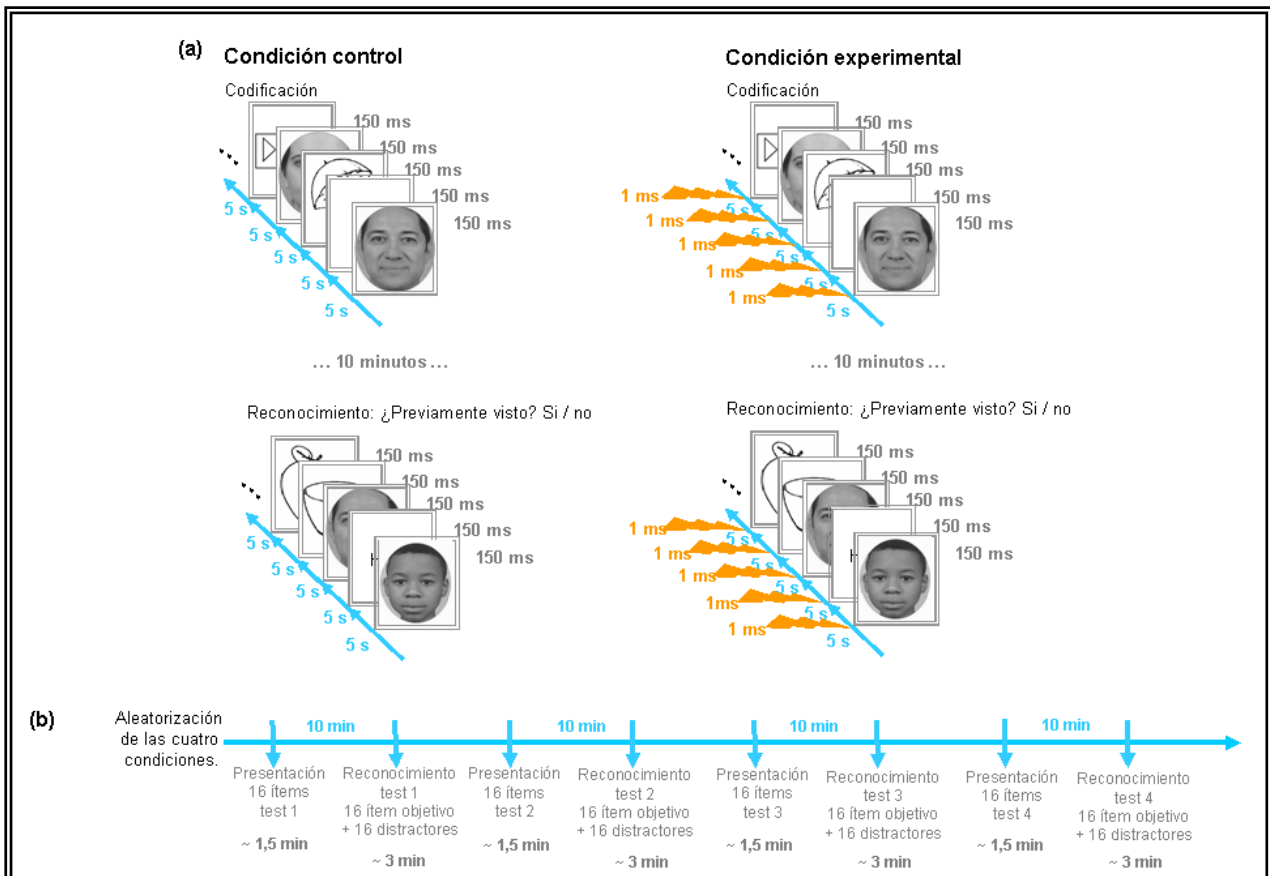


Figura III.9 Esquema del diseño experimental del estudio de la memoria asociada a la estimulación eléctrica medial temporal. a) Descripción temporal de la presentación del test de memoria de reconocimiento: en las condiciones de control (no estimulación) y experimental (estimulación de las EMT derechas, izquierdas o ambas). Se presenta al paciente cada cinco segundos un ítem durante 150 milisegundos. Diez minutos tras terminar la presentación, se realiza la prueba de reconocimiento, que consiste en que el paciente diga si ha visto previamente cada uno de los 32 ítems (16 ítems objeto y 16 distractores) que se presentan cada cinco segundos durante 150 milisegundos cada uno. En la condición experimental se sincroniza la presentación del ítem con la estimulación medial temporal con un pulso eléctrico de un milisegundo de duración. b) Descripción temporal de la realización del estudio en un paciente. En cada paciente se realizaron al menos tres versiones del test de memoria de reconocimiento (control, estimulación corteza medial temporal derecha y estimulación corteza medial temporal izquierda). En 6 pacientes se hizo también estimulación bilateral. Las condiciones se aleatorizaron en cada paciente tras la obtención del consentimiento informado. Se presentan los 16 ítems de la tarea de codificación y tras 10 minutos se realiza el test de reconocimiento. Tras una pausa de al menos 10 minutos se presentan los 16 ítems del siguiente test correspondiente a otra condición y tras 10 minutos se realiza el test de reconocimiento del segundo test. Se realizaron siempre en el mismo día la condición de control y estimulación eléctrica medial temporal derecha e izquierda; y en los seis pacientes con estimulación bilateral, se realizó o bien el mismo día o al día siguiente otro test de control y la estimulación bilateral.

Se realizaron varias versiones de un test de memoria de reconocimiento, que se emplearon siempre en el mismo orden, randomizándose el tipo de estimulación que se asociaba a cada test en cada paciente. Se emplearon hasta cuatro condiciones distintas por

paciente: (1) control (sin estimulación eléctrica); (2) estimulación eléctrica de la corteza medial temporal izquierda; (3) estimulación eléctrica de la corteza medial temporal derecha y (4) estimulación eléctrica bilateral de las estructuras mediales temporales. Los pacientes no fueron informados previamente a la realización de cada versión del test de si se les iba a aplicar o no estimulación eléctrica.

En cada test, se pidió a los pacientes que trataran de recordar 16 ítems (ítems objetivo), cada uno de ellos mostrado 150 msec. cada 5 seg. durante la fase de presentación. Tras diez minutos, comenzaba la fase de reconocimiento, consistente en la presentación aleatorizada de 32 ítems, cada uno de ellos mostrado 150 msec. cada 5 seg. (ver *Figura III.9*). En la *tarea de reconocimiento si/no* se instruía al paciente a contestar “si” si había visto el ítem previamente y “no” si no lo había visto. Si no se encontraba seguro, se le pedía que intentara contestar “si” o “no” en vez de “no lo sé”.

6.3. Test de memoria de reconocimiento

El test computerizado de memoria de reconocimiento empleado en el estudio de la memoria asociada a la estimulación eléctrica medial temporal fue una replica del protocolo antiguo del test de Wada empleado en el hospital King’s College (Morris *et al.*, 1998; Morton *et al.*, 1996). El test consta de una fase de presentación y una de reconocimiento. En la presentación se muestran al paciente 16 ítems objetivo de forma consecutiva, cada 5 segundos, en la pantalla del ordenador, cada ítem se mostraba durante 150 msec. Los ítems estaban compuestos por cuatro palabras de frecuencia de uso media a alta siguiendo la clasificación de Francis y Kuzera (Francis & Kuzera, 1982); cuatro dibujos de objetos comunes escogidos del catálogo de Snodgrass (Snodgrass & Vanderwart, 1980); cuatro

dibujos de figuras geométricas abstractas escogidas de la tercera edición de la Escala de Memoria Wechsler (WMS-III) (Wechsler, 1997) o diseñadas por nosotros y cuatro caras en blanco y negro escogidas de la tercera edición de la Escala de Memoria Wechsler (WMS-III) (Wechsler, 1997).

En la tarea de reconocimiento se mostraban al paciente 32 ítems también de forma consecutiva, cada 5 segundos, mostrándose cada ítem durante 150 mseg. Estos ítems estaban compuestos por los 16 ítems objetivos mezclados de forma aleatoria con 16 distractores, cuatro ítems nuevos en cada una de las cuatro categorías: palabras, objetos, figuras geométricas y caras (ver *Figura III.10*).

El test de memoria de reconocimiento empleado en este estudio es equivalente al test de memoria de reconocimiento empleado para el test de Wada hasta 1998 en el hospital King's College. Existiendo dos diferencias fundamentales entre ambos tests:

- Aunque el sistema de puntuación es equivalente, la posible puntuación obtenible en el test de Wada se encontraba en el rango entre -18 y 18, mientras que en el test desarrollado por nosotros se encuentra entre -16 y 16.
- Los tipos de ítems incluidos en el test de Wada fueron: palabras, objetos y caras; mientras que nosotros decidimos incorporar una cuarta categoría: figuras abstractas geométricas, que no son tan fáciles de verbalizar como los objetos.

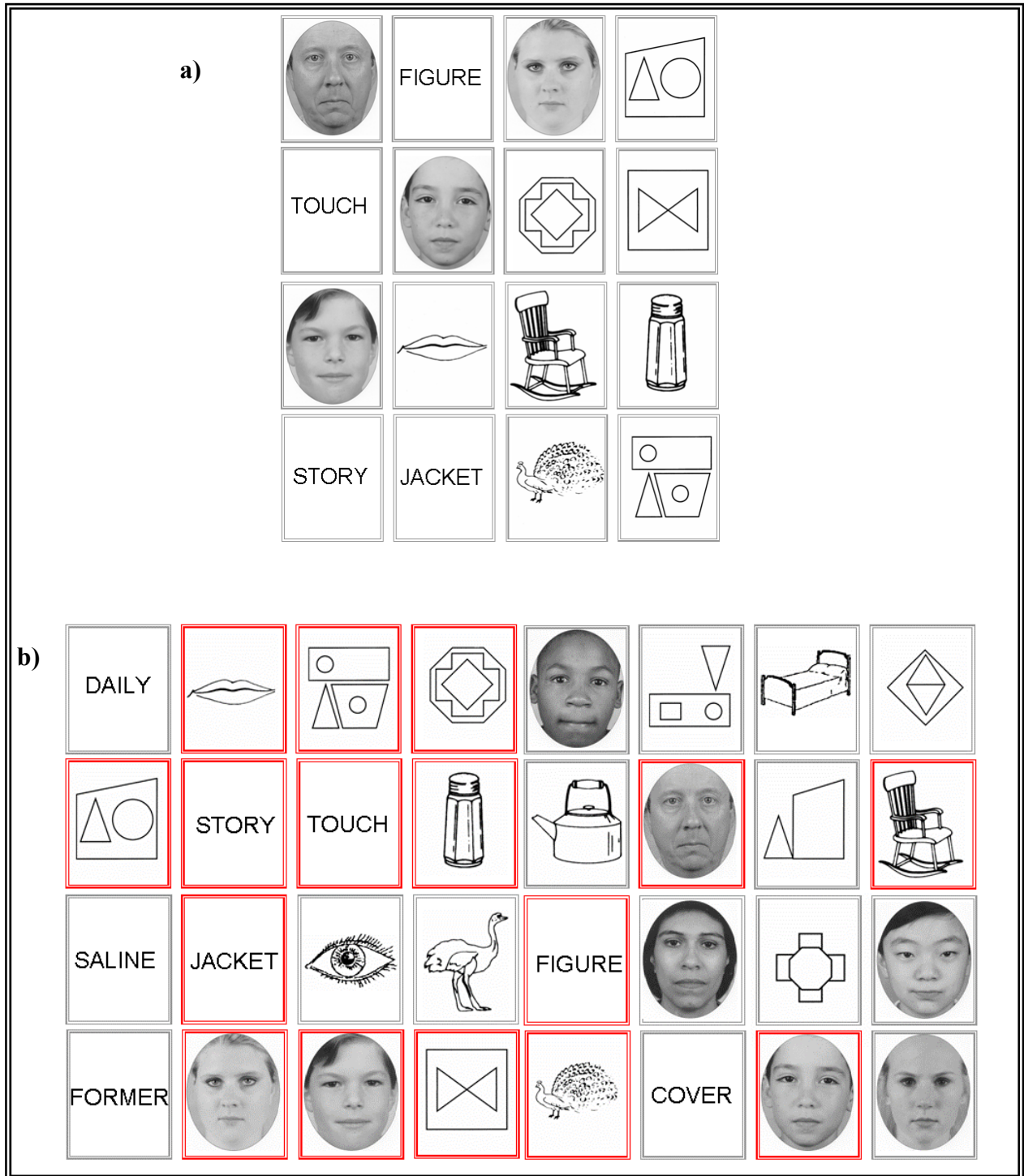


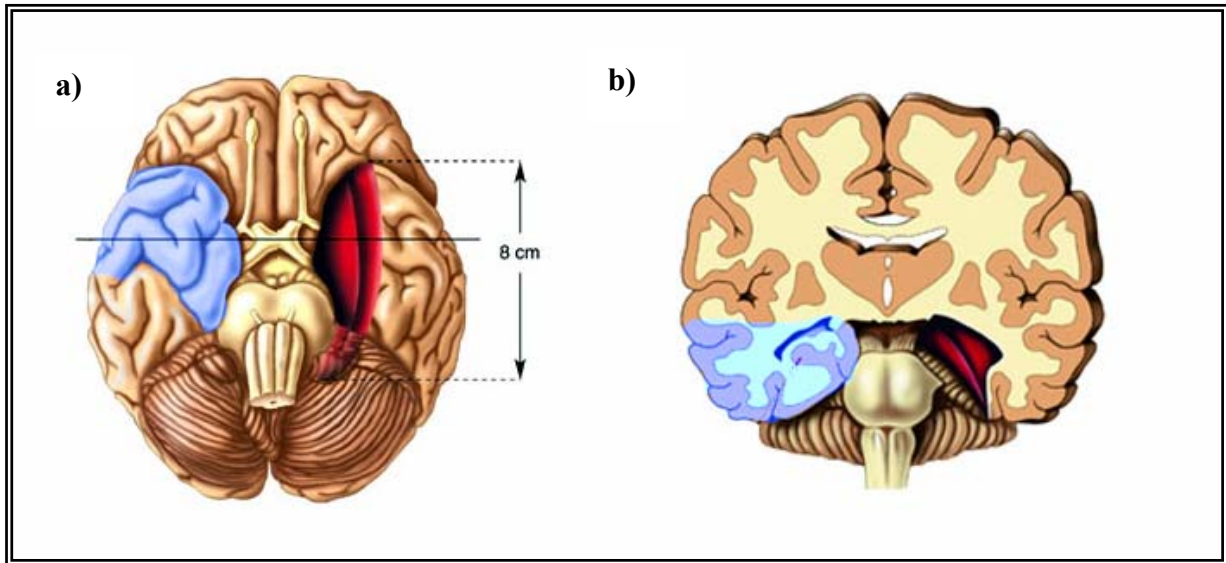
Figura III.10 Ejemplo de test de memoria de reconocimiento. a) Los 16 ítems de la tarea de presentación. b) Los 32 ítems de la tarea de reconocimiento. Los ítems enmarcados en rojo son los ítems objetivo (N=16), los otros son distractores (N=16).

7. Resecciones empleadas

En el hospital King's College se emplearon entre los años 1987 y 1995 dos resecciones estándar para tratar quirúrgicamente a los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal fármaco resistente, la lobectomía temporal *en bloque* (LT) y la amígdalo-hipocampectomía (AH) (ver *Figura III.11*). De los 106 pacientes que formaron parte del estudio de los efectos cognitivos asociados a LT o a AH, 91 pacientes fueron sometidos a LT (45 izquierda y 46 derecha) y 15 a AH (9 izquierda y 6 derecha).

La LT *en bloque* se realizó en los hospitales Maudsley y King's College como fue originalmente descrita por Falconer (Falconer, 1971), hasta que en 1991 se modificó la técnica para conseguir una resección del hipocampo mas completa, tal y como describió Spencer (Spencer *et al.*, 1984). La LT *en bloque* implica la resección de entre 5,5 y 6,5 cm. de lóbulo temporal excepto los 2 cm. anteriores del giro temporal superior del hemisferio dominante, generalmente el izquierdo. Tal resección incluye al menos el 50% de la amígdala y 2-3 cm. del giro parahipocampal e hipocampo. La extensión de esta resección se puede modificar dependiendo de los resultados del electrocorticograma (ECoG).

La AH se realizó en los hospitales Maudsley y King's College hasta junio del año 1995. Esta operación se realizó empleando la técnica descrita por Yasargil (Wieser & Yasargil, 1982), que consiste en la resección de la mayor parte del giro parahipocampal, y la misma cantidad de amígdala e hipocampo que la LT, dejando sin embargo la mayor parte de la neocorteza lateral intacta (Renowden *et al.*, 1995).



*Figura III.11 Resecciones estándar empleadas en el hospital King's College para pacientes con epilepsia del lóbulo temporal unilateral fármaco resistente. El tejido que se reseca en la LT está sombreado en azul (parte izquierda de ambos cerebros) y el tejido que se reseca en la AH está sombreado en rojo (parte derecha de ambos cerebros). Para más información ver texto. a) vista inferior del cerebro. b) vista coronal del cerebro. [Modificado de (Bear *et al.*, 1995)].*

En general, se considera que la LT produce más déficits de memoria que la AH, ya que la segunda reseca mucha menos corteza temporal. Los criterios específicos para incluir a los pacientes en la LT fueron:

- Evidencia de epilepsia del lóbulo temporal, proporcionada por una amplia batería de test diagnósticos (historia clínica del paciente, EEG interictal de superficie, neuroimagen, EEG ictal de superficie o EEG intracraneal); y
- Cuando se da una de las dos siguientes condiciones: (a) el paciente pasa el test de Wada, o (b) el paciente falla el test de Wada y muestra bajas puntuaciones de memoria bilateralmente en el test de Wada en presencia de una anomalía estructural focal unilateral en el lóbulo temporal propuesto para la resección, y las puntuaciones en los tests preoperatorios neuropsicológicos son normales.

Se considera que aquellos pacientes que cumplen el criterio 2b muestran mayor reserva de memoria que la estimada por el test de Wada, y por tanto, se justifica el uso de LT.

Los criterios de inclusión para AH no fueron siempre los mismos. En general, se llevó a cabo AH en pacientes en los cuales: (a) el foco epileptógeno estaba restringido a las estructuras mediales temporales unilateralmente en base a los resultados de las pruebas de neuroimagen y/o telemetría EEG con electrodos intracraneales; y/o (b) el paciente falló el test de Wada y el criterio 2b descrito para LT no se cumplió, sugiriendo que había riesgo de pérdida de memoria postoperatoriamente (Olivier, 1987).

No se rechazó a ningún paciente como candidato para una operación resectiva del lóbulo temporal sólo en base al test de Wada. Pero el test de Wada y otras pruebas de la evaluación pre-quirúrgica determinaron que tipo de operación fue ofrecida a los pacientes.

El número de pacientes que se sometió a LT fue mucho mayor que el de pacientes que se sometió a AH, debido a que los criterios de selección para AH eran más estrictos (*i.e.*, en cuanto a comienzo de las crisis). Además el número de pacientes que pasa el test de Wada y se someten a una operación es mayor que el de pacientes que fallan y son operados.

8. Análisis de datos

El análisis de datos se realizó con el Paquete Estadístico para Ciencias Sociales versión 12.0 (SPSS Inc. Chicago, IL; 2003). Consideramos que las diferencias eran estadísticamente significativas cuando $p < 0,05$.

8.1. Estudio de los efectos cognitivos asociados a LT o a AH

Los datos nominales se analizaron con la corrección Yates para el test Chi-cuadrado o el test de probabilidades exactas de Fisher. Para las comparaciones entre grupos de pacientes, empleamos estadísticos no paramétricos debido a que muchas de las variables eran ordinales y a la distribución no normal de la mayor parte de las variables. Las características demográficas y los test neuropsicológicos fueron comparados entre grupos usando el test de Kolmogorov-Smirnov para muestras independientes. Las comparaciones múltiples en las puntuaciones de cambio entre los grupos de pacientes se llevaron a cabo usando el análisis de la varianza de Kruskal-Wallis para muestras independientes. El coeficiente de correlación de Spearman (*rho*) se calculó para estimar la presencia de una asociación entre las puntuaciones en el test de Wada y las puntuaciones de cambio neuropsicológicas.

8.2. Estudio de las conexiones funcionales mediante SPES

Para facilitar el análisis, la localización de los electrodos estimulados y de las respuestas evocadas en cada lóbulo se clasificó de la siguiente manera (ver *Figura III.12*): la corteza temporal se subclasificó en *temporal medial*, que incluye amígdala, hipocampo y giro parahipocampal; *entorrinal*, que incluye corteza entorrinal y giro fusiforme; y *corteza lateral temporal*, que incluye los giros temporales inferior, medio y superior. La corteza frontal fue subdividida en las siguientes regiones: *corteza medial frontal*, *corteza lateral frontal* y *corteza orbitofrontal*. No todos los pacientes tuvieron electrodos implantados en todas las regiones ya que la implantación depende de dónde se considera a priori que se encuentra la corteza epileptógena.

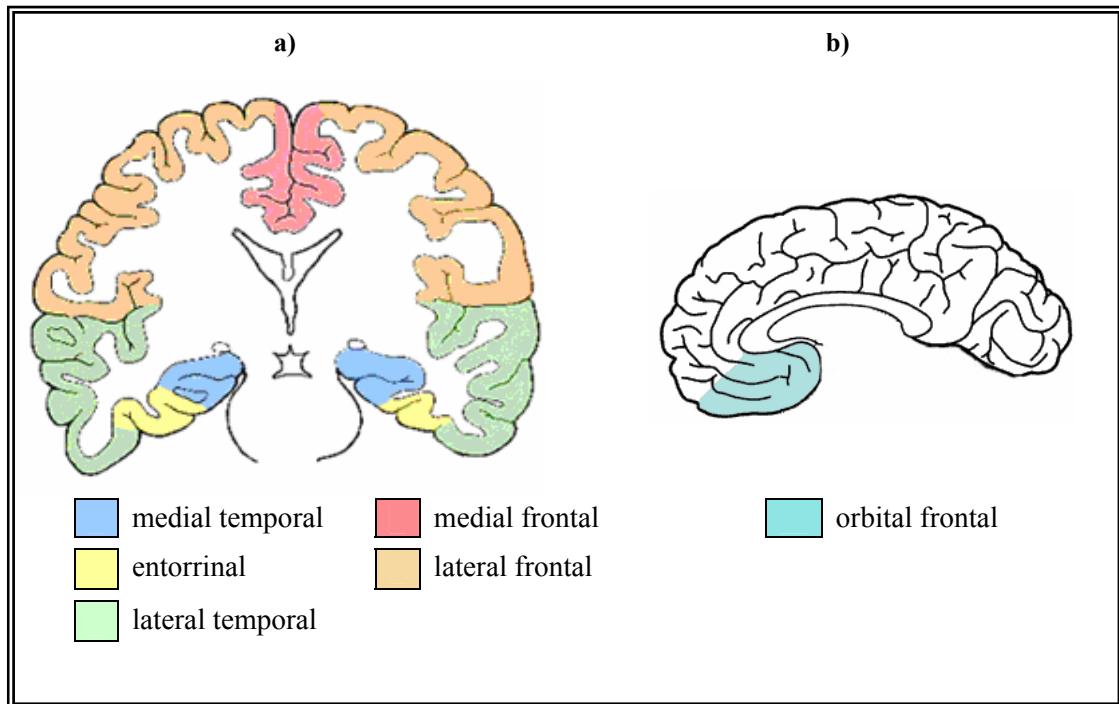


Figura III.12 Representación esquemática de las regiones en que dividimos la corteza para el análisis de los datos. a) Vista coronal del cerebro con las subdivisiones de la corteza temporal (medial temporal, entorrinal y lateral temporal) y frontal (medial y lateral frontal). b) Vista medial del cerebro con la subdivisión de la corteza orbital frontal, no aparece en el primer gráfico, ya que se encuentra en la parte más anterior del cerebro.

Además, consideramos dos hemisferios por paciente:

- Hemisferio epileptogénico, aquél del que provienen las crisis, determinado como el hemisferio que muestra anomalías en las pruebas de neuroimagen, el hemisferio donde comienzan las crisis en la telemetría con electrodos intracraneales, o en previas telemetrías y/o el hemisferio que muestra respuestas anómalas a SPES (Valentin *et al.*, 2002), y
- El hemisferio no-epileptogénico, es el otro hemisferio.

Los términos *ipsilateral* y *contralateral* en este caso se refieren a la estimulación, esto es, *ipsilateral* al hemisferio estimulado (el mismo hemisferio que se estimula) y *contralateral* al hemisferio estimulado (el hemisferio no estimulado).

Para la estimulación de cada una de las seis áreas definidas previamente, se determinó un *índice de conexión* con cada una de las áreas restantes ipsi- y contralaterales. El índice de conexión entre dos áreas se calcula dividiendo el número de hemisferios en que se vieron respuestas en un área durante la estimulación de otra por el número total de hemisferios estimulados en los que la conexión podía existir. Adicionalmente, determinamos un *índice de divergencia*, que es el porcentaje de conexiones que establece una región con las otras regiones temporales y frontales, y un *índice de convergencia*, que es el porcentaje de conexiones que recibe una región de las distintas regiones temporales y frontales. El *índice de divergencia* se calcula promediando los índices de conexión de un área determinada con todas las restantes áreas, mientras que el *índice de convergencia* se calcula promediando los índices de conexión de todas las áreas que proyectan a una determinada región.

8.3. Estudio de las alteraciones de la memoria asociadas a la estimulación eléctrica MT

El sistema de puntuación del test de reconocimiento se estableció siguiendo la teoría de detección de señales (Green & Swets, 1966). La teoría de detección de señales es un método de evaluación del proceso de toma de decisiones de una persona que debe decidir sobre si un estímulo está presente o no. La ejecución de las personas se describe generalmente en términos de "acierto" y "falso positivo". Si la señal está presente y la persona la identifica correctamente, se habla de "acierto". Sin embargo, si la señal está ausente y la persona dice que está presente, se habla de "falso positivo". Los falsos negativos y rechazos correctos son información redundante de los aciertos y falsos positivos. Por tanto, se puede describir la

ejecución de una persona en un experimento de detección de señales conociendo sus tasas de aciertos y falsos positivos.

Las respuestas a un test de reconocimiento con el paradigma si/no pueden representarse en matrices de decisión (ver *Tabla III.1*).

Tabla III.1 Matriz de decisión siguiendo la teoría de detección de señales.

	<i>Ítem visto (objetivo)</i>	<i>Ítem nuevo (distractor)</i>
<i>Respuesta "si" (he visto el ítem anteriormente)</i>	Acierto (✓)	Falso positivo (X)
<i>Respuesta "no" (desconozco el ítem)</i>	Falso negativo (X)	Rechazo correcto (✓)

En tests de memoria de reconocimiento, el paciente puede decidir establecer un criterio laxo y contestar a todos los ítems presentados de forma positiva (dice que ha visto todos los ítems, incluso cuando no los ha visto). Si se tienen en cuenta únicamente los aciertos, esta persona alcanzará una puntuación muy alta, a pesar del alto número de falsos positivos. Si por el contrario decide establecer un criterio más estricto, alcanzará una puntuación más baja de aciertos, a pesar de que también comete muchos menos errores (falsos positivos). Deben considerarse ambos tipos de respuestas positivas para evitar sesgos en la puntuación producidos por el estilo de respuesta. La manera de considerar ambas respuestas positivas es estudiar la puntuación calculando el número de aciertos menos el número de falsos positivos (Green & Swets, 1966). De este modo, los sujetos que contesten “si” a todos los ítems, o “no” a todos los ítems, obtendrán una puntuación de 0.

En el test de reconocimiento, asignamos a aquellos ítems que el paciente consideró como previamente presentados, un valor de 1 en caso de que fuera un acierto o de -1 si fue un falso positivo. Así las puntuaciones se encuentran entre 16 y -16. A mayor puntuación mejor ejecución en el test de memoria. Cuando se subdividen los ítems en las cuatro modalidades de material (caras, objetos, palabras y figuras geométricas), las puntuaciones para cada modalidad se encontraban entre 4 y -4.

Para evaluar los efectos en la memoria de la estimulación unilateral, comparamos las puntuaciones obtenidas en el test control, con las puntuaciones obtenidas en el test realizado durante la estimulación eléctrica medial temporal izquierda y con las puntuaciones obtenidas en el test realizado durante la estimulación eléctrica medial temporal derecha, por medio del análisis de varianza de Friedman para varias muestras relacionadas (no paramétrico).

Para evaluar los efectos en la memoria de la estimulación bilateral, comparamos las puntuaciones obtenidas en el test control, con las puntuaciones obtenidas en el test realizado durante la estimulación eléctrica medial temporal bilateral, por medio del test Wilcoxon para dos muestras relacionadas (no paramétrico).

El test de control fue siempre realizado el mismo día que los test con los que se compara. Los efectos de la estimulación unilateral y bilateral no se pudieron comparar ya que los tests se llevaron a cabo a menudo en días distintos, y por tanto, seguramente bajo condiciones diferentes.

IV. Resultados

El objetivo general de esta tesis doctoral es profundizar en el conocimiento de la interacción entre las estructuras mediales temporales con otras áreas corticales y su relación con la función de memoria episódica. Con este propósito se realizaron y analizaron los estudios que se presentan a continuación.

1. Estudio de los efectos cognitivos asociados a LT o a AH

Con el fin de evaluar si la memoria episódica depende de estructuras extra-hipocampales del lóbulo temporal, se planteó el estudio de los efectos en la función de memoria de dos tipos de resecciones del lóbulo temporal empleadas para el tratamiento de la ELT: la amígdalo-hipocampectomía, con resección sólo de las estructuras mediales y la lobectomía temporal, en la que hay una resección de estructuras tanto mediales como laterales.

Los 106 pacientes que formaron parte de la muestra, se habían sometido a una completa evaluación neuropsicológica pre- y postoperatoriamente. La evaluación neuropsicológica postoperatoria fue llevada a cabo unos 6 meses tras la cirugía (mediana), rango entre 1 mes y 5 años.

1.1. Características epidemiológicas de los pacientes

En la *tabla IV.1* están resumidas las características epidemiológicas de los pacientes estudiados en función del tipo de operación a que se sometieron.

De los 106 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión para este estudio, 91 fueron sometidos a LT (45 izquierda y 46 derecha) y 15 a AH (9 izquierda y 6 derecha).

Se encontró, como era esperable una mayor proporción de esclerosis medial temporal (MTS) en los pacientes sometidos a AH ($p = 0,05$), ya que uno de los criterios de inclusión para AH pero no para LT es la evidencia de foco epileptógeno medial temporal. No encontramos diferencias significativas en la proporción de pacientes que mostró remisión de las crisis tras LT o AH (64% y 60% respectivamente).

Tabla IV.1 Características epidemiológicas de los pacientes sometidos a LT y AH. Las puntuaciones de las últimas tres filas son medianas (rangos); las demás puntuaciones son el número de pacientes en cada condición. LT = lobectomía temporal; AH = amigdalohipocampectomía; MTS = esclerosis medial temporal.

* $\chi^2 = 3.809$, $p = 0,05$ (dos colas)

	<i>LT</i>	<i>AH</i>	<i>Total</i>
<i>Número de pacientes</i>	91	15	106
<i>Lado de la operación (izquierdo/ derecho)</i>	45/46	9/6	54/52
<i>Sexo (hombre/ mujer)</i>	50/41	9/6	59/47
<i>Dominancia manual (diestro/ no diestro)</i>	78/13	12/3	90/16
<i>Histopatología (MTS/ no MTS)</i>	63/28 *	13/2 *	76/30
<i>Control posquirúrgico de las crisis (favorable/ adverso)</i>	58/33	9/6	67/39
<i>Edad comienzo epilepsia (años)</i>	7 (0,5 a 45)	6 (1 a 25)	6,5 (0,5 a 45)
<i>Edad a la que fue operado (años)</i>	28 (13 a 58)	26 (20 a 44)	27,5 (13 a 58)
<i>Duración de la epilepsia (años)</i>	18 (2 a 46)	21 (7 a 42)	18,5 (2 a 46)

En la *tabla IV.2* están resumidas las puntuaciones obtenidas en el test de Wada en función del tipo de operación a que se sometieron, para facilitar la comprensión de los términos, hay que tener en cuenta que nos referimos a test de Wada *ipsilateral*, cuando se inyecta el hemisferio que se mantiene (evaluación de la función de memoria en el hemisferio

a operar), y test de Wada *contralateral*, cuando se inyecta el hemisferio a reseca (evaluación del soporte de memoria en el hemisferio que se va a mantener). La puntuación en el Wada *contralateral* se considera el mejor predictor de la memoria postoperatoria.

Los pacientes que se sometieron a AH mostraron mayor proporción de memoria bilateralmente baja y menor proporción de memoria unilateralmente baja que aquellos sometidos a LT ($p<0,05$). La proporción de pacientes que fallan el test de Wada *contralateral* fue mayor entre los pacientes que se sometieron a AH que entre aquellos que se sometieron a LT ($p<0,01$), como cabría esperar ya que los pacientes sometidos a AH son aquellos a los que se les ofrece esta alternativa quirúrgica debido a la baja capacidad de memoria en el hemisferio que no se va a intervenir. Por otra parte, las puntuaciones en el Wada *contralateral* también fueron significativamente menores en pacientes sometidos a AH ($p<0,001$), lo que corresponde a que estos pacientes también tenían una mayor afectación de la memoria bilateralmente.

Tabla IV.2 Puntuaciones en el test de Wada de los pacientes sometidos a LT y AH. Las puntuaciones de las últimas dos filas muestran las medianas (rangos) de las puntuaciones de los pacientes en cada condición; las demás puntuaciones son número de pacientes. Abreviaturas igual que en la tabla IV.1.

* $\chi^2 = 14.420$, $p<0,05$ (dos colas); † $\chi^2 = 13.558$, $p<0,01$ (dos colas); § $Z = -3.706$, $p<0,001$ (Z de Kolmogorov-Smirnov)

	LT (N=91)	AH (N=15)	Total
<i>Lateralidad memoria</i> (unilateral baja/ bilateral alta/ bilateral baja)	41/38/12 *	2/5/8 *	48/43/15
<i>Dominancia lenguaje</i> (izquierda/ derecha/ bilateral/ no se sabe)	73/5/11/2	14/1/0/0	87/6/11/2
<i>Pasa /falla Wada contralateral</i>	79/12 †	7/8 †	86/20
<i>Puntuación en el test de Wada: hemisferio contralateral al propuesto para operar</i>	9 § (-6 a 17)	4 § (-1 a 10)	8,5 (-6 a 17)
<i>Puntuación en el test de Wada: hemisferio a operar (ipsilateral)</i>	4 (-3 a 14)	5 (0 a 10)	4 (-3 a 14)

Veinte pacientes fallaron el test de Wada *contralateral*; 12 se sometieron a LT (7 izquierda y 5 derecha) y 8 a AH (5 izquierda y 3 derecha). Las características epidemiológicas de los pacientes que fallaron el test de Wada *contralateral* están resumidas en la *tabla IV.3*.

No encontramos diferencias entre los pacientes sometidos a LT o AH tras fallar el test de Wada *contralateral* en ninguna característica epidemiológica.

Tabla IV.3 Características epidemiológicas de pacientes que fallan el test de Wada y se someten a LT y AH. Las puntuaciones de las últimas tres filas muestran las medianas (rangos) de las puntuaciones de los pacientes en cada condición; las demás puntuaciones son el número de pacientes. Abreviaturas igual que en la tabla IV.1.

	<i>LT</i>	<i>AH</i>	<i>Total</i>
<i>Número de pacientes</i>	12	8	20
<i>Lado de la operación (izquierdo/ derecho)</i>	7/5	5/3	12/8
<i>Sexo (hombre/ mujer)</i>	4/8	6/2	10/10
<i>Dominancia manual (diestro/ no diestro)</i>	9/3	7/1	16/4
<i>Histopatología (MTS/ no MTS)</i>	8/4	7/1	15/5
<i>Control posquirúrgico de las crisis (favorable/ adverso)</i>	7/5	5/3	12/8
<i>Edad comienzo epilepsia (años)</i>	6 (1 a 19)	7 (1 a 25)	6 (1 a 25)
<i>Edad a la que fue operado (años)</i>	28 (19 a 49)	28 (23 a 39)	28 (19 a 49)
<i>Duración de la epilepsia (años)</i>	18 (12 a 40)	21 (12 a 28)	20 (12 a 40)

La decisión de realizar AH o LT en los pacientes que no pasaron el test de Wada *contralateral*, fue tomada en base a criterios quirúrgicos, y para comprobar que no se introdujo un sesgo en relación a la lateralidad de la memoria y a la dominancia del lenguaje, se compararon estos dos grupos. En la *tabla IV.4* están resumidas las puntuaciones obtenidas en aquellos pacientes que fallaron el test de Wada *contralateral* y se sometieron a LT o AH.

No encontramos ninguna diferencia significativa entre pacientes sometidos a una u otra operación, por lo que para alguno de los estudios posteriores de memoria, se consideraron los pacientes que fallaron el test de Wada conjuntamente, sin tener en cuenta el tipo de intervención quirúrgica realizada, sin embargo, para el estudio del efecto en la función de memoria de la mayor o menor resección del lóbulo temporal, seguiremos manteniendo los grupos en función del tipo de intervención.

Tabla IV.4 Puntuaciones en el test de Wada en pacientes que fallan el test de Wada y se someten a LT o AH. Las puntuaciones de las últimas dos filas muestran las medianas (rangos) de las puntuaciones de los pacientes en cada condición; las demás puntuaciones son número de pacientes. Abreviaturas igual que en la Tabla IV.1.

	<i>LT (N = 12)</i>	<i>AH (N = 8)</i>	<i>Total</i>
<i>Lateralidad memoria (unilateral baja/ bilateral alta/ bilateral baja)</i>	2/0/0	3/0/5	5/0/15
<i>Dominancia lenguaje (izquierda/ derecha/ bilateral/ no se sabe)</i>	10/1/1	8/0/0	18/1/1
<i>Puntuación en el test de Wada: hemisferio contralateral al propuesto para operar</i>	2 (-6 a 4)	1,5 (-1 a 4)	2 (-6 a 4)
<i>Puntuación en el test de Wada: hemisferio a operar (ipsilateral)</i>	0,5 (-3 a 7)	3 (0 a 10)	1 (-3 a 10)

1.2. Puntuaciones neuropsicológicas en función del tipo de intervención

Para evaluar los efectos en la función de memoria de los dos tipos de resecciones del lóbulo temporal, se compararon los porcentajes de cambio de las puntuaciones de los tests de inteligencia, memoria verbal y visual, de los pacientes en función de que fueran sometidos a LT o AH (*Tabla IV.5*).

Ningún paciente sufrió amnesia global postquirúrgica. No encontramos diferencias entre ambos grupos de pacientes en las puntuaciones prequirúrgicas o porcentajes de cambio en ninguno de los tests, lo que indicaría que probablemente sea más importante que el hemisferio intervenido soporte más o menos memoria, que el tipo de intervención quirúrgica realizada.

Tabla IV.5 Medianas y rangos de las puntuaciones neuropsicológicas preoperatorias y de cambio en función del tipo de operación. LT = lobectomía temporal; AH = amígdalo-hipocampectomía; CIT = cociente intelectual total; CIV = cociente intelectual verbal; CIM = cociente intelectual manipulativo; MLiW = subescala de memoria lógica (recuerdo inmediato). Escala de memoria Wechsler-revisada; MLrW = subescala de memoria lógica (recuerdo tras retraso). Escala de memoria Wechsler-revisada; Rey % = Figura de Rey-Osterrieth, porcentaje de recuerdo

	<i>LT</i>		<i>AH</i>	
	<i>N</i>	<i>Mediana (rango)</i>	<i>N</i>	<i>Mediana (rango)</i>
<i>Puntuación prequirúrgica</i>				
<i>CIT</i>	91	91 (71 a 124)	15	92 (83 a 108)
<i>CIV</i>	91	88 (74 a 124)	15	91 (73 a 106)
<i>CIM</i>	91	96 (57 a 147)	15	92 (80 a 126)
<i>MLiW</i>	83	7,5 (1 a 17)	13	8 (3,5 a 14,5)
<i>MLrW</i>	80	4,9 (0 a 13,5)	13	4,2 (1,5 a 12)
<i>Rey%</i>	81	48,9 (0 a 91,5)	13	52,2 (27,7 a 76,7)
<i>Puntuación de cambio</i>				
<i>CIT</i>	91	1 (-22 a 28)	15	2 (-23 a 20)
<i>CIV</i>	91	-1 (-25 a 25)	15	-2 (-24 a 19)
<i>CIM</i>	91	2 (-19 a 67)	15	0 (-23 a 28)
<i>MLiW</i>	83	-14 (-73 a 363)	13	-14 (-35 a 113)
<i>MLrW</i>	75	-13 (-100 a 1300)	12	28 (-100 a 206)
<i>Rey%</i>	79	5 (-100 a 435)	13	-9 (-100 a 115)

1.3. Puntuaciones neuropsicológicas en función del test de Wada y de la intervención.

Para precisar la importancia de la extensión de la resección frente a la importancia de la dominancia mnemónica del hemisferio resecado sobre el déficit de memoria producido, podemos comparar las puntuaciones prequirúrgicas y los porcentajes de cambio en los grupos que pasan y fallan el test de Wada en función del tipo de intervención (Figuras IV.1 y IV.2).

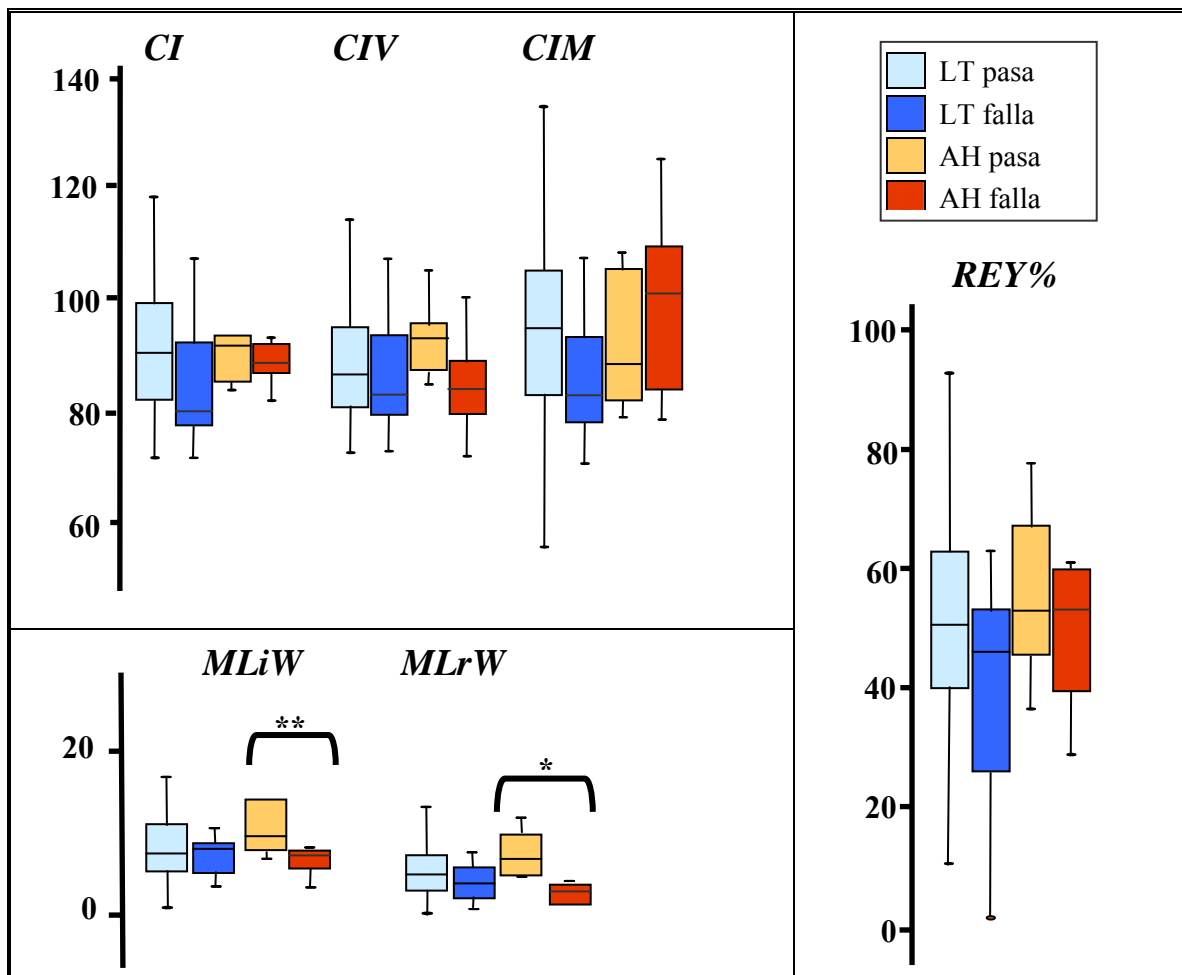


Figura IV.1. Diagrama de cajas de las puntuaciones preoperatorias en función del tipo de intervención y del test de Wada. Las cajas representan mediana, cuartiles y valores extremos. ** $p < 0,05$; * $p < 0,01$. CI = cociente intelectual; CIV = cociente intelectual verbal; CIM = cociente intelectual manipulativo; MLiW = subescala de memoria lógica (recuerdo inmediato). Escala de memoria Wechsler-revisada; MLrW = subescala de memoria lógica (recuerdo tras retraso). Escala de memoria Wechsler-revisada; Rey % = Figura de Rey-Osterrieth, porcentaje de recuerdo

La comparación de las puntuaciones de cambio de los cuatro grupos de pacientes usando el test de Kruskal-Wallis no produjo diferencias significativas.

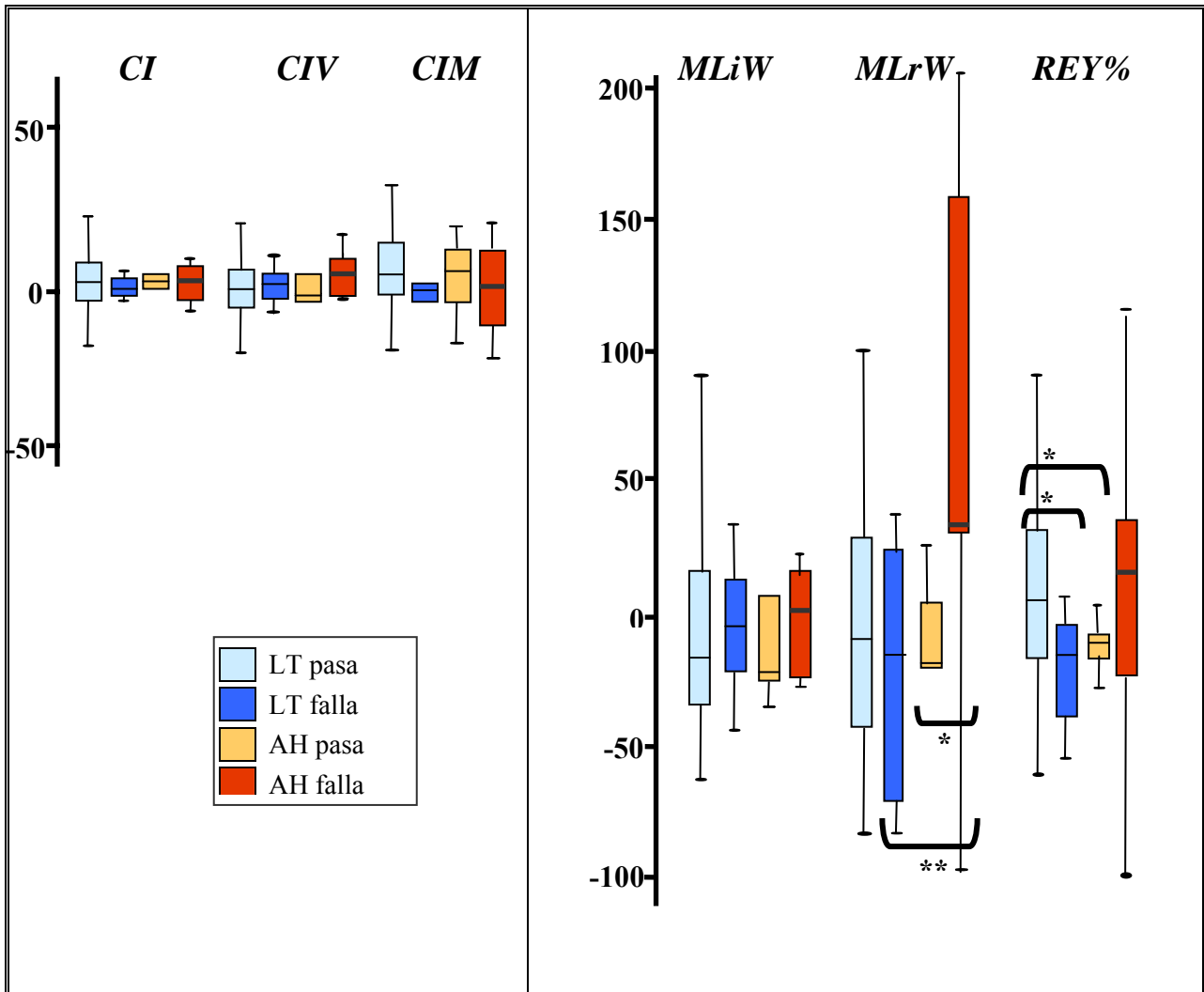


Figura IV.2. Diagrama de cajas de las puntuaciones de cambio en función del tipo de intervención y del test de Wada. Las cajas representan mediana, cuartiles y valores extremos. * $p < 0,05$; ** $p < 0,1$. CI = cociente intelectual; CIV = cociente intelectual verbal; CIM = cociente intelectual manipulativo; MLiW = subescala de memoria lógica (recuerdo inmediato). Escala de memoria Wechsler-revisada; MLrW = subescala de memoria lógica (recuerdo tras retraso). Escala de memoria Wechsler-revisada; Rey % = Figura de Rey-Osterrieth, porcentaje de recuerdo.

Con el fin de evaluar si el test de Wada puede predecir los déficits de memoria que se producen postoperatoriamente, comparamos las puntuaciones de los pacientes sometidos a LT que fallaron el test de Wada con las de los pacientes sometidos a LT que pasaron el test de Wada (Tabla IV.6.a) y las puntuaciones de los pacientes sometidos a AH que fallaron el test

de Wada con las de los pacientes sometidos a AH que pasaron el test de Wada (*Tabla IV.6.b*). Convencionalmente, se esperaría que los pacientes sometidos a LT que han fallado el test de Wada quedaran con déficits de memoria tras la resección, porque el hemisferio no operado no suporta la memoria. También se esperaría que los pacientes sometidos a AH que fallan el Wada quedaran con menos deficiencias de memoria por ser una resección más restringida.

Tabla IV.6 Medianas de las puntuaciones neuropsicológicas de pacientes sometidos a (a) LT y (b) AH en función de los resultados del test de Wada. Abreviaturas igual que en la Tabla IV.5.

* Z=-2.068, p<0,05 (Z de Kolmogorov-Smirnov); § Z=-2.292, p<0,05 (Z de Kolmogorov-Smirnov);

‡ Z=-3.025, p<0,01 (Z de Kolmogorov-Smirnov); # Z=-2.034, p<0,05 (Z de Kolmogorov-Smirnov)

a)					b)			
	<i>LT falla</i>		<i>LT pasa</i>		<i>AH falla</i>		<i>AH pasa</i>	
	<i>N</i>	<i>Mediana (rango)</i>	<i>N</i>	<i>Mediana (rango)</i>	<i>N</i>	<i>Mediana (rango)</i>	<i>N</i>	<i>Mediana (rango)</i>
<i>Puntuaciones prequirúrgicas</i>								
<i>CIT</i>	12	83 (73 a 124)	79	92 (71 a 122)	8	91 (83 a 102)	7	93 (85 a 108)
<i>CIV</i>	12	87 (74 a 124)	79	88 (74 a 123)	8	87 (73 a 101)	7	95 (86 a 106)
<i>CIM</i>	12	87 (72 a 108)	79	96 (57 a 147)	8	97 (80 a 126)	7	90 (80 a 110)
<i>MLiW</i>	11	7,5 (4 a 11)	72	7,5 (1 a 17)	7	7,2 § (3,5 a 8,5)	6	9,6 § (7,3 a 14,5)
<i>MLrW</i>	11	4 (1 a 7,5)	69	5 (0 a 13,5)	7	3 ‡ (1,5 a 4,2)	6	6,6 ‡ (5 a 12)
<i>Rey %</i>	11	44,7 (0 a 61,7)	70	49,5 (9 a 91,5)	7	52,2 (27,7 a 60)	6	51,7 (35,6 a 76,7)
<i>Puntuaciones de cambio</i>								
<i>CIT</i>	12	-1 (-9 a 27)	79	2 (-22 a 28)	8	2 (-23 a 9)	7	2 (-11 a 20)
<i>CIV</i>	12	-2 (-12 a 22)	79	-1 (-25 a 25)	8	1 (-24 a 16)	7	-2 (-11 a 19)
<i>CIM</i>	12	-2 (-10 a 27)	79	4 (-19 a 67)	8	-3 (-23 a 21)	7	5 (-18 a 28)
<i>MLiW</i>	11	-22 (-64 a 33)	72	-14 (-73 a 363)	7	0 (-27 a 100)	6	-23 (-35 a 113)
<i>MLrW</i>	11	-15 (-100 a 175)	64	-11 (-85 a 1300)	7	33 # (-100 a 206)	5	-19 # (-90 a 27)
<i>Rey %</i>	9	-16* (-55 a 53)	70	7* (-100 a 435)	7	15 (-100 a 115)	6	-13 (-56 a 3)

No encontramos diferencias significativas en las puntuaciones neuropsicológicas prequirúrgicas de los pacientes sometidos a LT entre aquellos pacientes que pasaron o fallaron el test de Wada. Sólo las puntuaciones de cambio en el test de Rey-Osterrieth son significativamente menores (más negativas) en los pacientes que fallan el test de Wada que en los que pasan ($p < 0,05$), lo que indicaría que los pacientes que pasan el test de Wada y son sometidos a LT, mejoran significativamente en esta prueba de memoria visual, frente a los que no pasaron el test de Wada.

En los pacientes que se someten a AH, las puntuaciones prequirúrgicas en ambos subtests de memoria lógica (inmediata y con demora) son mayores en los pacientes que pasan el test de Wada que en los que fallan ($p < 0,05$; $p < 0,01$ respectivamente). Además, las puntuaciones de cambio del subtest de memoria lógica con demora fueron más negativas en los pacientes que pasan el test de Wada que en los pacientes que fallan el test de Wada ($p < 0,05$). El peor resultado en pacientes sometidos a AH que pasaron el test de Wada podría explicarse, al menos parcialmente, por el hecho de que estos pacientes tenían un mejor funcionamiento prequirúrgico, y por tanto tenían más que perder.

Para precisar la importancia de la amplitud de la resección sobre el déficit de memoria producido, se seleccionaron aquellos pacientes, en los que se había predicho que no padecerían déficits de memoria tras la intervención, aquellos que pasaron el test de Wada, y se planteó la pregunta de si a mayor resección del lóbulo temporal se producen mayores déficits de memoria. Para ello se compararon las puntuaciones en los tests neuropsicológicos de los pacientes que pasaron el test de Wada en función de que fueran sometidos a LT o AH (*Tabla IV.7.a*).

Tabla IV.7 Medianas de las puntuaciones neuropsicológicas de pacientes sometidos a LT y AH en función que a) pasaran o b) fallaran el test de Wada. Abreviaturas igual que en la Tabla IV.5.

* $Z = -1.965$, $p < 0,05$ (Z de Kolmogorov-Smirnov); $\pm Z = -1.813$, $p = 0.07$ (Z de Kolmogorov-Smirnov)

	a)				b)			
	<i>LT pasa</i>		<i>AH pasa</i>		<i>LT falla</i>		<i>AH falla</i>	
	<i>N</i>	<i>Mediana (rango)</i>	<i>N</i>	<i>Mediana (rango)</i>	<i>N</i>	<i>Mediana (rango)</i>	<i>N</i>	<i>Mediana (rango)</i>
Puntuaciones prequirúrgicas								
<i>CIT</i>	79	92 (71 a 122)	7	93 (85 a 108)	12	83 (73 a 124)	8	91 (83 a 102)
<i>CIV</i>	79	88 (74 a 123)	7	95 (86 a 106)	12	87 (74 a 124)	8	87 (73 a 101)
<i>CIM</i>	79	96 (57 a 147)	7	90 (80 a 110)	12	87 (72 a 108)	8	97 (80 a 126)
<i>MLiW</i>	72	7,5 (1 a 17)	6	9,6 (7,3 a 14,5)	11	7,5 (4 a 11)	7	7,2 (3,5 a 8,5)
<i>MLrW</i>	69	5 (0 a 13,5)	6	6,6 (5 a 12)	11	4 (1 a 7,5)	7	3 (1,5 a 4,2)
<i>Rey %</i>	70	49,5 (9 a 91,5)	6	51,7 (35,6 a 76,7)	11	44,7 (0 a 61,7)	7	52,2 (27,7 a 60)
Puntuaciones de cambio								
<i>CIT</i>	79	2 (-22 a 28)	7	2 (-11 a 20)	12	-1 (-9 a 27)	8	2 (-23 a 9)
<i>CIV</i>	79	-1 (-25 a 25)	7	-2 (-11 a 19)	12	-2 (-12 a 22)	8	1 (-24 a 16)
<i>CIM</i>	79	4 (-19 a 67)	7	5 (-18 a 28)	12	-2 (-10 a 27)	8	-3 (-23 a 21)
<i>MLiW</i>	72	-14 (-73 a 363)	6	-23 (-35 a 113)	11	-22 (-64 a 33)	7	0 (-27 a 100)
<i>MLrW</i>	64	-11 (-85 a 1300)	5	-19 (-90 a 27)	11	-15 [±] (-100 a 175)	7	33 [±] (-100 a 206)
<i>Rey %</i>	70	7 [*] (-100 a 435)	6	-13 [*] (-56 a 3)	9	-16 (-55 a 53)	7	15 (-100 a 115)

No se vieron diferencias significativas en las puntuaciones neuropsicológicas preoperatorias de estos pacientes. Pero los porcentajes de cambio en la prueba de Rey-Osterrieth fueron mayores (más positivas) en los pacientes que se someten a LT que en los pacientes que se someten a AH ($p < 0,05$).

La misma pregunta se planteó, pero sólo en aquellos pacientes en los que se predijo mala memoria después de la operación, pacientes que fallaron el test de Wada (Tabla IV.7.b).

Estos pacientes proporcionan la oportunidad de comparar los efectos en la función de memoria de los tipos de resecciones en pacientes que, según los resultados del test de Wada, no poseen suficiente capacidad de memoria en el hemisferio no operado, y por tanto, se les puede provocar un déficit amnésico postoperatorio. Cabría esperar que los pacientes sometidos a LT tengan mayor riesgo de padecer déficits de memoria posquirúrgicos debido a que tienen peor capacidad de memoria en el hemisferio no operado y son sometidos a una resección más extensa del lóbulo temporal contralateral. No se vieron diferencias significativas, aunque hay que tener en cuenta que el número de pacientes en estas dos muestras es mucho menor, y si que encontramos una tendencia, que sugiere que los pacientes que se someten a AH tienen puntuaciones de cambio más positivas (mayores) en el subtest de memoria demorada del Wechsler (memoria verbal) que aquellos que se someten a LT ($p=0,07$).

La ausencia de grandes diferencias en las puntuaciones neuropsicológicas entre pacientes que fallaron el test de Wada y se sometieron a LT o a AH podría deberse también en parte a los efectos de la lateralización del comienzo de las crisis y/o de la dominancia verbal con respecto al lado resecado. Para investigar los efectos de la lateralidad sobre las puntuaciones de cambio, intentamos ver si existían diferencias dentro de cada uno de los cuatro grupos de pacientes, en función del hemisferio operado y de la dominancia cerebral para el lenguaje. Desafortunadamente, la mayoría de los grupos son demasiado pequeños para permitir comparaciones estadísticas, aunque no parecen existir diferencias obvias entre los grupos (*Figura IV.3*).

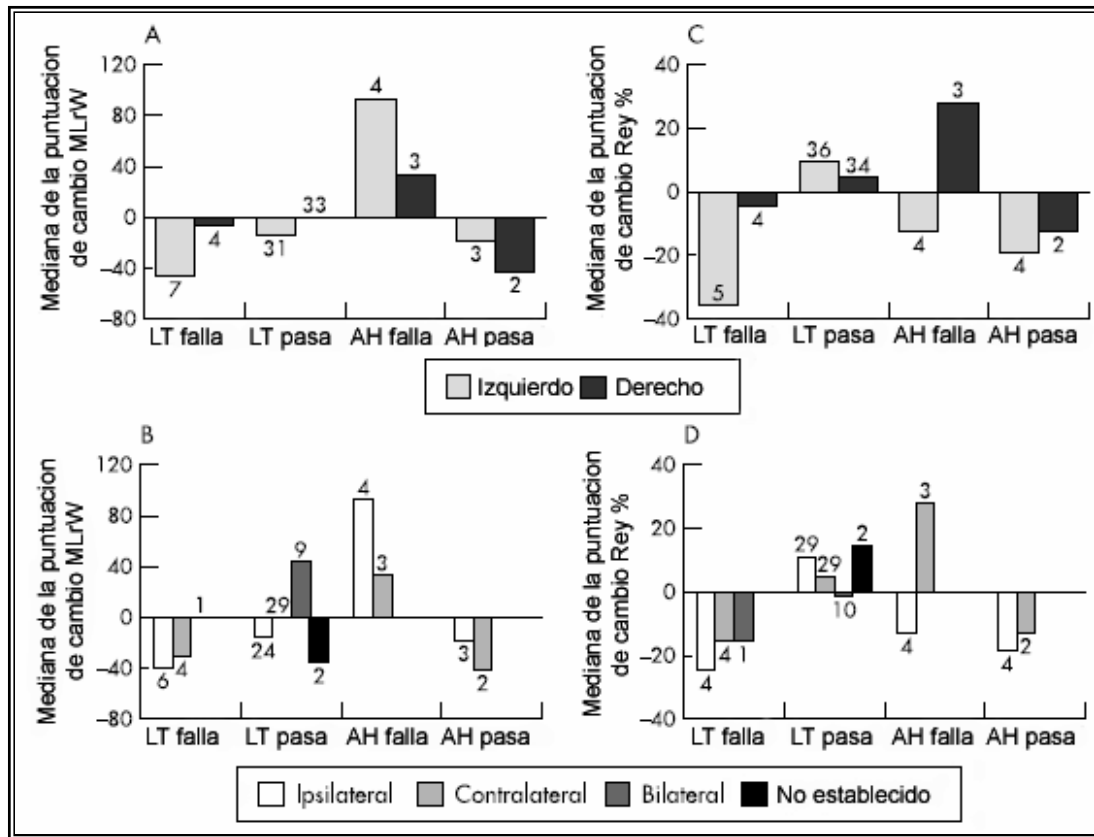


Figura IV.3 Medianas de los porcentajes de cambio en los tests de memoria lógica demorada y Rey en pacientes sometidos a AH o LT en función de los resultados del test de Wada. a) Medianas de los porcentajes de cambio en el test de memoria lógica demorada en función del lado de operación. b) Medianas de los porcentajes de cambio en el test de memoria lógica demorada en función de la dominancia del lenguaje. c) Medianas de los porcentajes de cambio en el test de Rey en función del lado de operación. d) Medianas de los porcentajes de cambio en el test de Rey en función de la dominancia del lenguaje. Ipsilateral y contralateral se refieren al hemisferio operado. Los números en cada barra indican el número de pacientes en cada grupo.

1.4. Correlación entre el test de Wada y puntuaciones de cambio neuropsicológicas

Ya que las puntuaciones del *Wada contralateral* evalúan la función de memoria del hemisferio que se mantiene tras la cirugía, se asume que ésta puntuación predice los efectos de la cirugía sobre la función de memoria. En este estudio sólo se encontraron déficits relativamente pequeños en los pacientes sometidos a LT ó AH que fallaron el test de Wada y

por tanto, la pregunta que surgió es si el test de Wada predijo correctamente los déficits de memoria posteriores a la operación. Para contestar a esta pregunta, se estudió la correlación entre las *puntuaciones del Wada contralateral* y las puntuaciones de cambio de los tests neuropsicológicos empleados.

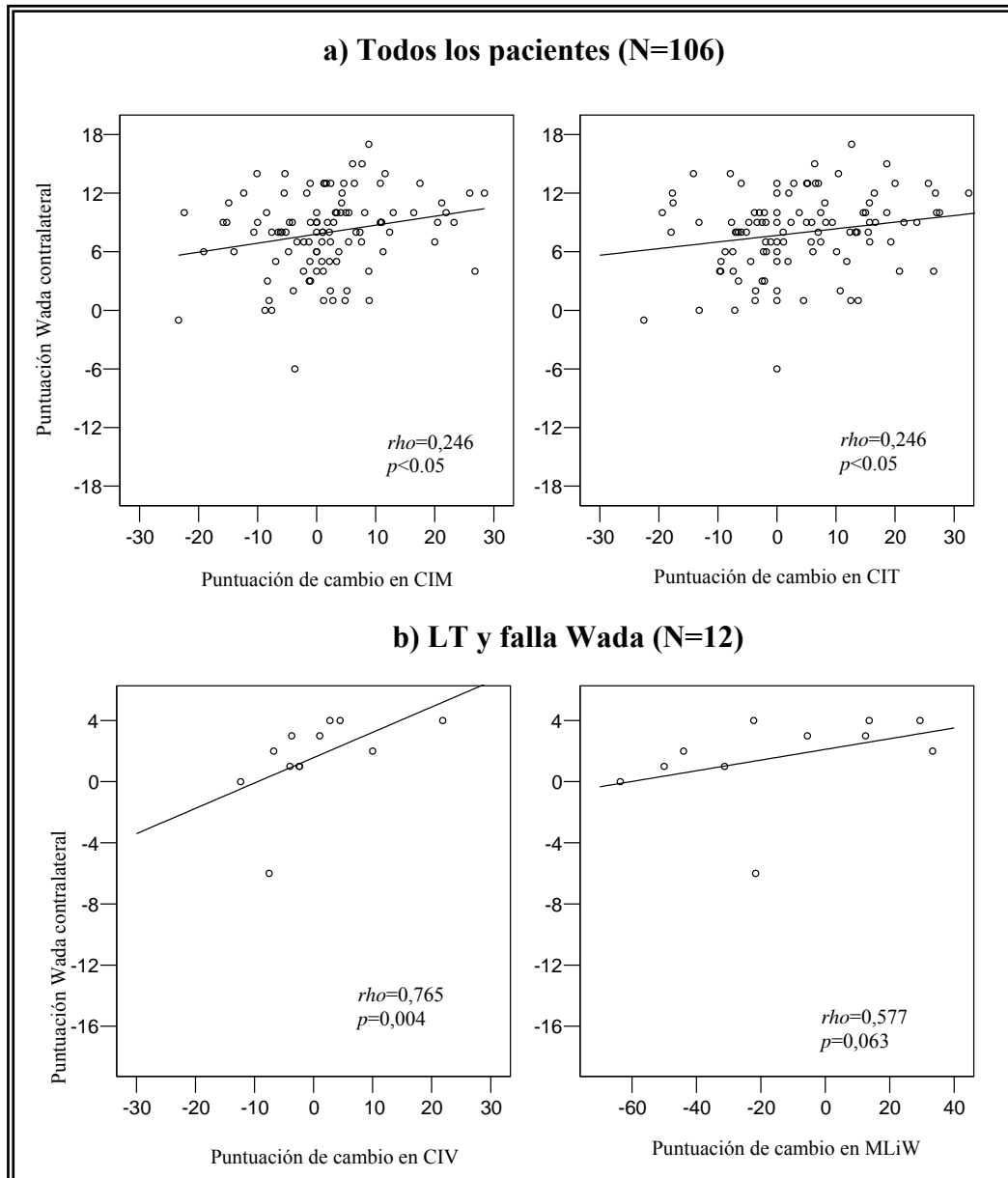


Figura IV.4 Correlaciones entre las puntuaciones del test de Wada y los porcentajes neuropsicológicos de cambio, en a) todos los pacientes: porcentajes de cambio de CIM y CIT y b) los pacientes que fallaron el test de Wada y se sometieron a LT: puntuaciones de cambio de CIV y MLiW.

Cuando consideramos a todos los pacientes ($N = 106$), encontramos pequeñas correlaciones positivas entre las puntuaciones del Wada contralateral y los porcentajes de cambio del CIT ($\rho = 0,246$, $p < 0,05$) y los porcentajes de cambio del CIM ($\rho = 0,246$, $p < 0,05$) (*Figura IV.4.a*).

En la *figura IV.4.b* se muestran las correlaciones de los 12 pacientes que fallan el Wada y se someten a LT. Estos pacientes son particularmente interesantes para estudiar los potenciales déficits neuropsicológicos que se producen tras resecciones temporales, ya que son pacientes que se consideran de alto riesgo de desarrollar déficits de memoria. En estos 12 pacientes, los coeficientes de correlación encontrados fueron mayores, particularmente para la función verbal. En particular, encontramos correlaciones positivas significativas entre la puntuación en el test de Wada contralateral y los porcentajes de cambio en el CIV ($\rho = 0,765$, $p < 0,01$). Además, encontramos una fuerte tendencia a correlación entre las puntuaciones del Wada contralaterales y los porcentajes de cambio en MLiW ($\rho = 0,577$; $p = 0,063$).

No encontramos correlaciones significativas en los ocho pacientes que se sometieron a AH y fallaron el test de Wada. Quizás debido al reducido número de pacientes en esta muestra.

Esta correlación indica que aquellos pacientes que muestran las puntuaciones más bajas en el Wada contralateral son los que en la evaluación neuropsicológica tras la mayor resección (LT), padecen mayores déficits verbales.

2. Estudio de las conexiones funcionales mediante SPES

Además de las estructuras del lóbulo temporal, en el proceso de memoria episódica reciente, es importante la relación entre las áreas temporales y frontales y las posibles conexiones bilaterales que puedan participar en estos procesos de memoria.

La realización del SPES como técnica de localización del foco epiléptico en los pacientes con electrodos intracraneales, ofrece una posibilidad única de estudiar las vías funcionales de conexión *in vivo* tanto dentro de cada lóbulo como entre los lóbulos de la corteza cerebral humana.

Se han estudiado las conexiones entre seis áreas específicas de los lóbulos temporal y frontal: medial temporal, lateral temporal, entorrinal, medial frontal, lateral frontal y orbital frontal. Se consideró que existía una conexión funcional cuando se vio una respuesta temprana en un área tras la estimulación de otra. Se consideró que una respuesta temprana era evocada por la estimulación cuando la respuesta, en la señal promediada, tenía una amplitud de al menos el doble que el ruido de fondo.

Se analizaron los registros electroencefalográficos de 51 pacientes durante la estimulación con pulsos únicos.

2.1. Hemisferio epileptógeno vs. no epileptógeno

La fisiopatología de la epilepsia corresponde a un proceso fundamentalmente cortical, y es difícil saber a priori si eso implica alteración en la conexión entre distintas áreas

corticales, por lo que inicialmente estudiamos las posibles diferencias entre la estimulación del hemisferio epileptógeno y no epileptógeno.

Se realizaron comparaciones de las proporciones de hemisferios que mostraron conexiones entre las distintas regiones en los hemisferios epileptógeno y no epileptógeno. La estimulación del hemisferio epileptógeno produjo similar proporción de conexiones con estructuras ipsilaterales (*Tabla IV.8*) y contralaterales (*Tabla IV.9*) que la estimulación del hemisferio no epileptógeno (test de probabilidades exactas de Fisher $p > 0,05$). La estimulación de los hemisferios epileptógeno y no epileptógeno se muestran en filas separadas en cada tabla.

Tabla IV.8 Número de hemisferios con respuestas ipsilaterales al hemisferio estimulado. Presencia de respuestas ipsilaterales en cortezas temporal y frontal de los hemisferios epileptógeno y no epileptógeno. MT = medial temporal; Ent = entorrinal; LT = lateral temporal; MF = medial frontal; LF = lateral frontal; OF = orbital frontal; no epilept = no epileptógeno; n = número de hemisferios en que se observó una conexión; N = número de hemisferios en que se estudiaron las conexiones; na = no aplicable, no hubo pacientes en esta categoría.

			<i>Regiones que muestran respuestas</i>					
			<i>MT (n/N)</i>	<i>Ent (n/N)</i>	<i>LT (n/N)</i>	<i>MF (n/N)</i>	<i>LF (n/N)</i>	<i>OF (n/N)</i>
REGIONES ESTIMULADAS	<i>MT</i>	<i>no epilept</i>	-	14/17	17/22	0/4	1/4	1/3
		<i>epileptógeno</i>	-	23/25	30/35	2/8	2/10	1/7
	<i>Ent</i>	<i>no epilept</i>	16/18	-	19/21	na	0/1	na
		<i>epileptógeno</i>	26/26	-	23/27	0/2	0/9	1/2
	<i>LT</i>	<i>no epilept</i>	12/21	17/21	-	1/3	2/7	0/1
		<i>epileptógeno</i>	24/33	23/26	-	1/5	2/11	1/4
	<i>MF</i>	<i>no epilept</i>	2/6	0/1	3/6	-	7/9	2/2
		<i>epileptógeno</i>	2/7	0/1	1/5	-	7/9	5/7
	<i>LF</i>	<i>no epilept</i>	0/5	0/1	1/6	4/8	-	1/1
		<i>epileptógeno</i>	2/12	3/10	6/14	6/9	-	6/7
	<i>OF</i>	<i>no epilept</i>	2/3	na	1/1	2/2	1/1	-
		<i>epileptógeno</i>	2/7	1/3	1/5	3/7	2/6	-

Tabla IV.9. Número de hemisferios con respuestas contralaterales al hemisferio estimulado. Presencia de respuestas contralaterales en cortezas temporal y frontal de los hemisferios epileptógeno y no epileptógeno. Abreviaturas igual que en la Tabla IV.8.

			Regiones que muestran respuestas					
			MT (n/N)	Ent (n/N)	LT (n/N)	MF (n/N)	LF (n/N)	OF (n/N)
REGIONES ESTIMULADAS	MT	no epilept	1/24	1/18	0/23	0/5	0/7	0/3
		epileptógeno	1/31	0/21	0/30	0/5	0/4	0/3
	Ent	no epilept	0/22	1/23	0/22	na	0/5	1/1
		epileptógeno	0/21	3/23	0/22	0/1	0/2	na
	LT	no epilept	0/24	1/21	3/26	1/3	2/7	0/1
		epileptógeno	0/28	3/22	2/31	1/4	1/5	0/1
	MF	no epilept	0/8	0/2	0/7	7/13	3/10	2/4
		epileptógeno	0/4	na	1/3	7/10	2/7	2/3
	LF	no epilept	0/5	0/1	1/6	1/7	4/9	0/1
		epileptógeno	0/9	0/5	0/7	0/7	4/8	0/1
	OF	no epilept	1/3	na	0/1	2/2	0/1	2/3
		epileptógeno	0/4	1/1	0/2	0/3	0/2	2/3

Ya que no encontramos diferencias debidas a la epileptogenicidad utilizamos el conjunto de los datos sin tener en cuenta el hemisferio epileptógeno.

2.2. Conexiones ipsilaterales

Las activaciones de diversas áreas de los lóbulos temporal y frontal, se han visto mediante técnicas de neuroimagen y mediante registros de mapas eléctricos, tanto de EEG como de EMG en superficie, sin embargo estos métodos no permiten establecer claramente cual es la relación funcional entre las diversas áreas.

Para estudiar el índice de conexión de las diversas áreas de los lóbulos temporal y frontal dentro del mismo hemisferio, se calculó el porcentaje de hemisferios con respuestas ipsilaterales a la estimulación de las distintas áreas temporales y frontales (*Tabla IV.10, Figura IV.5, Figura IV.6.a.-c. y Figura IV.9.a.-c.*).

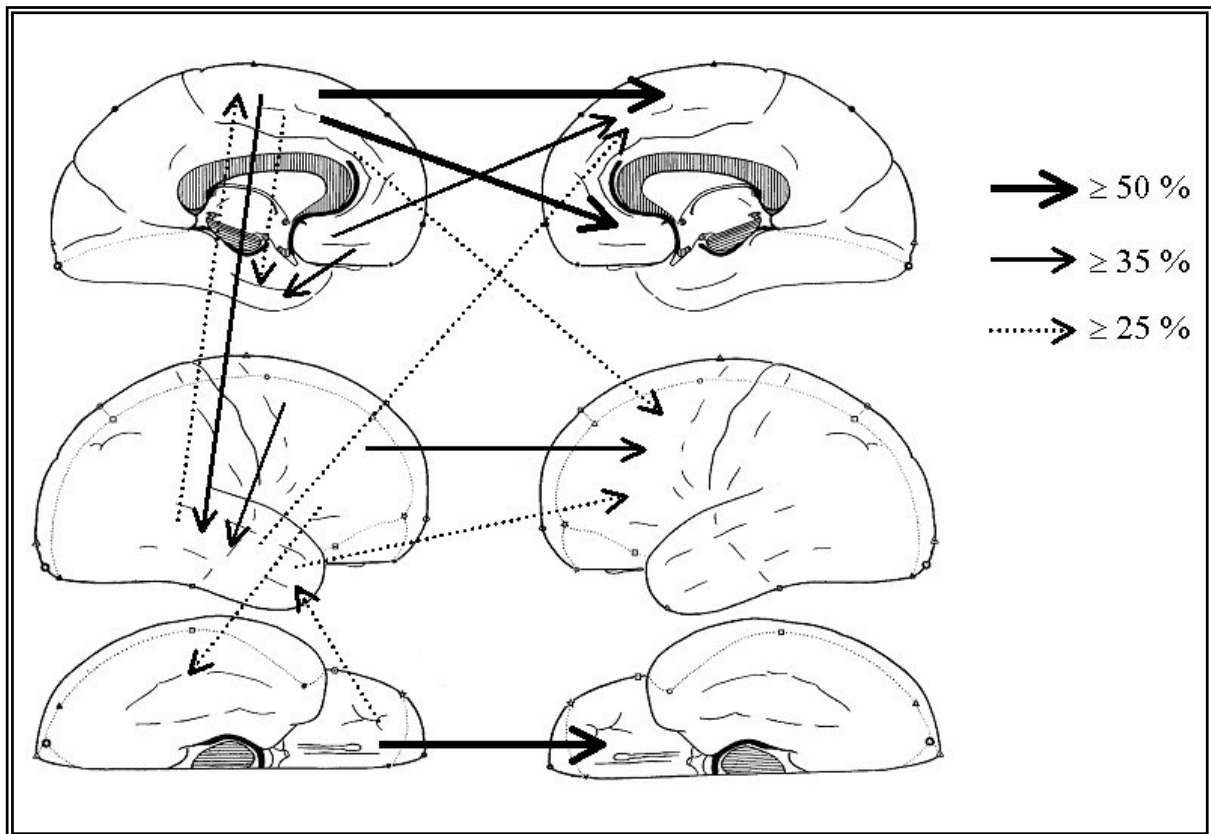


Figura IV.5 Conexiones interlobares más comunes ipsi- y contralaterales. Las conexiones ipsilaterales se muestran por medio de las flechas en los cerebros dibujados en el lado izquierdo de la figura, mientras que las conexiones contralaterales se muestran por medio de las flechas existentes entre los cerebros dibujados en el lado izquierdo y derecho de la figura.

Tabla IV.10 Índice de conexión ipsilateral en las cortezas temporal y frontal: número de hemisferios con respuesta y porcentaje. Ind. conver = índice de convergencia; Ind. diver. = índice de divergencia. Las demás abreviaturas son las mismas que aparecen en la Tabla IV.8. En aquellos grupos con N<5, no se muestra el porcentaje ya que podría no ser representativo de la población general debido al número reducido de pacientes estudiados en ese grupo. Las conexiones que se ven en más del 60% de los hemisferios estimulados se presentan en negrita para mayor claridad.

		Registro															
		Lóbulo temporal								Lóbulo frontal							
		MT		Ent		LT		Ind. diver.		MF		LF		OF		Ind. diver.	
		n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%
Estimulación	MT	-	-	37/42	88	47/57	82	84/99	85	2/12	17	3/14	21	2/10	20	7/36	19
	Ent	42/44	95	-	-	42/48	88	84/92	91	0/2		0/10	0	1/2		1/14	1
	LT	36/54	67	40/47	85	-	-	76/101	75	2/8	25	4/18	22	1/5	20	7/31	23
	Ind. conver	78/98	80	77/89	86	89/105	85			4/22	18	7/42	17	4/17	24		
	MF	4/13	31	0/2		4/11	36	8/26	31	-	-	14/18	78	7/9	78	21/27	78
	LF	2/17	12	3/11	27	7/20	35	12/48	25	10/17	59	-	-	7/8	88	17/25	68
	OF	4/10	40	1/3		2/6	33	7/19	37	5/9	56	3/7	43	-	-	8/16	50
	Ind. conver	10/40	25	4/16	25	13/37	35			15/26	58	17/25	68	14/17	82		

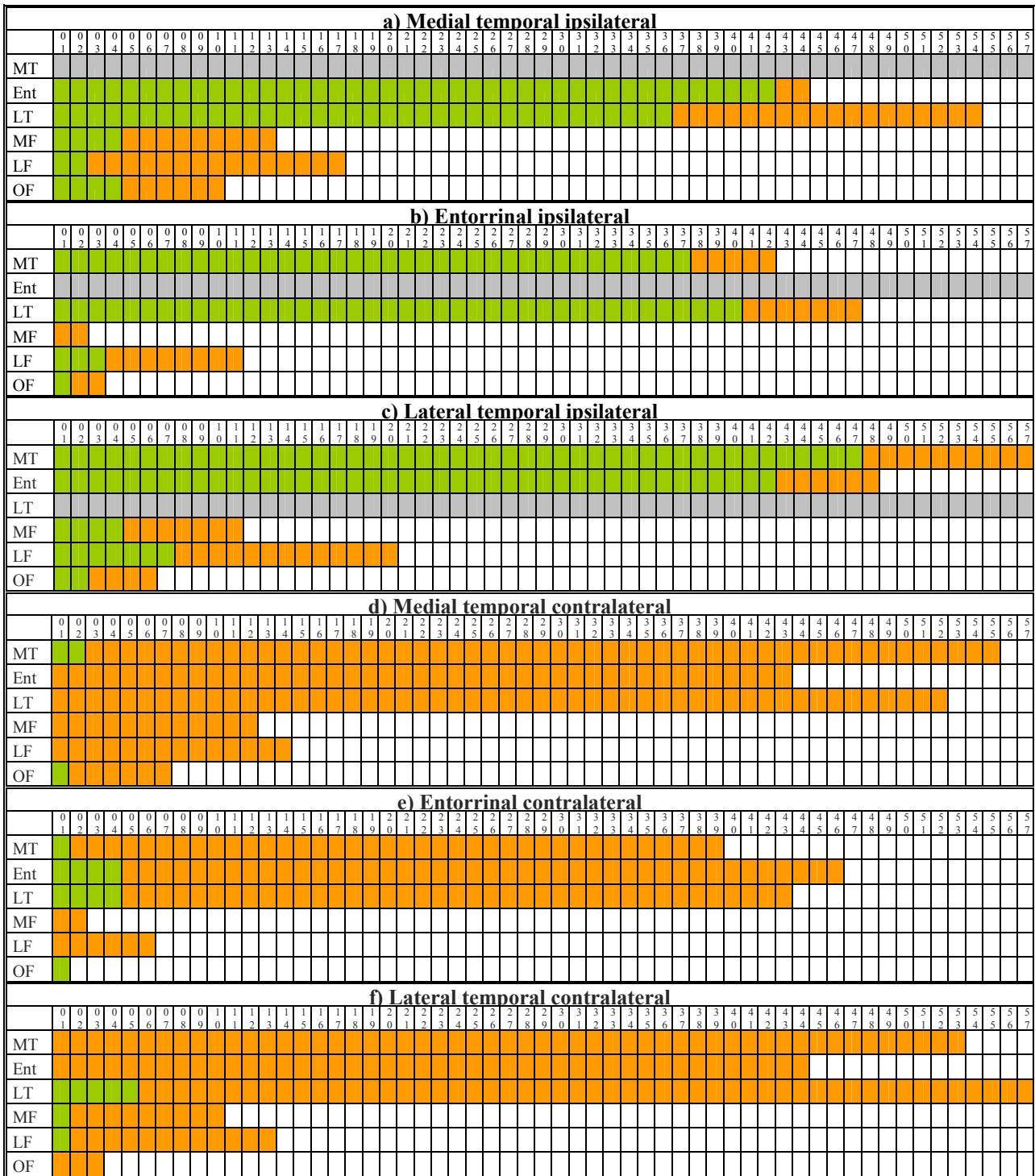


Figura IV.6 Histograma del número de hemisferios con respuestas en estructuras ipsilaterales y contralaterales tras la estimulación de estructuras temporales. El número de casillas rellenas en verde indican el número de hemisferios con respuesta a la estimulación, las casillas en naranja indican el número de hemisferios en los que no se obtuvo respuesta. Las filas rellenas en gris representan las conexiones dentro de cada área, que son del 100%.

2.2.1. Conexiones intra-temporales.

En la mayoría de los pacientes se encontraron conexiones funcionales recíprocas entre todas las regiones temporales estudiadas (ver *Figura IV.7*). Al estimular las estructuras mediales temporales se produjeron respuestas en el entorrinal ipsilateral en el 88% de los hemisferios (N = 42). El índice de conexión entre la corteza entorrinal y medial temporal ipsilateral fue del 95% (N = 44). Se observaron también conexiones frecuentes entre las estructuras medial y lateral temporal (82%, N = 57), y entre las regiones entorrinal y lateral temporal (88%, N = 48). El menor índice de conexión se observó estimulando el lateral temporal y registrando en medial temporal (67%, N = 54).

Analizado en conjunto, se observa que el mayor índice de convergencia (porcentaje de respuestas en un área determinada a la estimulación de un cualquier otro área cortical temporal), es similar para las cortezas lateral temporal y entorrinal (85 y 86% respectivamente), siendo algo menor para la corteza medial temporal (80%, N = 98).

El mayor índice de divergencia (porcentaje de respuestas en cualquier área temporal producida por la estimulación de un área determinada) lo presenta la corteza entorrinal (91%, N = 92), seguida de la corteza medial temporal (85%, N = 99) y por último la corteza lateral temporal (75%, N = 101).

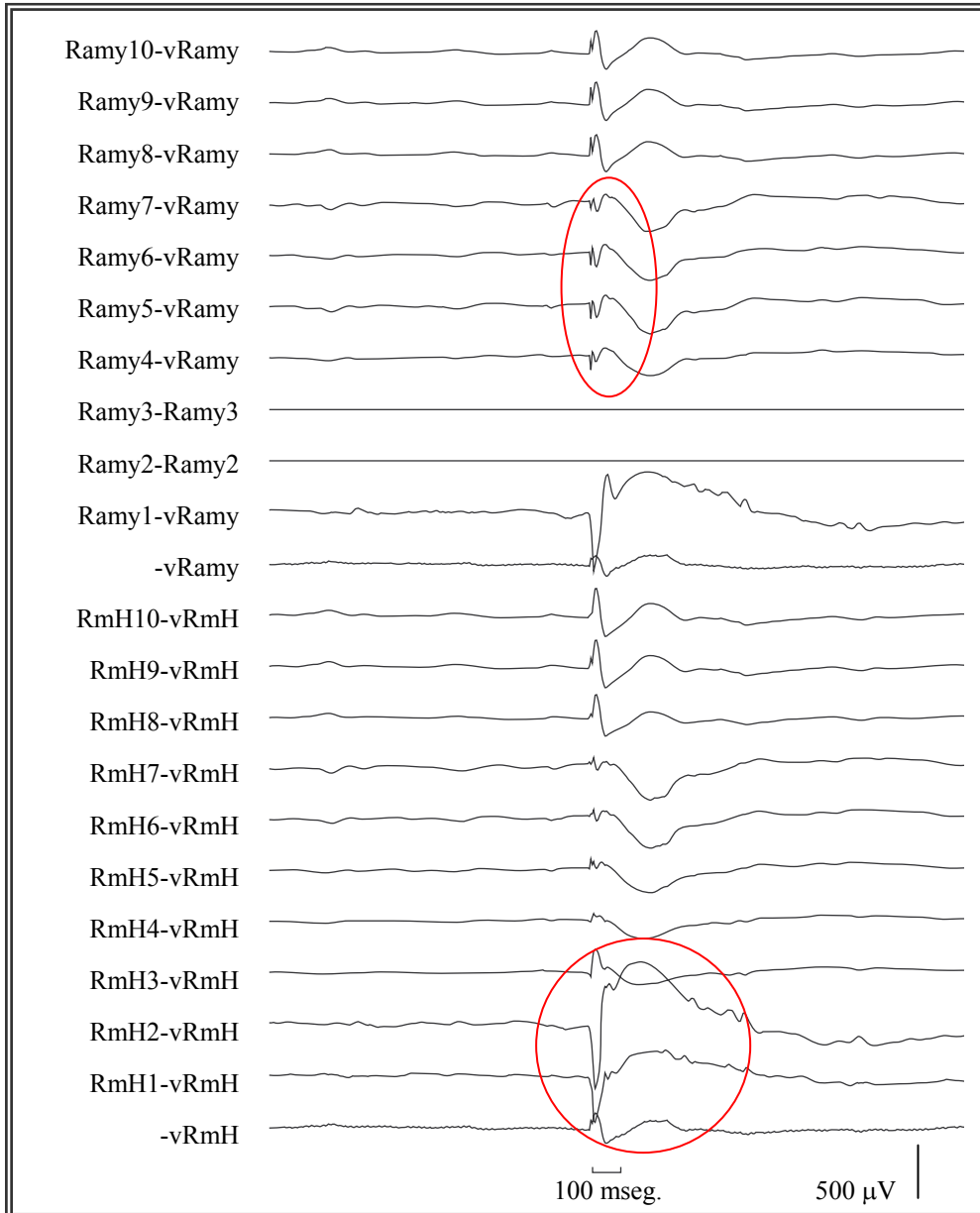


Figura IV.7 Conexiones temporales ipsilaterales evocadas por la estimulación con pulsos únicos. Promediado de 20 estimulaciones. Este paciente tenía implantados electrodos profundos en las estructuras temporales. Las conexiones funcionales ipsilaterales intratemporales se ven al estimular los contactos 2 y 3 del electrodo situado en la amígdala derecha (Ramy2-3, líneas horizontales planas), que produce respuestas en los contactos 4 a 7 del mismo electrodo y 1 y 2 del electrodo situado en el hipocampo derecho. En cada electrodo, el contacto 1 es el contacto más distal al trepano de inserción del electrodo. Ramy = electrodo en la amígdala derecha; RmH = electrodo en el hipocampo derecho; -v = promediado de ese electrodo. Sólo están marcadas algunas conexiones.

2.2.2. Conexiones intra-frontales

El número de pacientes con electrodos situados en el lóbulo frontal fue menor, pero esto no impidió que se encontraran frecuentes conexiones entre las distintas estructuras del lóbulo frontal (ver *Figura IV.8*).

El índice de conexión de la corteza medial frontal a la corteza lateral frontal ipsilateral fue del 78% (N = 18), y a la corteza orbital frontal del 78% (N = 9). Al estimular las estructuras laterales frontales se produjeron respuestas en la corteza orbital en el 88% (N = 8), y el índice de conexión a la corteza medial frontal ipsilateral fue del 59% (N = 17). La estimulación de la corteza orbital frontal es la que produjo un menor índice de conexión, con un 56% a la corteza medial frontal (N = 9), y un 43% a la corteza lateral frontal (N = 7).

En conjunto, los datos indican que la corteza con mayor índice de divergencia (porcentaje de respuestas en otras áreas frontales a la estimulación de un área determinada) corresponde a la corteza medial frontal (78%, N = 27) y con menor corresponde a la corteza orbital frontal (50%, N = 16). La corteza con mayor índice de convergencia (porcentaje de respuestas en un área producidas por la estimulación en cualquier otro área frontal) corresponde a la corteza orbital frontal (82%, N = 17) y con menor corresponde a la corteza medial frontal (58%, N = 26).

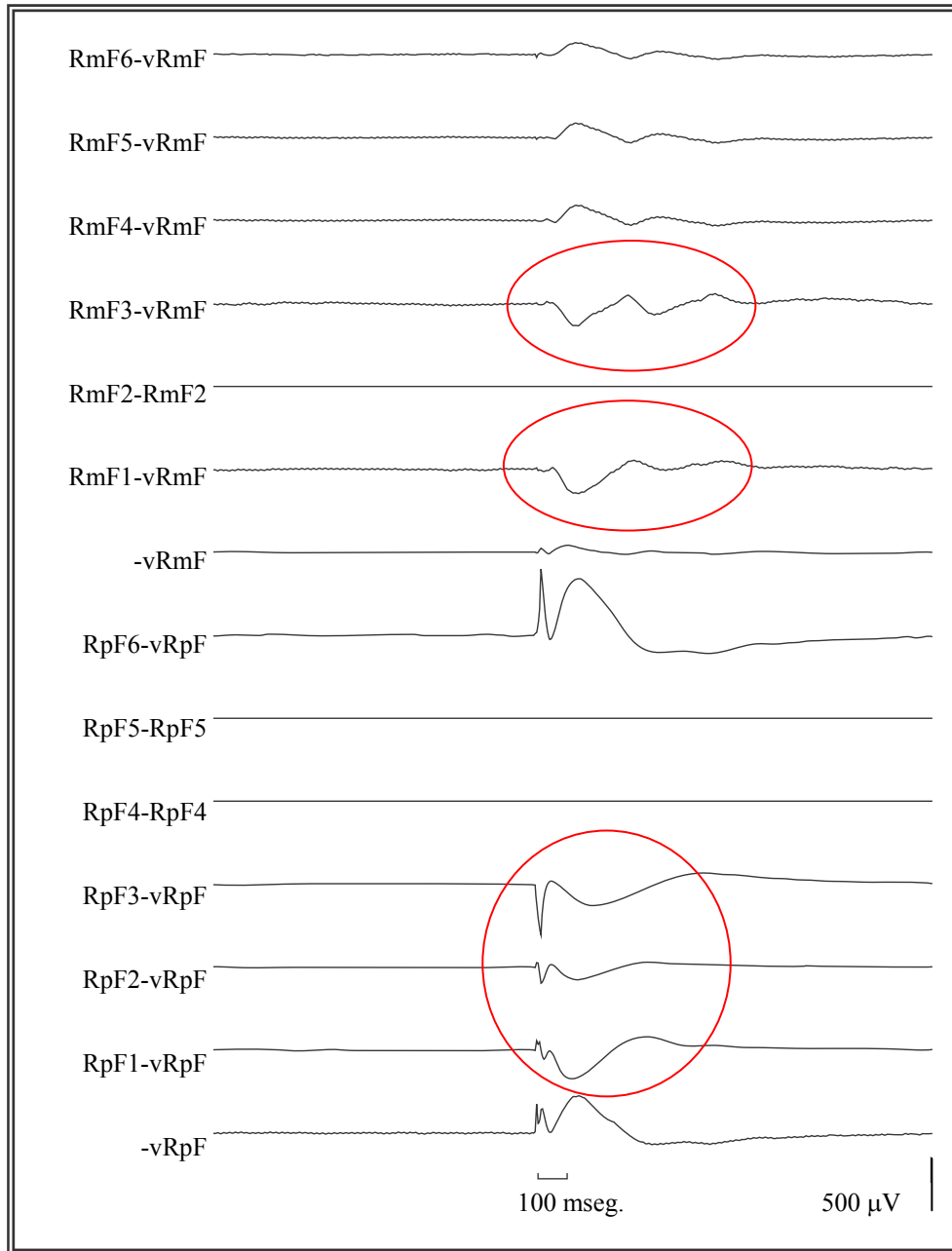


Figura IV.8 Conexiones frontales ipsilaterales evocadas por la estimulación con pulsos únicos. Promediado de 20 estimulaciones. Este paciente tenía implantados electrodos profundos en estructuras frontales. Las conexiones funcionales ipsilaterales intrafrontales se ven al estimular los contactos 4 y 5 del electrodo frontal posterior derecho (RpF4-5, líneas horizontales planas), que produce respuestas en los contactos 1 a 3 del mismo electrodo y 1 y 3 del electrodo situado en el frontal medial. En cada electrodo profundo, el contacto 1 es el contacto más distal al trepano de inserción del electrodo. RpF = electrodo posterior frontal derecho; RmF = electrodo medial frontal derecho; -v = promediado de ese electrodo. Sólo están marcadas algunas conexiones.

2.2.3. Conexiones temporo-frontales ipsilaterales

El índice de conexión interlobar temporo-frontal, fue menor que los índices de conexión intralobares. La corteza lateral temporal proyecta sobre la corteza lateral frontal en el 22% (N = 18) de los hemisferios, sobre la corteza medial frontal en el 25% (N = 8) y sobre la corteza orbital frontal en el 20% (N = 5). La estimulación del medial temporal produjo respuestas en las estructuras mediales frontales ipsilaterales en el 17% (N = 12), en la corteza lateral frontal en el 21% (N = 14) y en la corteza orbital frontal en el 20% (N = 10).

Analizado en conjunto, se observan índices de divergencia (porcentaje de respuestas en áreas frontales a la estimulación de un área determinada) similares en las cortezas lateral y medial temporal (23 y 19% respectivamente), y un índice muy reducido en la corteza entorrinal (1%, N = 14).

Los índices de convergencia (porcentaje de respuestas en un área producidas por la estimulación en cualquier otro área temporal) del lateral frontal (17%) y el medial frontal (18%), son similares, y menores que el índice de divergencia del orbital frontal (24%).

2.2.4. Conexiones fronto-temporales ipsilaterales

El índice de conexión interlobar fronto-temporal fue, al igual que el índice de conexión interlobar temporo-frontal, menor que los índices de conexión intralobares. La corteza orbito frontal proyecta sobre la corteza medial temporal en el 40% (N = 10) de los hemisferios y sobre la corteza lateral temporal en el 33% (N = 6). La estimulación del medial frontal produjo respuestas en las estructuras laterales temporales ipsilaterales en el 36%

(N=11) de los hemisferios y en la corteza medial temporal en el 31% (N = 13). Por último, la estimulación de la corteza lateral frontal produjo respuesta en las estructuras laterales temporales en el 35% (N = 20), en las estructuras entorrinales en el 27% (N = 11) y en las estructuras mediales temporales en el 12% (N = 17) de los hemisferios.

El mayor índice de divergencia (porcentaje de respuestas en otras áreas temporales a la estimulación de un área determinada) lo presenta el orbital frontal (37%), y el menor el lateral frontal (25%). El mayor índice de convergencia (porcentaje de respuestas en un área producidas por la estimulación en cualquier otra área temporal) lo obtiene el lateral temporal (35%). El área medial temporal y entorrinal tienen igual índice de divergencia (25%).

2.3. Conexiones contralaterales

Se ha visto en estudios de lesiones que, aquellos pacientes con lesiones bilaterales de las estructuras mediales temporales sufren un síndrome amnésico importante, no comparable al efecto de una lesión unilateral (Squire, Stark *et al.*, 2004). Del mismo modo, estudios de neuroimagen han mostrado generalmente una activación importante de ambos lóbulos frontales durante pruebas de memoria, siendo la activación unilateral o bien específica de un determinado material o de un determinado tipo de tarea (Cabeza & Nyberg, 2000). Estos métodos, sin embargo, no permiten establecer claramente la relación funcional entre ambos lóbulos.

Para estudiar el *índice de conexión* de las diversas áreas de los lóbulos temporal y frontal entre ambos hemisferios, se calculó el porcentaje de hemisferios con respuestas

contralaterales a la estimulación de las distintas áreas temporales y frontales (*Tabla IV.11*, *Figura IV.5*, *Figura IV.6.d.-f.* y *Figura IV.9.d.-f.*).

2.3.1. Conexiones temporales contralaterales

En un número reducido de pacientes se vieron consistentemente respuestas en el hemisferio contralateral al estimular las regiones temporales. Al estimular la corteza lateral temporal se produjeron respuestas en el entorrinal contralateral y en la corteza lateral temporal en el 9% de los hemisferios (N = 43 y N = 57 respectivamente). Se observaron también conexiones entre ambas cortezas entorrinales del 9% (N = 46) (ver *Figura IV.10*). El índice de conexión entre ambas cortezas mediales temporales fue del 4% (N = 55) y del medial temporal con la corteza entorrinal contralateral del 3% (N = 39).

Analizado en conjunto, se observa un muy bajo índice de conexión, siendo las estructuras mediales temporales las que menor índice de divergencia tienen (2%, N = 147), seguidas del entorrinal (3%, N = 133) y por último la corteza lateral temporal (6%, N = 152). La estructura que menor índice de convergencia tiene sería el medial temporal (1%, N = 150), seguido del lateral temporal (3%, N = 154) y por último, la corteza entorrinal recibiría un 7% (N = 128).

Tabla IV.11 Índice de conexión contralateral en las cortezas temporal y frontal: número de hemisferios con respuesta y porcentaje. Ind. conver = índice de convergencia; Ind. diver. = índice de divergencia. Las demás abreviaturas son las mismas que aparecen en la Tabla IV.8. En aquellos grupos con N<5, no se muestra el porcentaje ya que podría no ser representativo de la población general debido al número reducido de pacientes estudiados en ese grupo. Las conexiones que se ven en más del 45% de los hemisferios estimulados se presentan en negrita para mayor claridad.

		Registro															
		Lóbulo temporal								Lóbulo frontal							
		MT		Ent		LT		Ind. diver.		MF		LF		OF		Ind. diver.	
		n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%
Estimulación	MT	2/55	4	1/39	3	0/53	0	3/147	2	0/10	0	0/11	0	0/6	0	0/27	0
	Ent	0/43	0	4/46	9	0/44	0	4/133	3	0/1		0/7	0	1/1		1/9	11
	LT	0/52	0	4/43	9	5/57	9	9/152	6	2/7	29	3/12	25	0/2		5/21	24
	Ind. conver	2/150	1	9/128	7	5/154	3			2/18	11	3/30	10	1/9	11		
	MF	0/12	0	0/2		1/10	10	1/24	4	14/23	61	5/17	29	4/7	57	23/47	49
	LF	0/14	0	0/6	0	1/13	8	1/33	3	1/14	7	8/17	47	0/2		9/33	27
	OF	1/7	14	1/1		0/3		2/11	18	2/5	40	0/3		4/6	67	6/14	43
	Ind. conver	1/43	2	1/9	11	2/26	8			17/42	40	13/37	35	8/15	53		

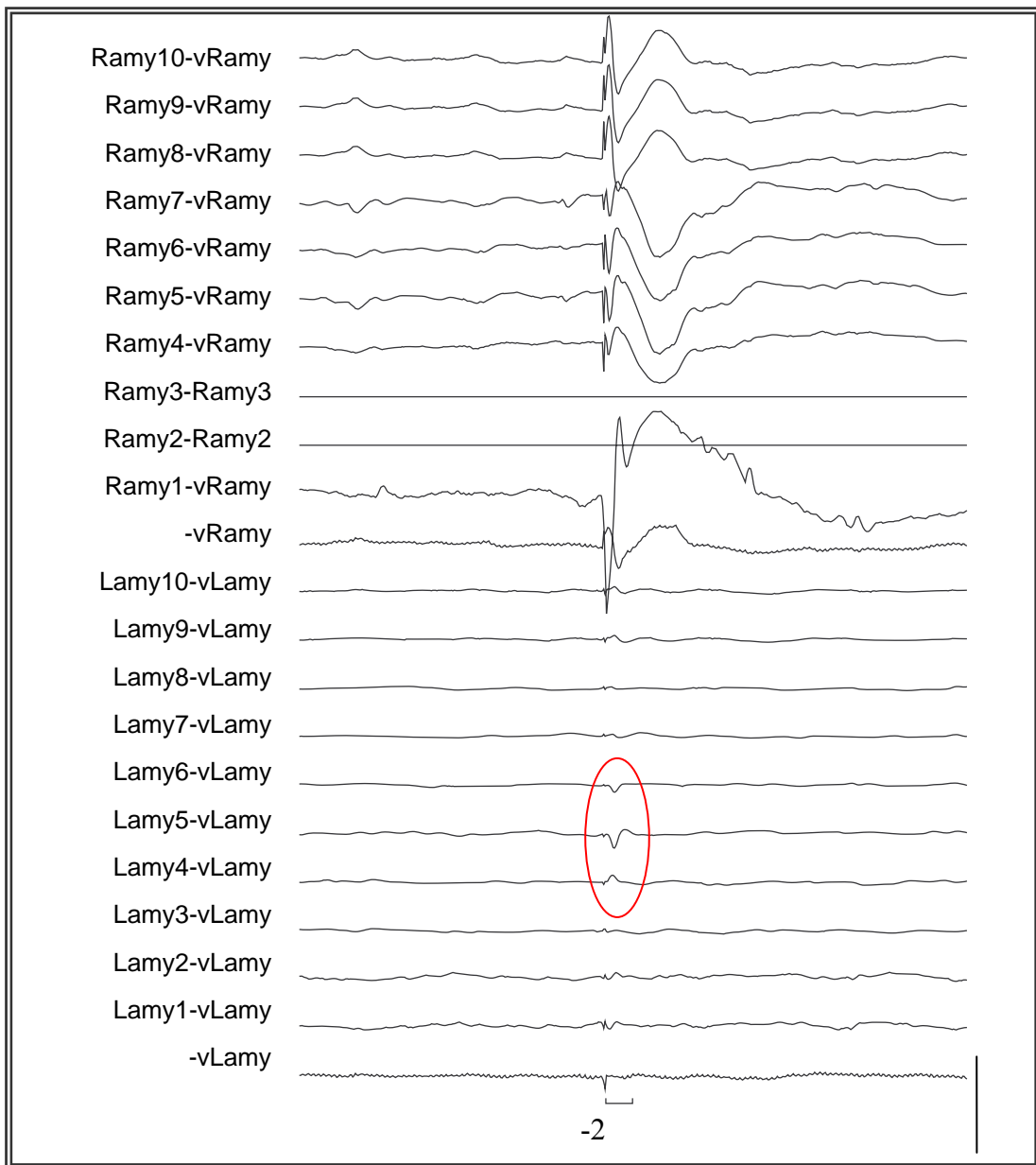


Figura IV.10 Conexiones temporales contralaterales evocadas por la estimulación con pulsos únicos. Este paciente tenía implantados bilateralmente electrodos profundos en las estructuras mediales temporales. Las conexiones funcionales entre ambos lóbulos temporales se ven al estimular los contactos 2 y 3 del electrodo situado en la amígdala derecha (Ramy2-3, líneas horizontales planas), que produce una respuesta en el hemisferio izquierdo entre los contactos 4 a 6 del electrodo situado en la amígdala (marcado con el círculo). En cada electrodo profundo, el contacto 1 es el contacto más distal al trepano de inserción del electrodo. Ramy = electrodo en amígdala derecha; Lamy = electrodo en amígdala izquierda; -v = promediado de ese electrodo. Sólo están marcadas algunas conexiones.

2.3.2. Conexiones frontales contralaterales

Aunque el número de pacientes con electrodos situados en el lóbulo frontal fue menor, los índices de conexión fueron mucho mayores que para los lóbulos temporales. El índice de conexión del medial frontal al medial frontal contralateral fue del 61% (N = 23) (ver *Figura IV.11*), al orbital frontal del 57% (N = 7) y al lateral frontal del 29% (N = 17). Al estimular las estructuras orbitales frontales se produjeron respuestas en el orbital frontal contralateral en el 67% (N = 6), y en el medial frontal en el 40% (N = 5). La estimulación del lateral frontal es la que produjo un menor índice de conexión, con un 47% al lateral frontal (N = 17) y un 7% al medial frontal (N = 14).

En conjunto, los datos indican que la corteza que proyecta con mayor índice de convergencia corresponde a la orbital frontal (53%, N = 15) y con menor índice de divergencia al lateral frontal (35%, N = 37), mientras que la corteza con mayor índice de divergencia corresponde al medial frontal (49%, N = 47) y con menor al lateral frontal (27%, N = 33).

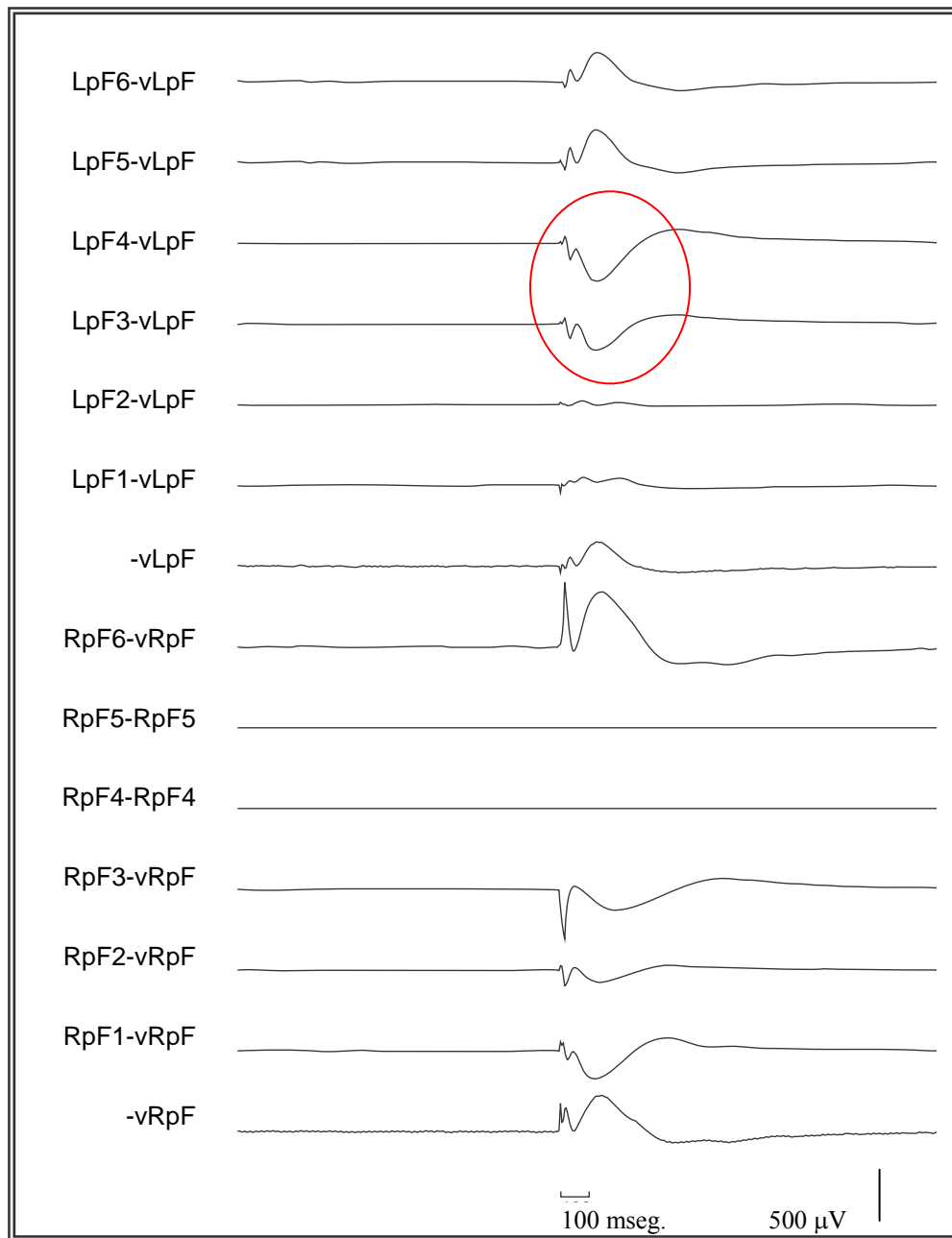


Figura IV.11 Conexiones frontales contralaterales evocadas por la estimulación con pulsos únicos. Este paciente tenía implantados bilateralmente electrodos profundos en estructuras frontales. Las conexiones funcionales entre ambos lóbulos frontales se ven al estimular los contactos 4 y 5 del electrodo frontal posterior derecho (RpF4-5, líneas horizontales planas), que produce una respuesta en el hemisferio izquierdo entre los contactos 3 y 4 del electrodo situado en el frontal posterior (marcado con el círculo). En cada electrodo profundo, el contacto 1 es el contacto más distal al trepano de inserción del electrodo. LpF = electrodo frontal posterior izquierdo; RpF = electrodo frontal posterior derecho; -v = promediado de ese electrodo. Sólo están marcadas algunas conexiones.

2.3.3. Conexiones temporo-frontales contralaterales

La estimulación del lóbulo temporal produjo raramente respuestas en el lóbulo frontal contralateral. No encontramos en ningún caso conexión al estimular el medial temporal y registrar en el lóbulo frontal contralateral (N = 27). La corteza lateral temporal proyecta sobre la corteza medial frontal contralateral en el 29% (N = 7) y sobre la corteza lateral frontal en el 25% (N = 12).

En conjunto, es de reseñar la ausencia de proyecciones desde la corteza medial temporal al lóbulo frontal contralateral (índice de divergencia = 0). Los índices de convergencia de las estructuras frontales, son muy similares: medial frontal (11%, N = 18); lateral frontal (10%, N = 30) y orbital frontal (11%, N = 9).

2.3.4. Conexiones fronto-temporales contralaterales

Igualmente escasas a las conexiones interlobares temporo-frontales contralaterales fueron las conexiones interlobares fronto-temporales contralaterales. En 4 casos aislados se produjeron conexiones: al estimular el medial frontal se produjo respuesta en el lateral temporal contralateral (N = 10), al estimular el lateral frontal se produjo respuesta en el lateral temporal contralateral (N = 13) y al estimular el orbital frontal se produjo respuesta en el medial temporal contralateral (N = 7), y en la corteza entorrinal contralateral (N = 1).

El mayor índice de divergencia lo tiene el orbital frontal (18%, N = 11), siendo medial y lateral frontal muy semejantes (4 y 3% respectivamente). El mayor índice de convergencia lo presenta el entorrinal (11%, N = 9) y el menor el medial temporal (2%, N = 43).

3. Estudio de la memoria asociada a la estimulación eléctrica MT

La existencia de una red de áreas temporales y frontales interconectadas, apoyaría los resultados de los estudios de neuroimagen, según los cuales, la memoria episódica reciente depende no sólo de las estructuras mediales temporales, sino de una amplia red de conexiones (Cabeza & Nyberg, 2000; Nyberg *et al.*, 2000; Takashima *et al.*, 2005). Por otra parte, los estudios de lesiones han mostrado que lesiones restringidas a las estructuras mediales temporales unilaterales son suficientes para producir déficits de memoria episódica reciente, y la lesión bilateral produce una amnesia retrograda y anterógrada que afecta a todos los tipos de memoria declarativa (Squire, Stark *et al.*, 2004). También se ha observado en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, que la actividad intercrítica puede afectar la realización de determinados tests de memoria (Aarts *et al.*, 1984; Binnie *et al.*, 1991).

Los pacientes con epilepsia fármaco resistente que se someten a evaluación prequirúrgica con electrodos intracraneales situados bilateralmente en las estructuras mediales temporales, ofrecen una oportunidad única para estudiar la posible interferencia de la memoria mediante la estimulación eléctrica. La utilización de pulsos únicos permite, que en caso de provocar alguna alteración, la recuperación de la función sea prácticamente inmediata, a diferencia de la estimulación mediante trenes de estímulos cuya interpretación fisiológica es mucho más difícil (Halgren *et al.*, 1985).

Hay que tener presente que el número de pruebas que puede realizar cada paciente esta limitado temporalmente por la duración de la evaluación clínica y por la necesidad de

establecer un periodo de descanso entre los test, para garantizar que no se añade un factor de fatiga o pérdida de atención.

En este estudio se ha analizado el efecto de la estimulación eléctrica unilateral o bilateral con pulsos únicos, suministrados durante la realización de un test de memoria de reconocimiento. El test de memoria empleado fue una modificación del utilizado en el protocolo antiguo del test de Wada del hospital King's College.

3.1. Características de la muestra

Se estudiaron prospectivamente 12 pacientes con electrodos intracraneales bilaterales implantados en las estructuras mediales temporales (ver *Tabla IV.12*): seis mujeres y seis varones con edades entre 16 y 57 años (mediana = 33).

Tabla IV.12 Características de la muestra de pacientes sometidos a estimulación eléctrica medial temporal. Las dos primeras y las tres últimas filas son número de pacientes; el resto es el valor de la mediana.

Comienzo crisis	Derecho	Izquierdo	Generalizado	Total
<i>Número pacientes</i>	7	4	1	12
<i>Sexo (mujeres / hombres)</i>	4/3	1/3	1/-	6/6
<i>Edad [mediana (rango)]</i>	33 (16-57)	28 (23-41)	46	33 (16-57)
<i>Cociente Intelectual</i>				
<i>CIT</i>	95	85	102	89
<i>CIV</i>	93	82	99	89
<i>CIM</i>	95	97	104	97
<i>Wada (pasa /falla)</i>	4/0	3/0	-	7/0
<i>Lóbulo epileptógeno (Frontal/ Temporal/ Parietal)</i>	0/6/1	1/3/0	-	1/9/1 (11)
<i>Tipo de electrodos (Subdural/ Profundo)</i>	2/5	3/1	-/1	5/7

Las medianas de las puntuaciones psicométricas de inteligencia fueron CIT=89, CIV=89, CIM=97. En pacientes con foco epiléptico izquierdo las medianas fueron CIT=85, CIV=82, CIM=97 y en pacientes con foco derecho: CIT=95, CIV=93, CIM=95. Las puntuaciones en los tests de inteligencia de los pacientes en función de la lateralidad del foco fueron semejantes ($p>0.05$).

Siete de los doce pacientes fueron sometidos además al test de Wada como parte del protocolo de estudio de su epilepsia. Seis pacientes pasaron el test en ambos hemisferios. Un paciente tuvo sólo un hemisferio anestesiado (inyección hemisferio epileptógeno, evaluación no epileptógeno) y pasó el test en ese hemisferio.

Cuatro pacientes tuvieron el comienzo de las crisis en el hemisferio izquierdo (un paciente en el lóbulo frontal y tres pacientes en el lóbulo temporal), en siete pacientes se confirmó el comienzo de las crisis en el hemisferio derecho (un paciente en el lóbulo parietal y seis en el lóbulo temporal) y el último paciente mostró crisis generalizadas. En uno de los pacientes con crisis izquierdas y en dos con crisis derechas la RM estructural reveló MTS.

En tres de los pacientes con electrodos subdurales comenzaron las crisis en el hemisferio izquierdo y en dos pacientes en el hemisferio derecho. En uno de los pacientes con electrodos profundos comenzaron las crisis en el hemisferio izquierdo, en cinco pacientes en el hemisferio derecho y el último paciente tuvo crisis generalizadas.

3.2. Estimulación eléctrica

En la *Figura IV.12* se muestra un ejemplo del efecto de la estimulación eléctrica unilateral y bilateral, se puede observar como ya hemos descrito en el capítulo de las conexiones, que la respuesta con mayor amplitud se obtiene en los contactos cercanos a los de estimulación.

Obsérvese como en los canales en que se muestra la señal promedio del electrodo correspondiente (-vRaT y -vLaT), se observa el artefacto de estímulo correspondiente y en la estimulación bilateral se puede observar la separación entre los estímulos.

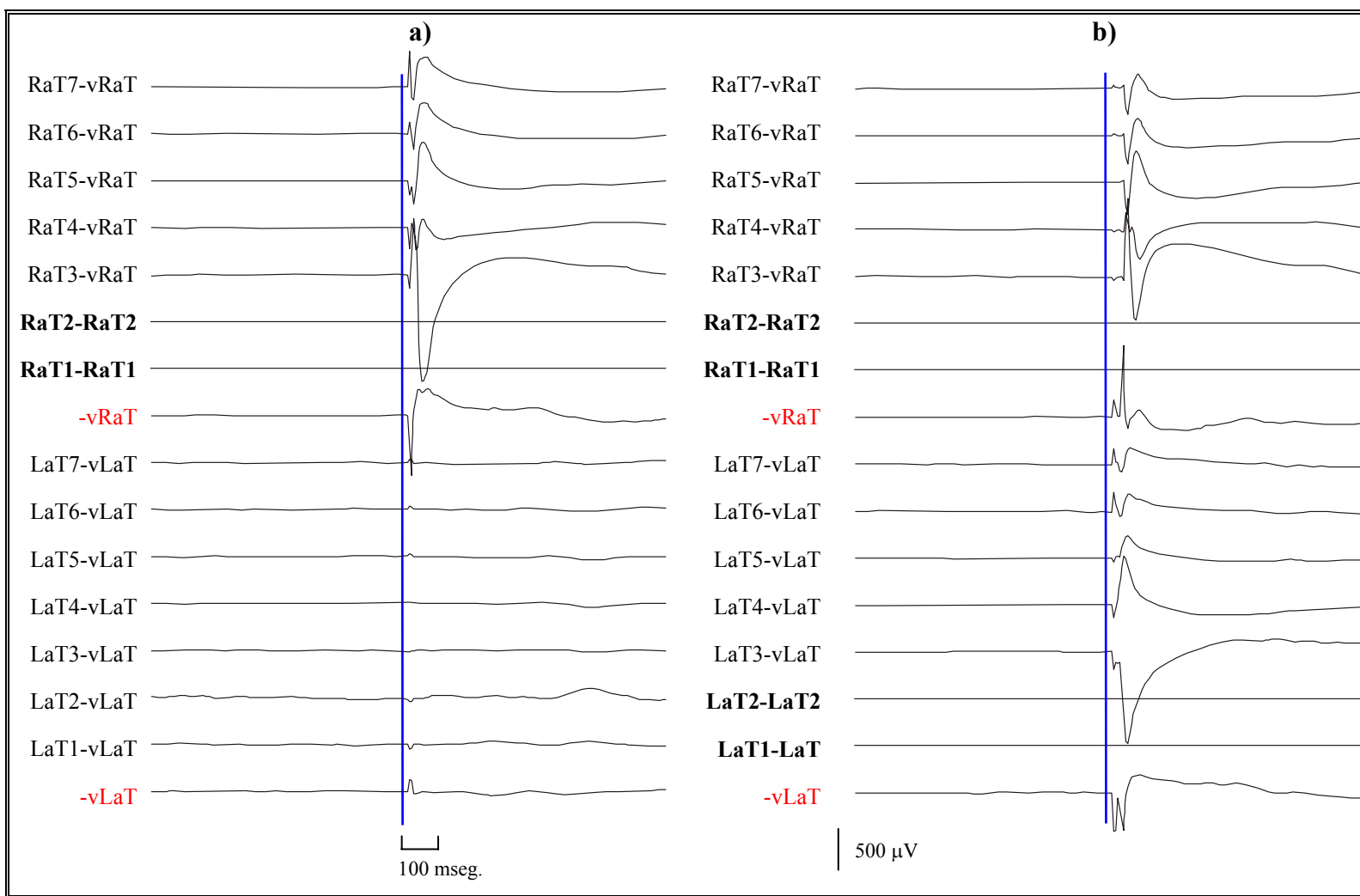


Figura IV.12 EEG durante estimulación unilateral y bilateral. EEG de un paciente durante a) estimulación unilateral MT (RaT1-2, líneas horizontales planas) y b) estimulación bilateral MT (RaT1-2 y LaT1-2, líneas horizontales planas), ambas estimulaciones se encuentran separadas por 10 milisegundos. Ambos EEG son el promediado de 16 estimulaciones (los estímulos asociados a los 16 ítems de la presentación del test de memoria de reconocimiento). La línea vertical azul se ha colocado 10 msec antes de que se produzca la primera estimulación eléctrica MT: en a) estimulación de corteza MT derecha y en b) estimulación MT izquierda, seguida tras 10 msec. por la estimulación MT derecha. Se muestran los datos en montaje referencial al promediado de los contactos del electrodo (en rojo).

3.3. Estimulación unilateral: hemisferio epileptógeno vs. no epileptógeno

Debido a que los pacientes de la muestra padecen epilepsia, es importante descartar que el hemisferio epileptógeno no sea funcional y sólo el hemisferio no epileptógeno tenga la capacidad de realizar correctamente la tarea de memoria de reconocimiento. Para evaluar si la epileptogénesis influyó en los resultados de la estimulación unilateral medial temporal, realizamos un análisis de la varianza de Friedman para muestras relacionadas, entre los grupos control, estimulación del hemisferio epileptógeno y estimulación del hemisferio no epileptógeno. Para este estudio se excluyó el paciente que mostró crisis epilépticas generalizadas.

No encontramos diferencias significativas entre la condición de control y la estimulación del hemisferio epileptógeno y no epileptógeno (*Tabla IV.13 y Figura IV.13*) ($N=11$).

Para evaluar si la lateralidad del foco epileptógeno afecta diferencialmente al reconocimiento de distintas modalidades de material, se analizaron por separado las puntuaciones de cada una de las cuatro modalidades. No se vieron diferencias significativas entre la condición de control, estimulación del hemisferio epileptógeno y estimulación del hemisferio no epileptógeno (*Figura IV.13.b*).

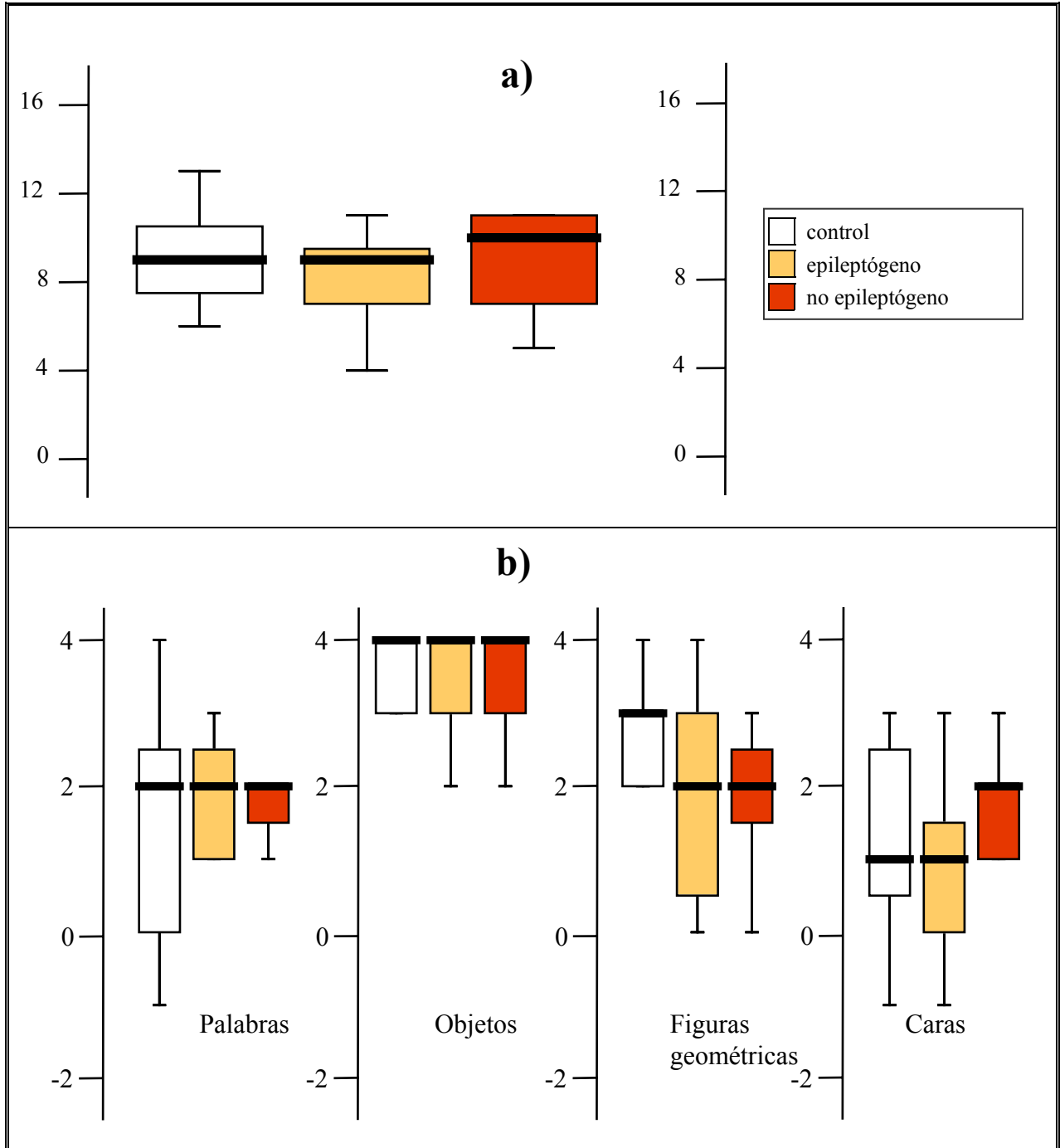


Figura IV.13 Medianas y cuartiles de las puntuaciones obtenidas en el test de memoria de reconocimiento al estimular hemisferio epileptógeno y no epileptógeno. Comparación de las condiciones de no estimulación (blanco) con estimulación del MT epileptogénico (naranja) y no epileptogénico (rojo) (N = 11). a) Puntuaciones totales representadas en el eje vertical (de -16 a 16). b) Distintas modalidades de material con puntuaciones específicas están representados en el eje vertical (de -4 a 4).

Tabla IV.13 Puntuaciones de cada paciente para los tests de control, estimulación del hemisferio epileptógeno y no epileptógeno, para las categorías de palabras (pal), objetos (obj), figuras geométricas (fig) y caras (car), así como para la puntuación total (tot), de los once pacientes con foco epiléptico unilateral. Estim. = estimulación.

Paciente	CONTROL					ESTIMULACIÓN HEMISFERIO									
	Tot	Pal	Obj	Fig	Car	EPILEPTOGENO					NO EPILEPTOGENO				
						Tot	Pal	Obj	Fig	Car	Tot	Pal	Obj	Fig	Car
1	8	2	4	3	-1	8	3	2	2	1	11	2	4	1	4
2	11	3	4	3	1	9	1	4	3	1	10	1	4	3	2
3	2	-1	3	0	0	8	1	4	3	0	6	1	3	1	1
4	8	-1	3	3	3	9	2	3	2	2	5	0	3	3	-1
5	13	3	4	4	2	10	1	4	2	3	11	4	4	2	1
6	12	4	3	2	3	10	3	3	3	1	11	4	4	2	1
7	6	0	3	3	0	6	2	4	0	0	7	2	1	2	2
8	9	1	4	3	1	9	2	4	4	-1	11	2	4	3	2
9	9	2	4	0	3	11	3	4	1	3	8	2	3	0	3
10															
11	7	0	3	3	1	4	1	2	0	1	7	2	2	2	1
12	10	2	4	2	2	6	2	4	0	0	10	2	4	2	2
Mediana	9	2	4	3	1	9	2	4	2	1	9	2	2	4	2

Dado que no encontramos diferencias en cuanto a la lateralidad del foco, se consideraron para el resto de los estudios, los resultados obtenidos sin diferenciar en función de la epileptogénesis.

3.4. Estimulación unilateral: hemisferio derecho vs. izquierdo

Se considera que las estructuras mediales temporales izquierdas están involucradas en el procesamiento de la información verbal y las estructuras mediales temporales derechas en el procesamiento de la información no verbal (Golby *et al.*, 2001). Para evaluar si la lateralidad de la estimulación influye en los resultados, realizamos un análisis de la varianza de Friedman para muestras relacionadas, entre las puntuaciones obtenidas por los pacientes en

las condiciones de control, estimulación medial temporal derecha y estimulación medial temporal izquierda.

En esta ocasión se dispone de los datos de 12 pacientes, ya que se han incluido los datos del paciente con epilepsia generalizada.

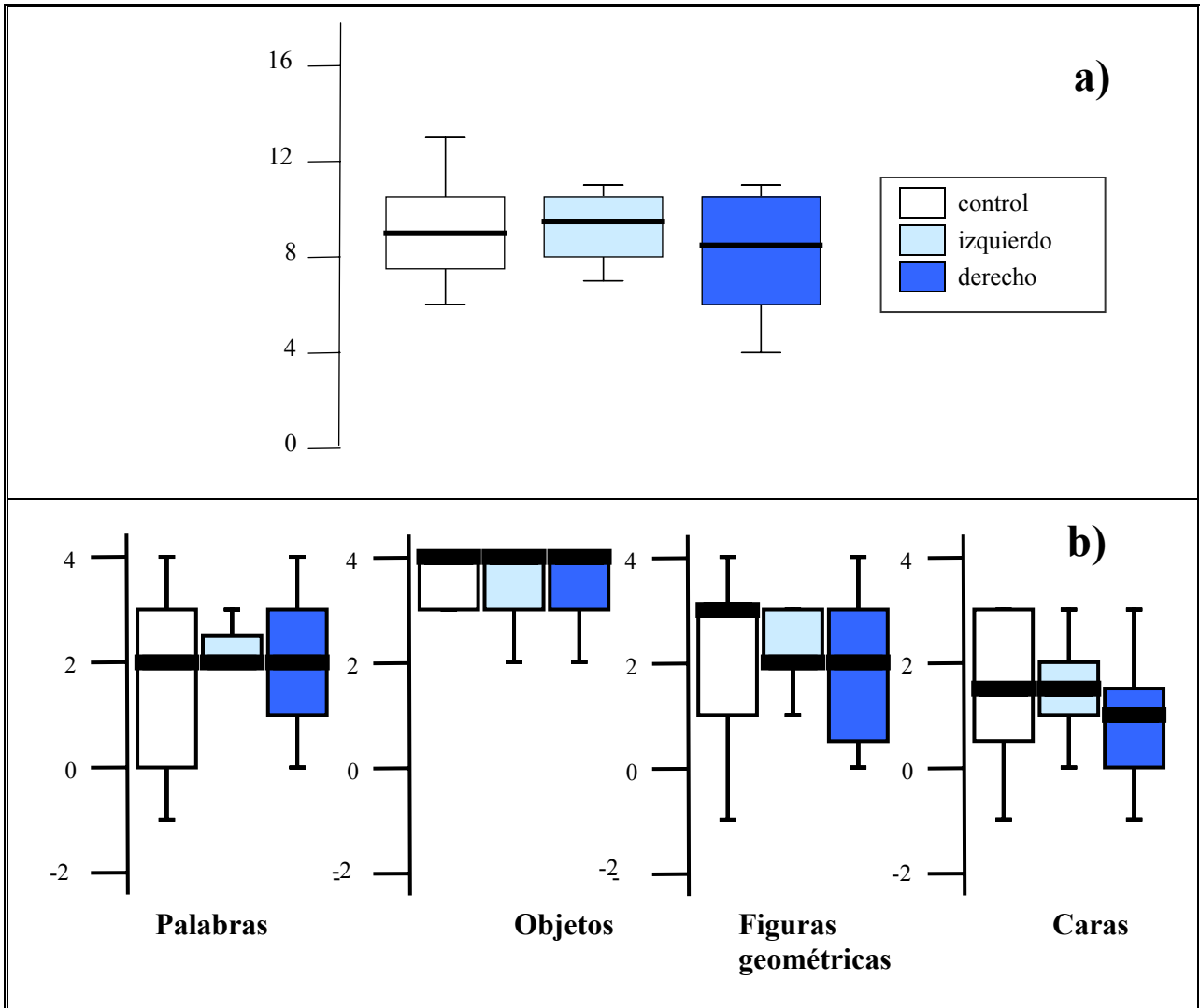


Figura IV.14 Medianas y cuartiles de las puntuaciones obtenidas en el test de memoria de reconocimiento. Comparación de las condiciones de no estimulación (blanco) con estimulación de MT izquierdo (azul claro) y derecho (azul oscuro) (N = 12). **a)** Puntuaciones totales representadas en el eje vertical (de -16 a 16). **b)** Distintas modalidades de material con puntuaciones específicas están representados en el eje vertical (de -4 a 4).

No encontramos diferencias significativas entre la condición de control y la estimulación medial temporal izquierda y derecha (*Tabla IV.14* y *Figura IV.14*) ($N = 12$), ni en la puntuación global del test, ni en el análisis por categorías.

Tabla IV.14 Puntuaciones de cada paciente para los tests de control, estimulación de las estructuras MT izquierdas y MT derechas, para las categorías de palabras (pal), objetos (obj), figuras geométricas (fig), caras (car) y total (tot), de los doce pacientes sometidos a estimulación unilateral de las MT.

Paciente	CONTROL					ESTIMULACIÓN MEDIAL TEMPORAL									
	Tot	Pal	Obj	Fig	Car	IZQUIERDO					DERECHO				
						Tot	Pal	Obj	Fig	Car	Tot	Pal	Obj	Fig	Car
1	8	2	4	3	-1	11	2	4	1	4	8	3	2	2	1
2	11	3	4	3	1	9	1	4	3	1	10	1	4	3	2
3	2	-1	3	0	0	8	1	4	3	0	6	1	3	1	1
4	8	-1	3	3	3	9	2	3	2	2	5	0	3	3	-1
5	13	3	4	4	2	11	4	4	2	1	10	1	4	2	3
6	12	4	3	2	3	10	3	3	3	1	11	4	4	2	1
7	6	0	3	3	0	7	2	1	2	2	6	2	4	0	0
8	9	1	4	3	1	11	2	4	3	2	9	2	4	4	-1
9	9	2	4	0	3	8	2	3	0	3	11	3	4	1	3
10	10	4	4	-1	3	10	3	4	2	1	11	3	4	3	1
11	7	0	3	3	1	7	2	2	2	1	4	1	2	0	1
12	10	2	4	2	2	10	2	4	2	2	6	2	4	0	0
Mediana	9	2	4	3	1,5	9,5	2	4	2	1,5	8,5	2	4	2	1

En conclusión, los resultados obtenidos muestran que la memoria de reconocimiento no se afectó por la estimulación unilateral con pulsos únicos de las estructuras mediales temporales. El número reducido de pacientes probablemente no sea la causa por la que no se encuentran diferencias significativas, ya que los resultados obtenidos en los distintos grupos son muy similares.

El hecho de que no hayamos encontrado alteraciones de la memoria de reconocimiento con técnicas de estimulación unilateral, podría deberse o bien a que el estímulo empleado no produce ningún tipo de alteración en la memoria (pulsos únicos de 1 mseg de duración), o

bien a que es suficiente cada uno de los hemisferios por separado para mantener una capacidad de memoria conservada.

3.5. Estimulación bilateral

Para comprobar si nuestro estímulo es capaz de alterar la memoria de reconocimiento, nos planteamos estudiar el efecto de la estimulación bilateral de las estructuras mediales temporales.

La *Tabla IV.15* y la *Figura IV.15* muestran las puntuaciones en los test de memoria de reconocimiento en las condiciones de control y estimulación bilateral medial temporal ($N=6$). La estimulación bilateral de las estructuras mediales temporales se asocia con más fallos (mediana = 6,5) que la tarea de control (mediana = 11) (Wilcoxon para muestras relacionadas $Z = -2.207, p < 0,05$).

Tabla IV.15 Puntuaciones de cada paciente para los tests de control y estimulación bilateral MT, para las categorías de palabras (pal), objetos (obj), figuras geométricas (fig), caras (car) y total (tot), de los seis pacientes sometidos a estimulación bilateral de las MT.

Paciente	CONTROL					ESTIMULACIÓN MT BILATERAL				
	Tot	Pal	Obj	Fig	Car	Tot	Pal	Obj	Fig	Car
5	13	3	4	4	2	2	1	3	0	-2
6	12	4	3	2	3	8	2	4	2	0
8	9	1	4	3	1	3	0	3	1	-1
9	14	4	4	4	2	7	3	3	1	0
10	10	4	4	-1	3	6	1	4	1	0
12	10	2	4	2	2	7	1	2	1	3
Mediana	11	3,5	4	2,5	2	6,5	1	3	1	0

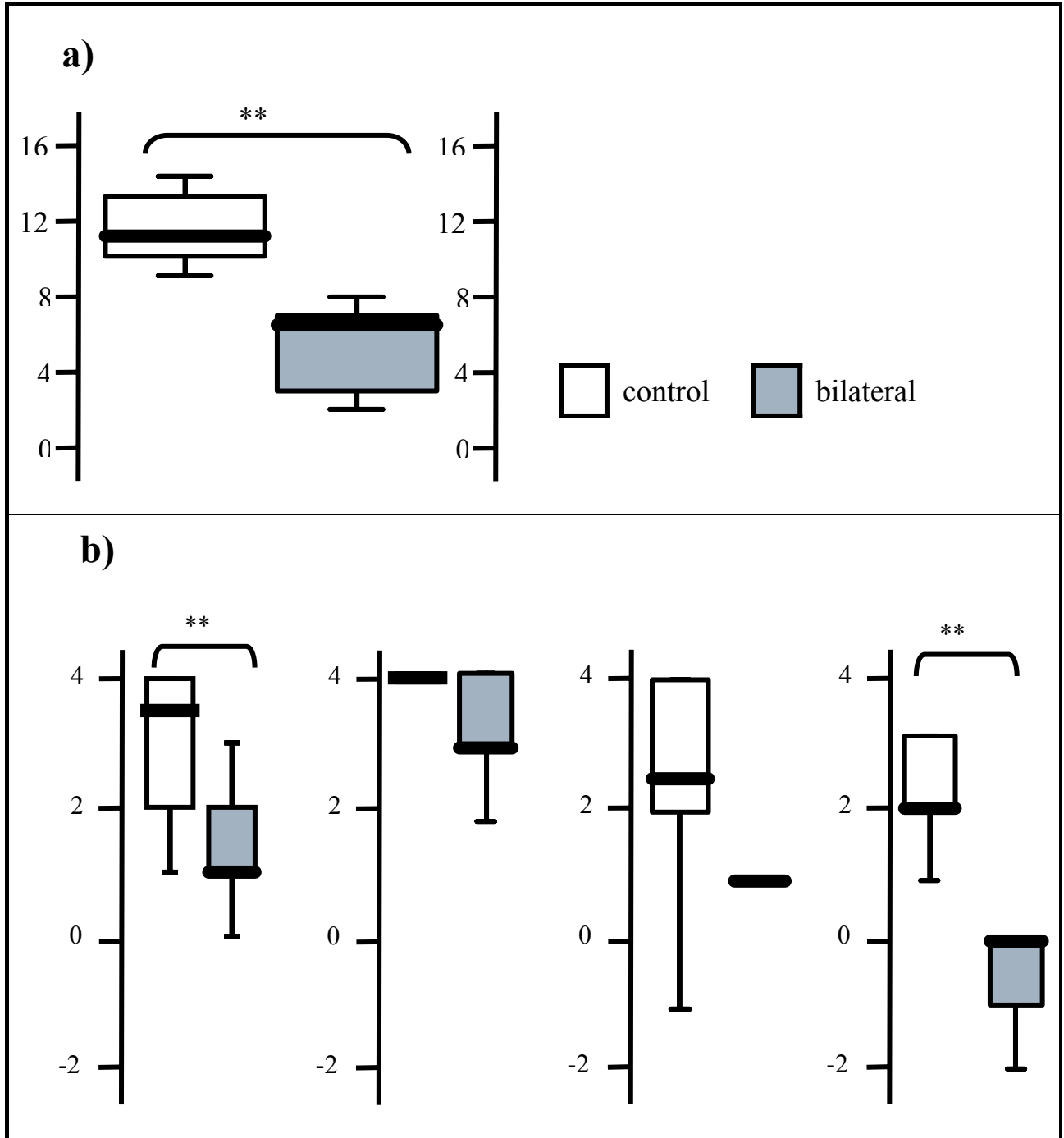


Figura IV.15 Medianas y cuartiles de las puntuaciones obtenidas en el test de memoria de reconocimiento. Comparación de la condición de control (blanco) con la estimulación bilateral medial temporal (gris) (N = 6). a) Puntuaciones totales representadas en el eje vertical (de -16 a 16). b) Distintas modalidades de material con puntuaciones específicas están representados en el eje vertical (-4 a 4). ** $p < 0,05$.

Con el fin de comprobar si todas las modalidades de material se afectan de igual manera tras la estimulación medial temporal, analizamos cada modalidad de material por

separado (*Figura IV.15.b*). Los pacientes cometieron más errores con la estimulación bilateral que sin estimulación (control). No obstante, sólo las puntuaciones para las palabras (Wilcoxon $Z = -2.220$ $p < 0,05$) y caras (Wilcoxon $Z = -2.003$ $p < 0,05$) estuvieron significativamente deterioradas como resultado de la estimulación bilateral cuando fueron comparadas con la condición control. La estimulación bilateral no produjo déficits significativos en el recuerdo de las figuras geométricas ni de los objetos. La falta de diferencias en las modalidades de figuras geométricas y objetos con la estimulación bilateral, podría deberse al tamaño reducido de la muestra (6 pacientes), ya que las medianas de las puntuaciones fueron menores para la estimulación bilateral que para la condición de control en todas las modalidades de material.

En conjunto, los resultados muestran que la estimulación eléctrica con pulsos únicos es capaz de producir un déficit de la memoria de reconocimiento, este déficit sólo se produce en caso de estimulación medial temporal bilateral. La estimulación unilateral tanto en relación con el foco epileptógeno como con la dominancia verbal, no muestra, sin embargo, efectos apreciables en la memoria de reconocimiento.

V. Discusión

La memoria declarativa se ha estudiado en modelos animales y en humanos. Los modelos experimentales en animales presentan como ventaja el poder diseñar experimentos más controlados en cuanto al tipo de lesión y el lugar de registro seleccionado, sin embargo, presentan como inconveniente la dificultad de interpretar los resultados y de extrapolarlos al humano, además de tener que educar al animal previamente para poder medir posteriormente los déficits.

Por otra parte, los estudios en humanos presentan la ventaja de poder estudiar la memoria de forma directa, pero a cambio el diseño experimental viene determinado por las necesidades quirúrgicas del paciente.

Los tests neuropsicológicos empleados en los estudios presentados, evalúan funciones cognitivas primarias (inteligencia y memoria). Se ha demostrado en diversos estudios que el subtest de memoria lógica de la escala de memoria Wechsler, empleado en el estudio de los efectos cognitivos asociados a LT o a AH, es sensible a los efectos de las lesiones del lóbulo temporal (Goldstein & Polkey, 1993; Graydon *et al.*, 2001; Phillips & McGlone, 1995; Smith, 1989), y a la extensión de la resección (Wyler *et al.*, 1995). Aunque algunos autores han descrito que este test no es capaz de detectar diferencias en cuanto a la extensión de la resección del lóbulo temporal (Milner, 1967; Ojemann & Dodrill, 1985)

Es importante reseñar que en la muestra que hemos estudiado (pacientes operados con resecciones del lóbulo temporal entre los años 1987 y 1999 en el hospital King's College) no se produjo en ningún caso amnesia postquirúrgica, independientemente de que los pacientes fueran sometidos a LT o a AH, o de que los pacientes pasaran o fallaran el test de Wada, lo que indica que el criterio de selección quirúrgica para esta muestra, fue el adecuado.

La aparición de déficits de memoria asociados a las resecciones temporales, son un fenómeno conocido desde que en el año 1953, con el propósito de aliviar una epilepsia fármaco resistente, el neurocirujano Scoville realizó una resección bilateral de las estructuras temporales mediales, incluyendo los hipocampos en el paciente HM (Milner, 1972; Scoville & Milner, 1957). A consecuencia de esta intervención se produjo en este paciente un déficit selectivo de memoria. El estudio del paciente HM y de otros pacientes con lesiones en la corteza medial temporal, han permitido delimitar este déficit de memoria, conocido como *síndrome amnésico*, y definirlo como un deterioro selectivo y severo de ciertas formas de memoria, caracterizado por: a) la pérdida de memoria declarativa adquirida previamente al accidente que causó la amnesia; b) el déficit de codificación de información nueva desde que el paciente sufre de amnesia y c) el mantenimiento de la memoria no declarativa, como: la memoria a corto plazo y otras capacidades intelectuales (percepción, lenguaje, pensamiento) (Squire *et al.*, 1988; Stefanacci *et al.*, 2000; Zola-Morgan *et al.*, 1986; Zola-Morgan *et al.*, 1982). El estudio de pacientes con lesiones del lóbulo temporal ha mostrado la importancia que tienen las estructuras mediales temporales en la función de memoria, al menos en el ser humano, para los procesos de memoria declarativa a largo plazo.

No obstante, no todos los estudios concuerdan en la relación entre hipocampo y memoria declarativa. Mumby ha descrito que en ratas, tras lesionar bilateralmente el hipocampo, no se producen déficits de memoria de reconocimiento (Mumby, 2001), y Murray *et al.*, han descrito que en monos el hipocampo no es tan importante para la codificación de la información como las cortezas entorrinal y perirrinal (Murray & Mishkin, 1998). Una gran cantidad de evidencia recogida en dos revisiones del estudio de lesiones en humanos, sugiere que el hipocampo no es el único área que juega un papel crítico en la formación de nuevas memorias declarativas (Eichenbaum, 2001; Squire, Stark *et al.*, 2004).

La investigación de la base anatómica de la memoria a través de técnicas de activación, como las técnicas de neuroimagen, produce resultados a veces con un mayor o menor número de áreas participando en las tareas de memoria, Stark *et al.*, (Stark & Okado, 2003) mostraron con RMf que tanto la codificación (intencional y/o incidental) como la recuperación (incluso en la forma de memoria de reconocimiento) produce cambios en áreas de la corteza medial temporal, mientras que otros autores (Cabeza & Nyberg, 2000; Lepage *et al.*, 2000; Nyberg *et al.*, 2000) han mostrado la existencia de redes de áreas corticales, que incluyen las áreas mediales temporales y otras estructuras, que registran cambios durante tareas de codificación y recuperación de las informaciones declarativas. Esto puede ser debido en parte a que las técnicas de neuroimagen requieren un tiempo de registro alto en el que se pueden producir múltiples interacciones neuronales, aun cuando no todas las áreas activadas puedan estar relacionadas causalmente con el fenómeno estudiado.

El estudio de la función de memoria por medio de técnicas de inactivación se ha empleado para confirmar los resultados obtenidos con las otras técnicas (Coleshill *et al.*, 2004; Halgren & Wilson, 1985; Loring *et al.*, 1990), ya que permite establecer una relación causal (no sólo correlacional) sobre si la actividad neuronal es necesaria para el proceso cognitivo en examen, y también porque mejora la resolución temporal en el rango de milisegundos, frente a las técnicas de imagen que precisan un tiempo generalmente mayor al del propio proceso fisiológico. Si bien la mayoría de los autores utilizan como método de supresión la estimulación mediante trenes de 1 segundo de duración, nuestro estudio ha intentado probar si la estimulación con pulsos únicos de 1 milisegundo también puede ser capaz de bloquear la función de memoria, de forma similar a como lo harían las descargas intercríticas en pacientes con epilepsia focal del lóbulo temporal (Aarts *et al.*, 1984; Binnie *et al.*, 1991).

En la presente tesis, hemos analizado en detalle los déficits de memoria que resultan de la supresión permanente (cirugía del lóbulo temporal) o temporal (estimulación eléctrica) de la función del lóbulo temporal en pacientes con epilepsia fármaco resistente y las posibles conexiones entre diversas áreas cerebrales que pueden intervenir en el proceso.

1. Estudio de los efectos cognitivos asociados a LT o a AH

En el estudio de los efectos neuropsicológicos asociados a la resección unilateral del lóbulo temporal, por medio de la comparación de los efectos neuropsicológicos producidos por dos tipos de resecciones estándar del lóbulo temporal (LT y AH), sólo encontramos diferencias en los déficits neuropsicológicos asociados a lobectomía temporal (LT) ó a amígdalo-hipocampectomía (AH), en los subgrupos que pasaron o fallaron el test de Wada.

Debido a la necesidad de identificar a aquellos pacientes a los que se les ofrece la posibilidad de someterse a lobectomía temporal, que poseen cierto riesgo de desarrollar amnesia, Milner introdujo el test de Wada (Wada, 1949; Wada & Rasmussen, 1960) en 1962 en la evaluación prequirúrgica de la epilepsia, convirtiéndose este método en la técnica empleada para evaluar la reserva funcional del hipocampo contralateral al propuesto para resección (Milner *et al.*, 1962). Los resultados de nuestro estudio apoyan la utilización del test de Wada como predictor de déficits mayores de memoria, ya que aquellos pacientes que habían fallado el test de Wada y se sometieron a la resección más completa, obtuvieron peores puntuaciones neuropsicológicas postoperatorias que los demás pacientes.

Sin embargo, no encontramos diferencias en las puntuaciones neuropsicológicas prequirúrgicas o en las de cambio en el conjunto de los pacientes que fueron sometidos a LT o a AH. Esta ausencia de diferencias concuerda con los resultados de Jones-Gotman *et al.*, (Jones-Gotman *et al.*, 1997), quienes mostraron que las puntuaciones posquirúrgicas en pruebas de memoria verbal y no verbal de pacientes sometidos a neocorticectomía, LT o AH fueron similares. De igual forma, Wolf *et al.*, (Wolf *et al.*, 1993) describieron la ausencia de diferencias en las puntuaciones posquirúrgicas en pruebas de memoria de pacientes sometidos a resecciones del lóbulo temporal izquierdo más o menos extensas. Ésta ausencia de diferencias en los efectos sobre la función de memoria de LT y AH, es parcialmente esperable, ya que se emplea el test de Wada preoperatoriamente para ajustar la operación con el fin de minimizar los déficits neuropsicológicos asociados a las resecciones del lóbulo temporal.

En la serie estudiada por nosotros de 106 pacientes, se han incluido, los 46 pacientes del hospital King's College que fueron analizados y publicados previamente por Goldstein *et al.*, (Goldstein & Polkey, 1993) con resultados parecidos. Además, nuestra serie incluye a doce pacientes que se sometieron a LT a pesar de haber fallado el test de Wada. Estos pacientes son particularmente interesantes ya que tienen mayor riesgo de padecer déficits de memoria posquirúrgicos debido a que tienen una capacidad de memoria disminuida en el hemisferio no operado y son sometidos a una resección más extensa del lóbulo temporal. Curiosamente, ninguno de ellos sufrió amnesia.

Aunque no encontramos diferencias en los déficits cognitivos, en el grupo total, asociados a LT o a AH, los pacientes que se sometieron a LT habiendo fallado el test de Wada mostraron déficits significativos de memoria frente a aquellos que pasaron el Wada, o

que aquellos que se sometieron a AH. Los pacientes que se sometieron a LT a pesar de haber fallado el test de Wada (N = 7 LT izquierda; N = 5 LT derecha) no padecieron amnesia, pero padecieron mayores déficits de memoria no verbal posquirúrgicos que aquellos que habían pasado el test de Wada. Al comparar pacientes que fallaron el test de Wada y se sometieron a LT ó a AH no encontramos diferencias significativas, pero si una fuerte tendencia a diferencia en las puntuaciones de cambio de memoria verbal. El deterioro de la memoria verbal postoperatoria en pacientes sometidos a LT que fallaron el test de Wada se confirmó por la presencia de correlación entre la puntuación en el Wada contralateral y las puntuaciones de cambio de la memoria verbal que fue significativa. Este deterioro postoperatorio no se observó en los pacientes sometidos a AH y que fallaron el test de Wada. La correlación indica que aquellos pacientes que muestran las puntuaciones más bajas en el Wada contralateral son los que en la evaluación postoperatoria (tras LT) padecen mayores déficits verbales, correlación que no existía para las puntuaciones neuropsicológicas preoperatorias. El coeficiente de correlación es mucho mayor para los 12 pacientes que fallaron el Wada y se sometieron a LT que para toda la serie o que para aquellos pacientes que se sometieron a AH. Por tanto, la puntuación en el Wada contralateral es un buen predictor de déficits cognitivos en pacientes que fallan el test de Wada y se someten a LT, y no en los demás pacientes, ya que los demás pacientes no deberían sufrir déficits cognitivos posquirúrgicos significativos. Este resultado se ajusta a lo esperable, sin embargo, es sorprendente que sólo se encuentren déficits relativamente pequeños en los pacientes sometidos a LT que fallaron el test de Wada.

Este resultado debe ser interpretado con cautela ya que el número de pacientes que fallaron el test de Wada en nuestra serie es pequeño y los pacientes que se sometieron a LT a pesar de haber fallado el Wada forman una muestra altamente seleccionada por el equipo neuroquirúrgico en función de la valoración global de las distintas pruebas realizadas al

paciente y no sólo por la neuropsicología. Los déficits podrían ser significativamente mayores en la población general de pacientes que fallan el test de Wada.

La ausencia de grandes diferencias en las puntuaciones neuropsicológicas entre pacientes que fallaron el test de Wada y se sometieron a LT o a AH podría deberse en parte a los efectos de la lateralización del comienzo de las crisis y/o de la dominancia verbal con respecto al lado reseado. Desafortunadamente, nuestra muestra es demasiado pequeña para permitir investigar estas hipótesis adecuadamente.

Los pacientes que se sometieron a AH y fallaron el test de Wada mostraron una significativa mejoría posquirúrgica en la prueba de memoria verbal de la Escala para Memoria revisada de Wechsler, mientras que los pacientes que se sometieron a AH y pasaron el test de Wada mostraron déficits en la misma escala. El peor resultado comparativo en memoria en pacientes sometidos a AH que pasaron el test de Wada podría explicarse, al menos parcialmente, por el hecho de que estos pacientes tenían un mejor funcionamiento prequirúrgico, y por tanto tenían más que perder (Hermann *et al.*, 1995), y el hecho de que mejorasen los pacientes que fallaron el test de Wada y se sometieron a AH, podría indicar que es un colectivo con un alto deterioro debido a la presencia de las crisis, que mejora sustancialmente al suprimirse tanto la actividad crítica como la intercrítica (Aarts *et al.*, 1984; Binnie *et al.*, 1991).

Puede parecer sorprendente que la AH sea la operación indicada para pacientes que fallan el test de Wada, ya que se ha descrito repetidamente el importante papel del hipocampo en la memoria. Hay que tener en cuenta que los pacientes acuden por su problema epiléptico y lo que se intenta es resolver la presencia de crisis con el mínimo deterioro cognitivo, además en los pacientes pertenecientes a nuestro estudio, sería esperable que el hipocampo reseado

en los pacientes sometidos a AH fuera en gran parte no funcional ya que un criterio de inclusión para someterse a AH es la evidencia de hipocampo epileptógeno. De forma que sería esperable que en aquellos pacientes sometidos a AH y que habían fallado el test de Wada, fuera la corteza temporal ipsilateral extra-hipocampal la que hubiera tomado al menos parcialmente la función de memoria y que explicase porqué los pacientes mejoran tras la operación.

Una tercera consideración que habría que tener en cuenta para explicar la ausencia de déficits postoperatorios en pacientes sometidos a AH que habían fallado el test de Wada podría ser que el hipocampo no se encuentra irrigado por la arteria carótida interna (Jack *et al.*, 1988) y por tanto, la valoración del efecto de supresión mediante el test de Wada se deba en mayor parte a la anestesia de la corteza lateral. Sin embargo, Gotman *et al.*, encontraron que el EEG registrado en el área hipocampal posterior, tras la inyección intracarotidea de amobarbital se enlentece, lo que implica un efecto funcional en el hipocampo durante el test de Wada (Gotman *et al.*, 1992).

El hecho de que aquellos pacientes que fallaron el test de Wada y se sometieron a LT tuvieran más déficits de memoria verbal que aquellos pacientes que fallaron el test de Wada y se sometieron a AH o que aquellos que pasaron el test de Wada y se sometieron a LT, parecería indicar que la función de memoria declarativa, no depende exclusivamente del hipocampo, sino que puede contar con la participación de otras áreas corticales interconectadas.

2. Estudio de las conexiones funcionales mediante SPES

El estudio de las conexiones funcionales del cerebro humano es relevante para la neurociencia cognitiva y para la epileptología. Las conexiones funcionales existentes entre los lóbulos frontal y temporal humanos *in vivo*, estudiadas por medio de la evaluación de las respuestas evocadas por la estimulación eléctrica con pulsos únicos, muestran que las cortezas temporal y frontal tienen abundantes conexiones intra- e interlobares, siendo las conexiones intralobares más frecuentes que las interlobares. Prácticamente todos los hemisferios estudiados (95%) mostraron conexiones entre la corteza entorrinal y el hipocampo ipsilateral, y viceversa (88%). También observamos frecuentes conexiones funcionales entre la corteza entorrinal y la corteza lateral temporal ipsilateral (88%), entre la corteza lateral temporal y entorrinal ipsilateral (85%), y entre la corteza hipocampal y la corteza lateral temporal ipsilateral (82%).

Las profusas conexiones entre las cortezas ipsilaterales hipocampal, entorrinal y lateral temporal estaría a favor de la formación de circuitos reverberantes que puedan participar en la función de memoria declarativa inmediata. Se han descrito conexiones semejantes en primates (Van Hoesen & Pandya, 1975; Van Hoesen, 1982; Van Hoesen *et al.*, 1972) y en humanos se ha propuesto la existencia de un circuito entorrinal-hipocampal basándose en análisis de coherencia del EEG durante tareas de memoria (Fell *et al.*, 2002; Fell *et al.*, 2001; Fernandez, Brewer *et al.*, 1999; Fernandez, Effern *et al.*, 1999) y en la observación de la propagación frecuente de descargas epileptiformes entre ambas regiones (Alarcon *et al.*, 1997). Estos hallazgos sugieren que además de la formación hipocampal, tanto la corteza lateral temporal como la corteza entorrinal podrían estar involucradas en la función de memoria. Algunos autores han propuesto que la función de memoria depende de una red de estructuras

interrelacionadas dentro del lóbulo temporal (Jones-Gotman *et al.*, 1997; Squire, Clark *et al.*, 2004). El papel de gran parte del lóbulo temporal en la función de memoria está apoyada por el hecho de que en pacientes que fallan el test de Wada, aquellos que se someten a LT estándar, que reseca la mayor parte de la corteza temporal, suelen mostrar mayores déficits de memoria que aquellos que se someten a la resección de las estructuras mediales temporales (AH) (Lacruz *et al.*, 2004). Este hallazgo sugeriría que la corteza temporal extrahipocampal desempeña un papel importante en memoria. Las correlaciones entre las puntuaciones de memoria del Wada y la espectroscopia de RM sugieren una interpretación semejante (Ferrier *et al.*, 2000).

La corteza frontal se comporta de forma similar en cuanto a las conexiones intralobares. El 88% de los hemisferios mostraron conexiones entre la corteza lateral frontal y orbitofrontal, y el 78% mostraron conexiones entre las cortezas medial y lateral frontal, y entre medial y orbitofrontal.

Las conexiones interlobares ipsilaterales no fueron tan frecuentes como las conexiones intralobares: las conexiones entre los lóbulos temporal y frontal ipsilateral se vieron entre el 17 y el 25% de los hemisferios; las conexiones entre las cortezas frontal y temporal ipsilateral se vieron entre el 12 y el 40%.

El comportamiento de la corteza frontal desde el punto de vista ipsilateral es relativamente parecido al de la corteza temporal, sin embargo, las proyecciones contralaterales son mucho mayores para la corteza frontal.

Las conexiones contralaterales temporales (interhemisféricas) fueron raras (<9%) mientras que las conexiones contralaterales frontales fueron relativamente frecuentes,

particularmente entre ambas cortezas orbitofrontales (67%), entre ambas cortezas mediales frontales (61%) y de medial frontal a orbitofrontal contralateral (57%). Es de destacar que la corteza orbitofrontal recibe conexiones profusas de las cortezas ipsilaterales lateral frontal (88%) y medial frontal (78%) y de las cortezas contralaterales orbitofrontal (67%) y medial frontal (57%).

La conectividad funcional interhemisférica del cerebro humano muestra resultados en ocasiones contradictorios. Se ha sugerido que no existen conexiones directas entre ambos hipocampos (Lieb & Babb, 1986; Lieb *et al.*, 1986; Wilson & Engel, 1993; Wilson *et al.*, 1990; Wilson *et al.*, 1991; Wilson *et al.*, 1987; Wilson *et al.*, 1998). En 1991, Wilson *et al.* (Wilson *et al.*, 1991) concluyeron que la comisura hipocampal humana no es funcional, ya que la estimulación eléctrica del hipocampo con pulsos únicos no produjo respuestas en el hipocampo contralateral. Sin embargo, otros autores usando técnicas neurofisiológicas y neuropatológicas encontraron evidencia de que existe una conexión directa entre ambos hipocampos en humanos, (Gloor, 1997; Gloor *et al.*, 1993; Palmmini *et al.*, 1992). Esta discrepancia podría ser explicada por el hecho de que existen dos sistemas comisurales diferentes que conectan las estructuras mediales temporales contralaterales en primates: a) la comisura ventral hipocampal que conecta ambos hipocampos; b) la comisura dorsal hipocampal que conecta ambas cortezas entorrinales. Métodos neurofisiológicos y neuropatológicos sugieren que la comisura ventral hipocampal ha desaparecido casi por completo en humanos, mientras que la comisura dorsal hipocampal se mantiene funcional (Gloor, 1997; Gloor *et al.*, 1993). En nuestro estudio, observamos claramente conexiones funcionales entre las estructuras contralaterales mediales temporales y entorrinales, pero sólo en una proporción relativamente baja de casos (<9%), sugiriendo que la comisura dorsal hipocampal, aunque funcional, parece no ser una vía particularmente relevante para la

mayoría de los humanos. La baja proporción de pacientes con comisura dorsal hipocampal funcional, podría explicar también la baja incidencia de descargas epileptiformes interictales generalizadas en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal.

Por el contrario, la región medial del lóbulo frontal (corteza motora, motora suplementaria y cingular) parece proyectar a grandes áreas de la corteza frontal ipsilateral, temporal y a estructuras frontales contralaterales, particularmente al medial frontal y orbitofrontal. Se ha descrito en primates la existencia de conexiones mutuas entre las estructuras frontales y temporales, en particular la corteza entorrinal (Van Hoesen & Pandya, 1975; Van Hoesen *et al.*, 1975; Van Hoesen, 1982; Van Hoesen *et al.*, 1972).

Una proporción grande de proyecciones contralaterales son heterotópicas (ver *Tabla IV.11*), *i.e.* cualquier área de la corteza frontal está conectada con más áreas contralaterales que simplemente ella misma, un fenómeno que se ha observado en el cerebro de primates (Goldman-Rakic, 1995). En nuestra serie, encontramos que las conexiones contralaterales son relativamente comunes entre ambas cortezas mediales frontales y orbitofrontales. Las proyecciones anatómicas contralaterales desde la corteza medial frontal están presentes en primates y humanos (Buser *et al.*, 1992; Goldman-Rakic, 1995) y las conexiones contralaterales orbitofrontales se han descrito previamente en el cerebro humano (Wilson & Engel, 1993). En nuestro estudio destaca que la corteza orbitofrontal parece recibir profusas conexiones de las cortezas ipsilaterales medial frontal y lateral frontal, y de las cortezas contralaterales medial frontal y orbitofrontal. En la corteza orbitofrontal convergen múltiples proyecciones sugiriendo que esta corteza desempeña un papel importante en funciones que requieren procesamiento de información multimodal, como aprendizaje o toma de decisiones.

De hecho, la implicación de la corteza orbital en aprendizaje asociativo ha sido descrito en primates y humanos con lesiones en la corteza orbital frontal (Rolls, 2004).

Las conexiones frontales contralaterales son no sólo más comunes sino también más rápidas que las conexiones temporales contralaterales. Las conexiones frontales interhemisféricas observadas, ocurren probablemente a través del cuerpo caloso (Buser *et al.*, 1992). Estudios en primates han mostrado que ambas cortezas laterales frontales se encuentran moderadamente interconectadas mientras que las cortezas mediales frontales se encuentran fuertemente interconectadas por medio de fibras callosas recíprocas (Karol & Pandya, 1971; Pandya & Seltzer, 1986). Las extensas proyecciones ipsi- y contralaterales de las cortezas medial y orbital frontal podrían explicar la gran incidencia de las descargas generalizadas interictales aparentemente sincrónicas bilaterales en pacientes con epilepsia focal en uno de los lóbulos frontales (Ferrier *et al.*, 1999). La rápida propagación de las descargas ictales que con frecuencia ocurre en crisis frontales podría ser explicada por las cortas latencias, por debajo de los 60 mseg., vistas en las conexiones frontales. Por otra parte, las proyecciones entre las cortezas orbitofrontal y temporal (33-40%) podrían explicar también por qué, en algunos pacientes, las crisis de origen orbitofrontal presentan las características clínicas de crisis de origen temporal (Chauvel & Bancaud, 1994).

Debido a que este estudio ha sido llevado a cabo en pacientes con epilepsia, surge la pregunta de hasta que punto se pueden extrapolar los resultados obtenidos, a la población general. En nuestra serie no hemos encontrado diferencias entre los hemisferios epileptógenos y no epileptógenos, lo que sugiere que los patrones de proyección entre regiones se encuentran más o menos preservado en pacientes con el tipo de epilepsia estudiado por nosotros. Lo cual no es sorprendente porque la mayoría de las conexiones funcionales

estudiadas son llevadas a cabo por vías axonales de proyección, mientras que la epilepsia es principalmente un trastorno de excitabilidad de la corteza. En un estudio realizado por Wilson, encontraron resultados similares, sin diferencias en las conexiones entre los hemisferios epileptógeno y no epileptógeno (Wilson *et al.*, 1990).

La posición de los electrodos intracraneales está determinada por la necesidad clínica. Los electrodos se implantan en las presuntas áreas epileptógenas. Por tanto, no están siempre situados exactamente en las mismas áreas. Sin embargo, debido al gran número de pacientes y al número limitado de protocolos de implantación, los electrodos estuvieron situados en áreas semejantes en un número suficiente de pacientes como para obtener resultados consistentes con ciertos patrones de proyección neuronal. Aunque es posible que algunas conexiones se hayan perdido debido a errores de muestreo espacial, hemos minimizado tal efecto al dividir las regiones de interés en amplias áreas, que son anatómicamente diferentes.

En resumen, los resultados indican que el lóbulo temporal tiene un alto índice de conexión interno entre las distintas estructuras y un índice mas bajo de conexión externo, lo que esta a favor de la formación de circuitos reverberantes que puedan participar en la función de memoria declarativa inmediata. Por el contrario, las estructuras frontales parecen proyectar a estructuras frontales tanto ipsilaterales como contralaterales. Esto sugiere la implicación funcional de las estructuras frontales en tareas que requieren de la coordinación y procesamiento de información multimodal, tales como memoria de trabajo, el aprendizaje y la toma de decisiones.

3. Estudio de la memoria asociada a la estimulación eléctrica MT

Se admite que la estimulación eléctrica genera una perturbación en la función realizada por las neuronas estimuladas y sus conexiones. La mayoría de los autores que han empleado el estímulo eléctrico para perturbar la función de memoria, lo han hecho con trenes de pulsos a 50 Hz que duran varios segundos (Coleshill *et al.*, 2004; Halgren *et al.*, 1978; Halgren & Wilson, 1985; Lee *et al.*, 1990; Loring *et al.*, 1988). En nuestro estudio empleamos pulsos únicos, que permiten una estimulación más localizada tanto en tiempo como en reclutamiento neuronal, y simularían las descargas epilépticas intercríticas, que otros autores han encontrado que pueden generar perturbaciones de memoria (Aarts *et al.*, 1984; Binnie *et al.*, 1991).

Nuestros resultados muestran en el estudio de la memoria asociada a la estimulación eléctrica medial temporal bilateral, que es necesario anular bilateralmente esta región para alterar la formación o la recuperación de la memoria de reconocimiento. La interrupción temporal de la función de las estructuras mediales temporales por medio de pulsos únicos de forma unilateral, no produjo déficits significativos en las tareas de memoria de reconocimiento estudiadas. Este resultado podría apoyar la hipótesis de Penfield y Mathieson (Penfield & Mathieson, 1974) para explicar el efecto que se produjo en los pacientes sometidos a lobectomía temporal unilateral, en los que se observó un patrón de déficits de memoria semejante al descrito en pacientes con resecciones bilaterales de las estructuras mediales temporales a los que se produjo amnesia. Penfield y Milner (Penfield & Milner, 1958) describieron dos casos que mostraron una pérdida de memoria reciente persistente, grave, inesperada y generalizada tras una lobectomía temporal izquierda. Debido a que la

mayor parte de los pacientes sometidos a lobectomía temporal unilateral no desarrollan déficits de memoria severos, se asumió que existía una lesión en el hemisferio contralateral que no se había detectado previamente, de forma que la resección del hipocampo izquierdo, produjo el equivalente funcional a una lesión hipocampal bilateral. Esta hipótesis fue confirmada posteriormente en uno de los pacientes de Penfield y Mathieson (Penfield & Mathieson, 1974), en el cual la autopsia reveló cambios patológicos en el hipocampo derecho, consistentes con esclerosis del hipocampo. Se estableció por tanto, que las resecciones unilaterales no parecen producir déficits significativos a no ser que exista un daño en el hemisferio contralateral.

Nuestros resultados proporcionan evidencia directa de que las estructuras mediales temporales en humanos están involucradas en la función de memoria de reconocimiento, y sugiere que es necesaria la inactivación de ambas cortezas mediales temporales para producir un déficit de memoria, o que sería suficiente con un sólo hemisferio para mantener una función aceptable. Este resultado es consistente con estudios que han analizado pacientes con lesiones bilaterales provocadas por anoxia, tumores, y resecciones quirúrgicas, en los que se han descrito deterioros en la memoria de reconocimiento relacionadas con las lesiones bilaterales temporales (Manns & Squire, 1999; Reed & Squire, 1997; Rempel-Clower et al., 1996; Zola-Morgan et al., 1986). Otros autores han obtenido resultados similares provocando lesiones selectivas bilaterales en áreas temporales en monos (Alvarez et al., 1995; Beason-Held et al., 1999; Zola et al., 2000) y en ratas (Clark et al., 2001; Clark et al., 2000; Dudchenko et al., 2000; Mumby et al., 1995; Mumby et al., 1992).

La hipótesis de la especificidad de material sugiere que los ítems verbales son procesados por las estructuras mediales temporales izquierdas mientras que los ítems

visuoespaciales son procesados por las estructuras mediales temporales derechas. Sin embargo en nuestros resultados no hemos encontrado déficits significativos de memoria selectiva para estos materiales inducidos por la estimulación unilateral. Hay que tener en cuenta que la hipótesis de especificidad ha sido criticada porque considera que la memoria episódica es un proceso modular, en el cual no existe interacción entre los sistemas de memoria del lóbulo medial temporal (Deweer et al., 2001; Dobbins et al., 1998). En principio, las interacciones entre ambos lóbulos mediales temporales pueden ocurrir o bien directamente a través de la comisura hipocampal o bien indirectamente a través de conexiones neocorticales, que tienen lugar por medio del cuerpo calloso.

Estudios de pacientes sometidos a callosotomías respaldan la vía indirecta de interacción. Estos pacientes muestran tras la operación déficits de memoria verbal en tareas de recuerdo libre de listas de palabras (Dobbins et al., 1998). Otros autores se han mostrado contrarios a la hipótesis de la *especificidad de material*. Por ejemplo, estudios con RMf han mostrado que ambos lóbulos mediales temporales pueden activarse durante el recuerdo de información episódica independientemente del tipo de material empleado (Cabeza & Nyberg, 2000). Además pacientes sometidos al test de Wada no muestran déficits de memoria específicos de material dependientes del hemisferio anestesiado (Jones-Gotman et al., 1993; Morris et al., 1998).

Otros autores, sin embargo, han encontrado déficits significativos de memoria inducidos por la estimulación unilateral (Bickford et al., 1958; Coleshill et al., 2004; Feindel & Penfield, 1954; Halgren & Wilson, 1985; Lee et al., 1990; Loring et al., 1988). Sin embargo, para interpretar este resultado hay que tener en cuenta que en nuestro estudio empleamos pulsos eléctricos más cortos y con menos corriente (un pulso único de 1 mseg. de

duración y monopolar) comparado con los trenes de pulsos a 50 Hz que duran varios segundos empleados en la mayoría de los estudios anteriores. Esto significa que, por cada ítem, nuestro método administra de 50 a 200 veces menos corriente que la empleada en los otros estudios. Así, la corriente eléctrica en nuestro estudio permanece más localizada, tanto en tiempo como en espacio, permitiéndonos evaluar la función medial temporal más específicamente que en los otros estudios.

La estimulación medial temporal bilateral no produjo déficits de memoria cuando presentamos objetos o figuras geométricas. Es improbable que esta ausencia de déficits se deba a un efecto techo (todos los sujetos presentan puntuaciones muy elevadas), ya que el reconocimiento de las figuras geométricas fue considerado por los pacientes una tarea particularmente difícil. Hay que tener en cuenta que el diseño de las figuras geométricas fue realizado especialmente para evitar la codificación dual de los ítems, que permitiría que dibujos de objetos concretos que pueden ser codificados verbal- o visualmente (Simons et al., 2001). Otra explicación podría ser que las estructuras mediales temporales no jueguen un papel esencial en la memoria de reconocimiento de objetos o figuras geométricas. Como hemos mencionado anteriormente, algunos estudios con ratas, primates y humanos han mostrado que las lesiones hipocampales uni- y bilaterales por sí solas no son capaces de producir déficits en la memoria de reconocimiento (Abrahams et al., 1999; Goldstein & Polkey, 1992; Meunier et al., 1997; Mumby, 2001; Murray & Mishkin, 1998; Pauli et al., 1999; Ventura et al., 2004; Wolf et al., 1993; Wyler et al., 1995). Por último, hay que tener en consideración que las medianas de las puntuaciones fueron menores para la estimulación bilateral que para la condición de control en todas las modalidades de material incluidos objetos y figuras geométricas, y es posible que la falta de diferencias significativas en estas últimas sea debida al tamaño reducido de la muestra (6 pacientes).

La correlación entre el test de Wada y las puntuaciones obtenidas en el test de memoria de reconocimiento realizado simultáneamente a la estimulación medial temporal unilateral sólo se pudo realizar en seis pacientes, todos ellos pasaron el test de Wada con buena puntuación, lo que podría explicar que no encontráramos una relación entre ambas puntuaciones y sea necesario un tamaño mayor de la muestra. También estaría a favor de que el test de Wada y la estimulación medial temporal unilateral evalúan memoria de reconocimiento soportada por áreas diferentes: el test de Wada evalúa la función de un hemisferio casi completo, mientras que la estimulación eléctrica evalúa la función medial temporal.

VI. Conclusiones

Se exponen a continuación las principales conclusiones que se derivan de los resultados obtenidos en las condiciones experimentales que se describen en esta Tesis Doctoral:

1. No encontramos diferencias significativas en los déficits cognitivos en el grupo total de pacientes entre los sometidos a lobectomía temporal y los sometidos a amigdalohipocampectomía.
2. Los pacientes que se sometieron a lobectomía temporal habiendo fallado el test de Wada mostraron mayores déficits de memoria visual que aquellos que pasaron el test de Wada.
3. Los pacientes que se sometieron a lobectomía temporal habiendo fallado el test de Wada mostraron una correlación positiva entre la puntuación del test de Wada prequirúrgico y la puntuación de cambio en la Escala para Memoria revisada de Wechsler.
4. El test de Wada es un buen predictor prequirúrgico, para los déficits de memoria verbal en aquellos pacientes que se someten a lobectomía temporal y no en los pacientes sometidos a amigdalohipocampectomía.
5. Los pacientes que se sometieron a amigdalohipocampectomía no sufrieron déficits cognitivos postquirúrgicos significativos.
6. La existencia de respuestas evocadas por la estimulación eléctrica con pulsos únicos permite estudiar las conexiones funcionales de la corteza humana *in vivo*.
7. El lóbulo temporal tiene un alto índice de conexión interno entre las distintas estructuras y un menor índice de conexión externo, lo que esta a favor de la formación

de circuitos reverberantes que puedan participar en la función de memoria declarativa inmediata.

8. El lóbulo frontal también tiene un alto índice de conexión interno entre sus distintas estructuras.
9. Las conexiones interlobares ipsilaterales no fueron tan frecuentes como las conexiones intralobares.
10. Las proyecciones contralaterales son abundantes para la corteza frontal y escasas para el lóbulo temporal.
11. La estimulación unilateral medial temporal con pulsos únicos no produce efectos en la memoria de reconocimiento.
12. La estimulación bilateral medial temporal produjo fuertes déficits para el reconocimiento de palabras y caras.

Conclusions:

We can conclude from the obtained results in the experiments explained in the thesis:

1. There are no significant differences in the cognitive deficits between the group of patients who underwent temporal lobectomy and those who underwent amygdalo-hippocampectomy.
2. Those patients who underwent temporal lobectomy and failed the Wada test showed more visual memory deficits than those who passed the Wada test.
3. Those patients who underwent temporal lobectomy and failed the Wada test showed a positive correlation between the Wada test pre-surgical score and the change score in the Wechsler Memory Scale- revised.
4. The Wada test is a pre-surgical predictor of the verbal memory deficits in those patients who underwent temporal lobectomy but not in the patients who underwent amygdalo-hippocampectomy.
5. Patients who underwent amygdalo-hippocampectomy did not suffer significant post-surgical cognitive deficits.
6. The presence of evoked responses to cortical electrical stimulation with single pulses allows the study of the functional connections of the human cortex *in vivo*.
7. The temporal lobe has a high index of internal connections within the studied structures and a lower index of external connections. This supports the formation of reverberant circuits that could participate in the immediate declarative memory function.

8. The frontal lobe also has a high index of internal connections between the studied structures.
9. Ipsilateral inter-lobar connections were not as frequent as the intra-lobar connections.
10. Contralateral connections are abundant from the frontal lobes and scarce from the temporal lobes.
11. Unilateral medial temporal stimulation with single pulses did not produce effects in a recognition memory test.
12. Bilateral medial temporal stimulation produced a significantly greater recognition deficit for items: words and faces.

VII. Bibliografía

- Aarts, J. H., Binnie, C. D., Smit, A. M., & Wilkins, A. J. (1984). Selective cognitive impairment during focal and generalized epileptiform EEG activity. *Brain*, *107 (Pt 1)*, 293-308.
- Abrahams, S., Morris, R. G., Polkey, C. E., Jarosz, J. M., Cox, T. C., Graves, M., & Pickering, A. (1999). Hippocampal involvement in spatial and working memory: a structural MRI analysis of patients with unilateral mesial temporal lobe sclerosis. *Brain Cogn*, *41(1)*, 39-65.
- Adams, R. D., Victor, M., & Ropper, A. H. (1997). Epilepsy and other seizure disorders. In *Principles of neurology* (6th ed., pp. 313-343). New York: Mc-Graw-Hill.
- Alarcon, G., Binnie, C. D., Garcia Seoane, J. J., Martin Miguel, M. C., Fernandez Torre, J. L., Polkey, C. E., & Guy, C. N. (1999). Mechanisms involved in the propagation of interictal epileptiform discharges in partial epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, *50*, 259-278.
- Alarcon, G., Garcia Seoane, J. J., Binnie, C. D., Martin Miguel, M. C., Juler, J., Polkey, C. E., Elwes, R. D., & Ortiz Blasco, J. M. (1997). Origin and propagation of interictal discharges in the acute electrocorticogram. Implications for pathophysiology and surgical treatment of temporal lobe epilepsy. *Brain*, *120 (Pt 12)*, 2259-2282.
- Alarcon, G., Guy, C. N., Binnie, C. D., Walker, S. R., Elwes, R. D., & Polkey, C. E. (1994). Intracerebral propagation of interictal activity in partial epilepsy: implications for source localisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *57(4)*, 435-449.
- Alvarez, P., Zola-Morgan, S., & Squire, L. R. (1995). Damage limited to the hippocampal region produces long-lasting memory impairment in monkeys. *J Neurosci*, *15(5 Pt 2)*, 3796-3807.
- Amaral, D. G., & Insausti, R. (1990). The hippocampal formation. In G. Paxinos (Ed.), *The human nervous system*. (pp. 711-755). New York: Academic Press.
- Annett, M. (1967). The binomial distribution of right, mixed and left handedness. *Q J Exp Psychol*, *19(4)*, 327-333.

- Arroyo, S., Lesser, R. P., Awad, I. A., Goldring, S., Sutherling, W. W., & Resnick, T. J. (1993). Subdural and epidural grids and strips. In J. J. Engel (Ed.), *Surgical Treatment of the Epilepsies* (2nd edition ed., pp. 377–386). New York: Raven Press.
- Bartres-Faz, D., Junque, C., Tormos, J. M., & Pascual-Leone, A. (2000). [The application of transcranial magnetic stimulation in neuropsychological investigation]. *Rev Neurol*, *30*(12), 1169-1174.
- Baxendale, S. (1998). Amnesia in temporal lobectomy patients: historical perspective and review. *Seizure*, *7*(1), 15-24.
- Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (1995). *Neuroscience: exploring the brain*. Baltimore, Maryland: Williams and Wilkins.
- Beason-Held, L. L., Rosene, D. L., Killiany, R. J., & Moss, M. B. (1999). Hippocampal formation lesions produce memory impairment in the rhesus monkey. *Hippocampus*, *9*(5), 562-574.
- Behrens, E., Zentner, J., van Roost, D., Hufnagel, A., Elger, C. E., & Schramm, J. (1994). Subdural and depth electrodes in the presurgical evaluation of epilepsy. *Acta Neurochir (Wien)*, *128*(1-4), 84-87.
- Belliveau, J. W., Kennedy, D. N., Jr., McKinstry, R. C., Buchbinder, B. R., Weisskoff, R. M., Cohen, M. S., Vevea, J. M., Brady, T. J., & Rosen, B. R. (1991). Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science*, *254*(5032), 716-719.
- Bernoulli, C., Siegfried, J., Baumgartner, G., Regli, F., Rabinowicz, T., Gajdusek, D. C., & Gibbs, C. J., Jr. (1977). Danger of accidental person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery. *Lancet*, *1*(8009), 478-479.
- Bickford, R. G., Mulder, D. W., Dodge, H. W., Svien, H. J., & Rome, H. P. (1958). Changes in memory function produced by electrical stimulation of the temporal lobe in man. *Research Pubs Assoc Res Nerv Ment Dis*, *36*, 227-243.
- Binnie, C. D., Channon, S., & Marston, D. L. (1991). Behavioral correlates of interictal spikes. *Adv Neurol*, *55*, 113-126.

- Binnie, C. D., Elwes, R. D., Polkey, C. E., & Volans, A. (1994). Utility of stereoelectroencephalography in preoperative assessment of temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *57*(1), 58-65.
- Binnie, C. D., & Polkey, C. E. (1992). Surgery for epilepsy. In W. B. Matthews (Ed.), *Recent advances in clinical neurology* (pp. 55–93). Edinburgh, New York: Churchill Livingstone.
- Blume, W. T., Luders, H. O., Mizrahi, E., Tassinari, C., van Emde Boas, W., & Engel, J., Jr. (2001). Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*, *42*(9), 1212-1218.
- Brazier, M. A. B. (1966). Stimulation of the hippocampus in man using implanted electrodes. In M. A. B. Brazier (Ed.), *RNA and Brain Function, Memory and Learning* (pp. 299-310). Berkeley: University of California Press.
- Brodie, M. J. (2005). Medical therapy of epilepsy: when to initiate treatment and when to combine? *J Neurol*, *252*(2), 125-130.
- Brooks, B. S., King, D. W., el Gammal, T., Meador, K., Yaghmai, F., Gay, J. N., Smith, J. R., & Flanigin, H. F. (1990). MR imaging in patients with intractable complex partial epileptic seizures. *AJNR Am J Neuroradiol*, *11*(1), 93-99.
- Budson, A. E., Sullivan, A. L., Mayer, E., Daffner, K. R., Black, P. M., & Schacter, D. L. (2002). Suppression of false recognition in Alzheimer's disease and in patients with frontal lobe lesions. *Brain*, *125*(Pt 12), 2750-2765.
- Burton, H., & Fabri, M. (1995). Ipsilateral intracortical connections of physiologically defined cutaneous representations in areas 3b and 1 of macaque monkeys: projections in the vicinity of the central sulcus. *J Comp Neurol*, *355*(4), 508-538.
- Buser, P., Bancaud, J., & Chauvel, P. (1992). Callosal transfer between mesial frontal areas in frontal lobe epilepsies. *Adv Neurol*, *57*, 589-604.
- Butters, N. (1981). The Wernicke-Korsakoff syndrome: a review of psychological, neuropathological and etiological factors. *Curr Alcohol*, *8*, 205-232.

Cabeza, R., & Nyberg, L. (2000). Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci*, 12(1), 1-47.

Chapman, K. (1999). *The development of a language and memory test for the intracarotid sodium amytal procedure*. Thesis. King's College London, London.

Chapman, L. F., Walter, R. D., Markham, C. H., Rand, R. W., & Crandall, P. H. (1967). Memory changes induced by stimulation of hippocampus or amygdala in epilepsy patients with implanted electrodes. *Transactions of the american neurological association*, 92, 50-56.

Chauvel, P., & Bancaud, J. (1994). The spectrum of frontal lobe seizures: with a note on frontal lobe syndromatology. In P. Wolf (Ed.), *Epileptic seizures and syndromes*. London: John Libbey.

Clark, R. E., West, A. N., Zola, S. M., & Squire, L. R. (2001). Rats with lesions of the hippocampus are impaired on the delayed nonmatching-to-sample task. *Hippocampus*, 11(2), 176-186.

Clark, R. E., Zola, S. M., & Squire, L. R. (2000). Impaired recognition memory in rats after damage to the hippocampus. *J Neurosci*, 20(23), 8853-8860.

Cohen, N. J., Eichenbaum, H., Deacedo, B. S., & Corkin, S. (1985). Different memory systems underlying acquisition of procedural and declarative knowledge. *Ann N Y Acad Sci*, 444, 54-71.

Cohen, N. J., Poldrack, R. A., & Eichenbaum, H. (1997). Memory for items and memory for relations in the procedural/declarative memory framework. *Memory*, 5(1-2), 131-178.

Coleshill, S. G., Binnie, C. D., Morris, R. G., Alarcon, G., van Emde Boas, W., Velis, D. N., Simmons, A., Polkey, C. E., van Veelen, C. W., & van Rijen, P. C. (2004). Material-specific recognition memory deficits elicited by unilateral hippocampal electrical stimulation. *J Neurosci*, 24(7), 1612-1616.

Conturo, T. E., Lori, N. F., Cull, T. S., Akbudak, E., Snyder, A. Z., Shimony, J. S., McKinstry, R. C., Burton, H., & Raichle, M. E. (1999). Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96(18), 10422-10427.

Crandall, P. (1987). Cortical Resections. In J. J. Engel (Ed.), *Surgical Treatment of the Epilepsies* (1st edition ed., pp. 377–404). New York: Raven Press.

Currie, S., Heathfield, K. W., Henson, R. A., & Scott, D. F. (1971). Clinical course and prognosis of temporal lobe epilepsy. A survey of 666 patients. *Brain*, *94*(1), 173-190.

De Reuck, J., Vanwalleghem, I., Hemelsoet, D., De Weweire, M., Strijckmans, K., & Lemahieu, I. (2003). Positron emission tomographic study of post-ischaemic-hypoxic amnesia. *Eur Neurol*, *49*(3), 131-136.

Deweer, B., Pillon, B., Pochon, J. B., & Dubois, B. (2001). Is the HM story only a "remote memory"? Some facts about hippocampus and memory in humans. *Behav Brain Res*, *127*(1-2), 209-224.

Ding, S. L., & Elberger, A. J. (1995). A modification of biotinylated dextran amine histochemistry for labeling the developing mammalian brain. *J Neurosci Methods*, *57*(1), 67-75.

Dobbins, I. G., Kroll, N. E., Tulving, E., Knight, R. T., & Gazzaniga, M. S. (1998). Unilateral medial temporal lobe memory impairment: type deficit, function deficit, or both? *Neuropsychologia*, *36*(2), 115-127.

Dudchenko, P. A., Wood, E. R., & Eichenbaum, H. (2000). Neurotoxic hippocampal lesions have no effect on odor span and little effect on odor recognition memory but produce significant impairments on spatial span, recognition, and alternation. *J Neurosci*, *20*(8), 2964-2977.

Eichenbaum, H. (2001). The hippocampus and declarative memory: cognitive mechanisms and neural codes. *Behav Brain Res*, *127*(1-2), 199-207.

Elwes, R. (2000). Invasive neurophysiological evaluation. In J. Oxbury, C. E. Polkey & M. Duchowny (Eds.), *Intractable Focal Epilepsy* (pp. 595-615). London, Edinburgh, New York: WB Saunders.

Engel, J., Jr. (1989). Diagnostic evaluation. In J. Engel, Jr. (Ed.), *Seizures and Epilepsy* (pp. 303-309). Philadelphia: F A Davis Company.

Engel, J., Jr. (2001a). Classification of epileptic disorders. *Epilepsia*, 42(3), 316.

Engel, J., Jr. (2001b). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 42(6), 796-803.

Engel, J., Jr., Driver, M. V., & Falconer, M. A. (1975). Electrophysiological correlates of pathology and surgical results in temporal lobe epilepsy. *Brain*, 98(1), 129-156.

Engel, J., Jr., & Pedley, T. A. (1999). Introduction: what is epilepsy? In J. Engel, Jr. & T. A. Pedley (Eds.), *Epilepsy. The comprehensive CD-ROM*. Baltimore MD: Lippincott Williams and Wilkins.

Engel, J., Jr., Van Ness, P. C., Rasmussen, T. B., & Ojemann, L. M. (1993). Outcome with respect to epileptic seizures. In J. J. Engel (Ed.), *Surgical Treatment of the Epilepsies* (pp. 603-621). New York: Raven Press.

Engel, J. J. (1996). Surgery for seizures. *N Engl J Med*, 334, 647-652.

Falconer, M. A. (1971). Genetic and related aetiological factors in temporal lobe epilepsy. A review. *Epilepsia*, 12(1), 13-31.

Falconer, M. A., & Serafetinides, E. A. (1963). A follow-up study of surgery in temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 26, 154-165.

Falconer, M. A., & Taylor, D. C. (1968). Surgical treatment of drug-resistant epilepsy due to mesial temporal sclerosis. Etiology and significance. *Arch Neurol*, 19(4), 353-361.

Feindel, W., & Penfield, W. (1954). Localization of discharge in temporal lobe automatism. *AMA Arch Neurol Psychiatry*, 72(5), 603-630.

Feindel, W., & Rasmussen, T. (1991). Temporal lobectomy with amygdectomy and minimal hippocampal resection: review of 100 cases. *Can J Neurol Sci*, 18(4 Suppl), 603-605.

Fell, J., Klaver, P., Elger, C. E., & Fernandez, G. (2002). The interaction of rhinal cortex and hippocampus in human declarative memory formation. *Rev Neurosci*, 13(4), 299-312.

Fell, J., Klaver, P., Lehnertz, K., Grunwald, T., Schaller, C., Elger, C. E., & Fernandez, G. (2001). Human memory formation is accompanied by rhinal-hippocampal coupling and decoupling. *Nat Neurosci*, 4(12), 1259-1264.

Fernandez, G., Brewer, J. B., Zhao, Z., Glover, G. H., & Gabrieli, J. D. (1999). Level of sustained entorhinal activity at study correlates with subsequent cued-recall performance: a functional magnetic resonance imaging study with high acquisition rate. *Hippocampus*, 9(1), 35-44.

Fernandez, G., Effern, A., Grunwald, T., Pezer, N., Lehnertz, K., Dumpelmann, M., Van Roost, D., & Elger, C. E. (1999). Real-time tracking of memory formation in the human rhinal cortex and hippocampus. *Science*, 285(5433), 1582-1585.

Ferrier, C. H., Alarcon, G., Glover, A., Koutroumanidis, M., Morris, R. G., Simmons, A., Elwes, R. D., Cox, T., Binnie, C. D., & Polkey, C. E. (2000). N-Acetylaspartate and creatine levels measured by (1)H MRS relate to recognition memory. *Neurology*, 55(12), 1874-1883.

Ferrier, C. H., Engelsman, J., Alarcon, G., Binnie, C. D., & Polkey, C. E. (1999). Prognostic factors in presurgical assessment of frontal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 66(3), 350-356.

Fletcher, P. C., & Henson, R. N. (2001). Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain*, 124(Pt 5), 849-881.

Francis, W. N., & Kuzera, H. (1982). *Frequency analysis of English usage: lexicon and grammar*. Boston: Houghton Mifflin.

Fujii, T., Moscovitch, M., & Nadel, L. (2000). Memory consolidation, retrograde amnesia, and the temporal lobe. In F. Boller & J. Grafman (Eds.), *Handbook of Neuropsychology* (2nd ed., Vol. 2, pp. 223–250). Amsterdam: Elsevier.

Fukatsu, R., Yamadori, A., & Fujii, T. (1998). Impaired recall and preserved encoding in prominent amnesic syndrome: a case of basal forebrain amnesia. *Neurology*, 50(2), 539-541.

Gaffan, D., & Harrison, S. (1988). Inferotemporal-frontal disconnection and fornix transection in visuomotor conditional learning by monkeys. *Behav Brain Res*, 31(2), 149-163.

Glassman, R. B. (1999). A working memory "theory of relativity": elasticity in temporal, spatial, and modality dimensions conserves item capacity in radial maze, verbal tasks, and other cognition. *Brain Res Bull*, 48(5), 475-489.

Gleissner, U., Helmstaedter, C., & Elger, C. E. (1998). Right hippocampal contribution to visual memory: a presurgical and postsurgical study in patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 65(5), 665-669.

Gloor, P. (1997). *The temporal lobe and limbic system*. New York, Oxford: Oxford University Press.

Gloor, P., Salanova, V., Olivier, A., & Quesney, L. F. (1993). The human dorsal hippocampal commissure. An anatomically identifiable and functional pathway. *Brain*, 116 (Pt 5), 1249-1273.

Godement, P., Vanselow, J., Thanos, S., & Bonhoeffer, F. (1987). A study in developing visual systems with a new method of staining neurones and their processes in fixed tissue. *Development*, 101(4), 697-713.

Golby, A. J., Poldrack, R. A., Brewer, J. B., Spencer, D., Desmond, J. E., Aron, A. P., & Gabrieli, J. D. (2001). Material-specific lateralization in the medial temporal lobe and prefrontal cortex during memory encoding. *Brain*, 124(Pt 9), 1841-1854.

Goldenberg, G., Schuri, U., Gromminger, O., & Arnold, U. (1999). Basal forebrain amnesia: does the nucleus accumbens contribute to human memory? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67(2), 163-168.

Goldman-Rakic, P. (1995). Anatomical and Functional Circuits in Prefrontal Cortex. Relevance to Epilepsy. In H. Jasper, S. Riggio & P. Goldman-Rakic (Eds.), *Epilepsy and the Functional anatomy of the Frontal Lobe*. (Vol. 66, pp. 51-65). New York: Raven Press.

Goldring, S., Edwards, I., Harding, G. W., & Bernardo, K. L. (1993). Temporal lobectomy that spares the amygdala for temporal lobe epilepsy. *Neurosurg Clin N Am*, 4(2), 263-272.

Goldring, S., & Gregorie, E. M. (1984). Surgical management of epilepsy using epidural recordings to localize the seizure focus. Review of 100 cases. *J Neurosurg*, 60(3), 457-466.

- Goldstein, L. H., & Polkey, C. E. (1992). Everyday memory after unilateral temporal lobectomy or amygdalo-hippocampectomy. *Cortex*, 28(2), 189-201.
- Goldstein, L. H., & Polkey, C. E. (1993). Short-term cognitive changes after unilateral temporal lobectomy or unilateral amygdalo-hippocampectomy for the relief of temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 56(2), 135-140.
- Goodridge, D. M., & Shorvon, S. D. (1983a). Epileptic seizures in a population of 6000. I: Demography, diagnosis and classification, and role of the hospital services. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 287(6393), 641-644.
- Goodridge, D. M., & Shorvon, S. D. (1983b). Epileptic seizures in a population of 6000. II: Treatment and prognosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 287(6393), 645-647.
- Goshen-Gottstein, Y. (1999). Learning and Memory. In *Nature Encyclopedia of Life Sciences*. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.
- Gotman, J., Bouwer, M. S., & Jones-Gotman, M. (1992). Intracranial EEG study of brain structures affected by internal carotid injection of amobarbital. *Neurology*, 42(11), 2136-2143.
- Graf, P., & Schacter, D. L. (1985). Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 11(3), 501-518.
- Grafman, J., & Wassermann, E. (1999). Transcranial magnetic stimulation can measure and modulate learning and memory. *Neuropsychologia*, 37(2), 159-167.
- Graham, A., Davies, R., Xuereb, J., Halliday, G., Kril, J., Creasey, H., Graham, K., & Hodges, J. (2005). Pathologically proven frontotemporal dementia presenting with severe amnesia. *Brain*, 128(Pt 3), 597-605.
- Graydon, F. J., Nunn, J. A., Polkey, C. E., & Morris, R. G. (2001). Neuropsychological Outcome and the Extent of Resection in the Unilateral Temporal Lobectomy. *Epilepsy Behav*, 2(2), 140-151.
- Green, D. M., & Swets, J. A. (1966). *Signal detection theory and psychophysics*. New York: Wiley.

Grzeszczuk, R., Tan, K. K., Levin, D. N., Pelizzari, C. A., Hu, X., Chen, G. T., Beck, R. N., Chen, C. T., Cooper, M., Milton, J., & et al. (1992). Retrospective fusion of radiographic and MR data for localization of subdural electrodes. *J Comput Assist Tomogr*, *16*(5), 764-773.

Halgren, E., Walter, R. D., Cherlow, D. G., & Crandall, P. H. (1978). Mental phenomena evoked by electrical stimulation of the human hippocampal formation and amygdala. *Brain*, *101*(1), 83-117.

Halgren, E., & Wilson, C. L. (1985). Recall deficits produced by afterdischarges in the human hippocampal formation and amygdala. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *61*(5), 375-380.

Halgren, E., Wilson, C. L., & Stapleton, J. M. (1985). Human medial temporal-lobe stimulation disrupts both formation and retrieval of recent memories. *Brain Cogn*, *4*(3), 287-295.

Hamberger, M. J., & Seidel, W. T. (2003). Auditory and visual naming tests: normative and patient data for accuracy, response time, and tip-of-the-tongue. *J Int Neuropsychol Soc*, *9*(3), 479-489.

Hardiman, O., Burke, T., Phillips, J., Murphy, S., O'Moore, B., Staunton, H., & Farrell, M. A. (1988). Microdysgenesis in resected temporal neocortex: incidence and clinical significance in focal epilepsy. *Neurology*, *38*(7), 1041-1047.

Hasegawa, I., Fukushima, T., Ihara, T., & Miyashita, Y. (1998). Callosal window between prefrontal cortices: cognitive interaction to retrieve long-term memory. *Science*, *281*(5378), 814-818.

Hauser, W. A., & Hesdorffer, D. C. (1990). *Epilepsy: Frequency, Causes and Consequences*. New York: Demos.

Helmstaedter, C. (2002). Effects of chronic epilepsy on declarative memory systems. *Prog Brain Res*, *135*, 439-453.

Helmstaedter, C., Elger, C. E., Hufnagel, A., Zentner, J., & Schramm, J. (1996). Different effects of left anterior temporal lobectomy, selective amygdalohippocampectomy, and

temporal cortical lesionectomy on verbal learning, memory, and recognition. *J Epilepsy*, 9, 39-45.

Helmstaedter, C., Grunwald, T., Lehnertz, K., Gleissner, U., & Elger, C. E. (1997). Differential involvement of left temporolateral and temporomesial structures in verbal declarative learning and memory: evidence from temporal lobe epilepsy. *Brain Cogn*, 35(1), 110-131.

Helmstaedter, C., Kurthen, M., Linke, D. B., & Elger, C. E. (1994). Right hemisphere restitution of language and memory functions in right hemisphere language-dominant patients with left temporal lobe epilepsy. *Brain*, 117 (Pt 4), 729-737.

Hermann, B., Seidenberg, M., Bell, B., Rutecki, P., Sheth, R., Ruggles, K., Wendt, G., O'Leary, D., & Magnotta, V. (2002). The neurodevelopmental impact of childhood-onset temporal lobe epilepsy on brain structure and function. *Epilepsia*, 43(9), 1062-1071.

Hermann, B. P., Seidenberg, M., Haltiner, A., & Wyler, A. R. (1995). Relationship of age at onset, chronologic age, and adequacy of preoperative performance to verbal memory change after anterior temporal lobectomy. *Epilepsia*, 36(2), 137-145.

Hermann, B. P., Seidenberg, M., Shoenfeld, J., & Davies, K. (1997). Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol*, 54, 369-376.

Holstege, J. C., & Vrensens, G. F. (1988). Anterograde tracing in the brain using autoradiography and HRP-histochemistry. A comparison at the ultrastructural level. *J Microsc*, 150 (Pt 3), 233-243.

Honey, G. D., Suckling, J., Zelaya, F., Long, C., Routledge, C., Jackson, S., Ng, V., Fletcher, P. C., Williams, S. C., Brown, J., & Bullmore, E. T. (2003). Dopaminergic drug effects on physiological connectivity in a human cortico-striato-thalamic system. *Brain*, 126(Pt 8), 1767-1781.

Honig, M. G., & Hume, R. I. (1989). Carbocyanine dyes. Novel markers for labelling neurons. *Trends Neurosci*, 12(9), 336-338.

ILAE. (1981). Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 22(4), 489-501.

ILAE. (1989). Proposal for revised clasification of epilepsies and epileptic syndromes. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 30, 389-399.

Jabbari, B., Van Nostrand, D., Gunderson, C. H., Bartoszek, D., Mitchell, M. H., Lombardo, M., Citrin, C., & Sherman, J. (1991). EEG and neuroimaging localization in partial epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 79(2), 108-113.

Jack, C. R., Jr., Nichols, D. A., Sharbrough, F. W., Marsh, W. R., & Petersen, R. C. (1988). Selective posterior cerebral artery Amytal test for evaluating memory function before surgery for temporal lobe seizure. *Radiology*, 168(3), 787-793.

James, W. (1890). *Principles of psychology*. New York: Holt.

Johnson, M. K., Raye, C. L., Mitchell, K. J., Greene, E. J., & Anderson, A. W. (2003). FMRI evidence for an organization of prefrontal cortex by both type of process and type of information. *Cereb Cortex*, 13(3), 265-273.

Jones-Gotman, M., Smith, M., & Zatorre, R. (1987). Neuropsychological Testing for Localizing and Lateralizing the Epileptogenic Region. In J. J. Engel (Ed.), *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York: Raven Press.

Jones-Gotman, M., Smith, M. L., & Zatorre, R. J. (1993). Neuropsychological testing for localizing and lateralizing the epileptogenic region. In J. J. Engel (Ed.), *Surgical Treatment of the Epilepsies* (2nd ed., pp. 245-261). New York: Raven Press.

Jones-Gotman, M., Zatorre, R. J., Olivier, A., Andermann, F., Cendes, F., Staunton, H., McMackin, D., Siegel, A. M., & Wieser, H. G. (1997). Learning and retention of words and designs following excision from medial or lateral temporal-lobe structures. *Neuropsychologia*, 35(7), 963-973.

- Jooma, R., Yeh, H. S., Privitera, M. D., & Gartner, M. (1995). Lesionectomy versus electrophysiologically guided resection for temporal lobe tumors manifesting with complex partial seizures. *J Neurosurg*, *83*(2), 231-236.
- Kapur, N., Barker, S., Burrows, E. H., Ellison, D., Brice, J., Illis, L. S., Scholey, K., Colbourn, C., Wilson, B., & Loates, M. (1994). Herpes simplex encephalitis: long term magnetic resonance imaging and neuropsychological profile. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *57*(11), 1334-1342.
- Kapur, N., & Preveit, M. (2003). Unexpected amnesia: are there lessons to be learned from cases of amnesia following unilateral temporal lobe surgery? *Brain*, *126*(Pt 12), 2573-2585.
- Karol, E. A., & Pandya, D. N. (1971). The distribution of the corpus callosum in the Rhesus monkey. *Brain*, *94*(3), 471-486.
- Kim, D. S., & Garwood, M. (2003). High-field magnetic resonance techniques for brain research. *Curr Opin Neurobiol*, *13*(5), 612-619.
- Kloppel, S., & Buchel, C. (2005). Alternatives to the Wada test: a critical view of functional magnetic resonance imaging in preoperative use. *Curr Opin Neurol*, *18*(4), 418-423.
- Kohler, S., Moscovitch, M., Winocur, G., Houle, S., & McIntosh, A. R. (1998). Networks of domain-specific and general regions involved in episodic memory for spatial location and object identity. *Neuropsychologia*, *36*(2), 129-142.
- Kritchevsky, M., & Squire, L. R. (1993). Permanent global amnesia with unknown etiology. *Neurology*, *43*(2), 326-332.
- Lacruz, M. E., Alarcon, G., Akanuma, N., Lum, F. C., Kissani, N., Koutroumanidis, M., Adachi, N., Binnie, C. D., Polkey, C. E., & Morris, R. G. (2004). Neuropsychological effects associated with temporal lobectomy and amygdalohippocampectomy depending on Wada test failure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *75*(4), 600-607.
- LaVail, J. H. (1975). The retrograde transport method. *Fed Proc*, *34*(7), 1618-1624.

- Lavenex, P., & Amaral, D. G. (2000). Hippocampal-neocortical interaction: a hierarchy of associativity. *Hippocampus*, *10*, 420-430.
- Lee, G. P., Loring, D. W., Smith, J. R., & Flanigin, H. F. (1990). Material specific learning during electrical stimulation of the human hippocampus. *Cortex*, *26*(3), 433-442.
- Lepage, M., Ghaffar, O., Nyberg, L., & Tulving, E. (2000). Prefrontal cortex and episodic memory retrieval mode. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *97*(1), 506-511.
- Lieb, J. P., & Babb, T. L. (1986). Interhemispheric propagation time of human hippocampal seizures: II. Relationship to pathology and cell density. *Epilepsia*, *27*(3), 294-300.
- Lieb, J. P., Engel, J., Jr., & Babb, T. L. (1986). Interhemispheric propagation time of human hippocampal seizures. I. Relationship to surgical outcome. *Epilepsia*, *27*(3), 286-293.
- Lieb, J. P., Engel, J., Jr., Brown, W. J., Gevins, A. S., & Crandall, P. H. (1981). Neuropathological findings following temporal lobectomy related to surface and deep EEG patterns. *Epilepsia*, *22*(5), 539-549.
- Lieb, J. P., Engel, J., Jr., Gevins, A., & Crandall, P. H. (1981). Surface and deep EEG correlates of surgical outcome in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, *22*(5), 515-538.
- Loring, D. W., Lee, G. P., Flanigin, H. F., Meador, K. J., Smith, J. R., Gallagher, B. B., & King, D. W. (1988). Verbal memory performance following unilateral electrical stimulation of the human hippocampus. *Journal of Epilepsy*, *1*, 79-85.
- Loring, D. W., Lee, G. P., Meador, K. J., Flanigin, H. F., Smith, J. R., Figueroa, R. E., & Martin, R. C. (1990). The intracarotid amobarbital procedure as a predictor of memory failure following unilateral temporal lobectomy. *Neurology*, *40*(4), 605-610.
- Loring, D. W., Strauss, E., Hermann, B. P., Perrine, K., Trenerry, M. R., Barr, W. B., Westerveld, M., Chelune, G. J., Lee, G. P., & Meador, K. J. (1999). Effects of anomalous language representation on neuropsychological performance in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, *53*(2), 260-264.

- Macdonald, B. K., Cockerell, O. C., Sander, J. W., & Shorvon, S. D. (2000). The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain*, *123*(4), 665-676.
- Malow, B. A., Blaxton, T. A., Sato, S., Bookheimer, S. Y., Kufta, C. V., Figlozzi, C. M., & Theodore, W. H. (1996). Cortical stimulation elicits regional distinctions in auditory and visual naming. *Epilepsia*, *37*(3), 245-252.
- Mandler, G. (1980). Recognizing: the judgment of previous occurrence. *Psychological Review*, *87*(3), 252-271.
- Manns, J. R., & Squire, L. R. (1999). Impaired recognition memory on the Doors and People Test after damage limited to the hippocampal region. *Hippocampus*, *9*(5), 495-499.
- Martin, A. (1999). Automatic activation of the medial temporal lobe during encoding: lateralized influences of meaning and novelty. *Hippocampus*, *9*(1), 62-70.
- Mayes, A. R., & Montaldi, D. (1999). The neuroimaging of long-term memory encoding processes. *Memory*, *7*(5-6), 613-659.
- McCarthy, R. A., Kopelman, M. D., & Warrington, E. K. (2005). Remembering and forgetting of semantic knowledge in amnesia: a 16-year follow-up investigation of RFR. *Neuropsychologia*, *43*(3), 356-372.
- McCorry, D. J., & Crowley, P. (2005). Transient global amnesia secondary to herpes simplex viral encephalitis. *Qjm*, *98*(2), 154-155.
- McIntosh, A. M., Wilson, S. J., & Berkovic, S. F. (2001). Seizure outcome after temporal lobectomy: current research practice and findings. *Epilepsia*, *42*(10), 1288-1307.
- McNamara, J. O. (1994). Cellular and molecular basis of epilepsy. *J Neurosci*, *14*(6), 3413-3425.
- Menon, R. S., & Kim, S. G. (1999). Spatial and temporal limits in cognitive neuroimaging with fMRI. *Trends Cogn Sci*, *3*(6), 207-216.

- Mesulam, M. M. (1979). Tracing neural connections of human brain with selective silver impregnation. Observations on geniculocalcarine, spinothalamic, and entorhinal pathways. *Arch Neurol*, 36(13), 814-818.
- Meunier, M., Bachevalier, J., & Mishkin, M. (1997). Effects of orbital frontal and anterior cingulate lesions on object and spatial memory in rhesus monkeys. *Neuropsychologia*, 35(7), 999-1015.
- Milner, B. (1967). Brain mechanisms suggested by studies of temporal lobes. In F. L. Darley (Ed.), *Brain mechanisms underlying speech and language* (pp. 122–145). New York: Grune & Stratton.
- Milner, B. (1972). Disorders of learning and memory after temporal lobe lesions in man. *Clin. Neurosurg.*, 19, 421-466.
- Milner, B., Branch, C., & Rasmussen, T. (1962). Study of short-term memory after intracarotid injection of sodium amytal. *Trans. Am. Neurol. Assoc.*, 87, 224–226.
- Morris, R. G., Polkey, C. E., & Cox, T. (1998). Independent recovery of memory and language functioning during the Intracarotid Sodium Amytal Test. *J Clin Exp Neuropsychol*, 20(4), 433-444.
- Morton, N., Polkey, C. E., Cox, T., & Morris, R. G. (1996). Episodic memory dysfunction during sodium amytal testing of epileptic patients in relation to posterior cerebral artery perfusion. *J Clin Exp Neuropsychol*, 18(1), 24-37.
- Mumby, D. G. (2001). Perspectives on object-recognition memory following hippocampal damage: lessons from studies in rats. *Behav Brain Res*, 127(1-2), 159-181.
- Mumby, D. G., Pinel, J. P. J., Kornecook, T. J., Shen, M. J., & Redila, V. A. (1995). Memory deficits following lesions of hippocampus or amygdala in rat: assessment by an object-memory test battery. *Psychobiology*, 23, 26–36.
- Mumby, D. G., Wood, E. R., & Pinel, J. P. J. (1992). Object recognition memory is only mildly impaired in rats with lesions of the hippocampus and amygdala. *Psychobiology*, 20, 18–27.

- Murray, E. A., & Mishkin, M. (1998). Object recognition and location memory in monkeys with excitotoxic lesions of the amygdala and hippocampus. *J Neurosci*, *18*(16), 6568-6582.
- Myer, C. E., Bryant, D., DeLuca, J., & Gluck, M. A. (2002). Dissociating basal forebrain and medial temporal amnesic syndromes: insights from classical conditioning. *Integr Physiol Behav Sci*, *37*(2), 85-102.
- Nyberg, L., McIntosh, A. R., Houle, S., Nilsson, L. G., & Tulving, E. (1996). Activation of medial temporal structures during episodic memory retrieval. *Nature*, *380*(6576), 715-717.
- Nyberg, L., Persson, J., Habib, R., Tulving, E., McIntosh, A. R., Cabeza, R., & Houle, S. (2000). Large scale neurocognitive networks underlying episodic memory. *J Cogn Neurosci*, *12*(1), 163-173.
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *87*(24), 9868-9872.
- Ogawa, S., Menon, R. S., Kim, S. G., & Ugurbil, K. (1998). On the characteristics of functional magnetic resonance imaging of the brain. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*, *27*, 447-474.
- Ojemann, G., & Fedio, P. (1968). Effect of stimulation of the human thalamus and parietal and temporal white matter on short-term memory. *J Neurosurg*, *29*(1), 51-59.
- Ojemann, G. A., & Dodrill, C. B. (1985). Verbal memory deficits after left temporal lobectomy for epilepsy. Mechanism and intraoperative prediction. *J Neurosurg*, *62*(1), 101-107.
- Ojemann, G. A., Sutherling, W. W., Lesser, R. P., Dinner, D. S., Jayakar, P., & Saint-Hilaire, J. M. (1993). Cortical stimulation. In J. J. Engel (Ed.), *Surgical Treatment of Epilepsies* (2nd edition ed., pp. 399-414). New York: Raven Press.
- Olivier, A. (1987). Commentary: cortical resections. In J. J. Engel (Ed.), *Surgical treatment of the epilepsies* (pp. 405-416). New York: Raven Press.

Olivier, A., Gloor, P., Quesney, L. F., & Andermann, F. (1983). The indications for and the role of depth electrode recording in epilepsy. *Appl Neurophysiol*, 46(1-4), 33-36.

Ommaya, A. K., & Fedio, P. (1972). The contribution of cingulum and hippocampal structures to memory mechanisms in man. *Confin. neurol.*, 34, 398-411.

Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe. *Arch. Psychol.*, 30, 206 -356.

Otten, L. J., & Rugg, M. D. (2001). Task-dependency of the neural correlates of episodic encoding as measured by fMRI. *Cereb Cortex*, 11(12), 1150-1160.

Palmini, A., Andermann, F., Olivier, A., Tampieri, D., Robitaille, Y., Melanson, D., & Ethier, R. (1991). Neuronal migration disorders: a contribution of modern neuroimaging to the etiologic diagnosis of epilepsy. *Can J Neurol Sci*, 18(4 Suppl), 580-587.

Palmini, A. L., Gloor, P., & Jones-Gotman, M. (1992). Pure amnesic seizures in temporal lobe epilepsy. Definition, clinical symptomatology and functional anatomical considerations. *Brain*, 115 (Pt 3), 749-769.

Pandya, D. N., & Seltzer, B. (1986). The topography of commissural fibers. In L. Ptito & H. Jasper (Eds.), *Two Hemispheres-One Brain: Functions of the Corpus Callosum* (pp. 44-73). New York: Alan R. Liss.

Pauli, E., Pickel, S., Schulemann, H., Buchfelder, M., & Stefan, H. (1999). Neuropsychologic findings depending on the type of the resection in temporal lobe epilepsy. *Adv Neurol*, 81, 371-377.

Paus, T., Jech, R., Thompson, C. J., Comeau, R., Peters, T., & Evans, A. C. (1997). Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *J Neurosci*, 17(9), 3178-3184.

Paus, T., Marrett, S., Worsley, K., & Evans, A. (1996). Imaging motor-to-sensory discharges in the human brain: an experimental tool for the assessment of functional connectivity. *Neuroimage*, 4(2), 78-86.

- Pavio, A., Yuille, J. C., & Madigan, S. A. (1968). Concreteness, imagery and meaningfulness values for 925 words. *Journal of Experimental Psychology Monograph*, 76(Supplement 3).
- Penfield, W., & Mathieson, G. (1974). Memory. Autopsy findings and comments on the role of hippocampus in experiential recall. *Arch Neurol*, 31(3), 145-154.
- Penfield, W., & Milner, B. (1958). Memory deficit produced by bilateral lesions in the hippocampal zone. *AMA Arch Neurol Psychiatry*, 79(5), 475-497.
- Phillips, N. A., & McGlone, J. (1995). Grouped data do not tell the whole story: individual analysis of cognitive change after temporal lobectomy. *J Clin Exp Neuropsychol*, 17(5), 713-724.
- Polkey, C. (1993). Preoperative tailoring of temporal lobe resections. In J. J. Engel (Ed.), *Surgical treatment of the epilepsies*. (pp. 473–480). New York: Raven Press.
- Powell, H. W., Koepp, M. J., Richardson, M. P., Symms, M. R., Thompson, P. J., & Duncan, J. S. (2004). The application of functional MRI of memory in temporal lobe epilepsy: a clinical review. *Epilepsia*, 45(7), 855-863.
- Reed, J. M., & Squire, L. R. (1997). Impaired recognition memory in patients with lesions limited to the hippocampal formation. *Behav Neurosci*, 111(4), 667-675.
- Rempel-Clower, N. L., Zola, S. M., Squire, L. R., & Amaral, D. G. (1996). Three cases of enduring memory impairment after bilateral damage limited to the hippocampal formation. *J Neurosci*, 16(16), 5233-5255.
- Renowden, S. A., Matkovic, Z., Adams, C. B., Carpenter, K., Oxbury, S., Molyneux, A. J., Anslow, P., & Oxbury, J. (1995). Selective amygdalohippocampectomy for hippocampal sclerosis: postoperative MR appearance. *AJNR Am J Neuroradiol*, 16(9), 1855-1861.
- Rolls, E. T. (2004). Convergence of sensory systems in the orbitofrontal cortex in primates and brain design for emotion. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*, 281(1), 1212-1225.

- Rombouts, S. A., Stam, C. J., Kuijter, J. P., Scheltens, P., & Barkhof, F. (2003). Identifying confounds to increase specificity during a "no task condition". Evidence for hippocampal connectivity using fMRI. *Neuroimage*, *20*(2), 1236-1245.
- Rugg, M. D., Fletcher, P. C., Frith, C. D., Frackowiak, R. S., & Dolan, R. J. (1997). Brain regions supporting intentional and incidental memory: a PET study. *Neuroreport*, *8*(5), 1283-1287.
- Rugg, M. D., Otten, L. J., & Henson, R. N. (2002). The neural basis of episodic memory: evidence from functional neuroimaging. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *357*(1424), 1097-1110.
- Ryle, G. (1949). *The concept of mind*. London: Hutchinson.
- Sack, A. T., & Linden, D. E. (2003). Combining transcranial magnetic stimulation and functional imaging in cognitive brain research: possibilities and limitations. *Brain Res Brain Res Rev*, *43*(1), 41-56.
- Schacter, D. L., Alpert, N. M., Savage, C. R., Rauch, S. L., & Albert, M. S. (1996). Conscious recollection and the human hippocampal formation: evidence from positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *93*(1), 321-325.
- Schacter, D. L., Chiu, C. Y., & Ochsner, K. N. (1993). Implicit memory: a selective review. *Annu Rev Neurosci*, *16*, 159-182.
- Schacter, D. L., Curran, T., Galluccio, L., Milberg, W. P., & Bates, J. F. (1996). False recognition and the right frontal lobe: a case study. *Neuropsychologia*, *34*(8), 793-808.
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *20*(1), 11-21.
- Shorvon, S. D. (1996). The epidemiology and treatment of chronic and refractory epilepsy. *Epilepsia*, *37 Suppl 2*, S1-S3.
- Silbergeld, D. L., & Ojemann, G. A. (1993). The tailored temporal lobectomy. *Neurosurg Clin N Am*, *4*(2), 273-281.

Simons, J. S., Graham, K. S., Owen, A. M., Patterson, K., & Hodges, J. R. (2001). Perceptual and semantic components of memory for objects and faces: a pet study. *J Cogn Neurosci*, *13*(4), 430-443.

Simons, J. S., & Spiers, H. J. (2003). Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nat Rev Neurosci*, *4*(8), 637-648.

Smith, J. R., Hardy, T. L., Rose, D. F., Flanigin, H. F., King, D. W., Gallagher, B. B., Murro, A. M., & Fifer, A. (1992). Comparison of CT- versus MRI-guided, computer-assisted depth electrode implantation. *Stereotact Funct Neurosurg*, *58*(1-4), 189-193.

Smith, M. L. (1989). Memory disorders associated with temporal-lobe lesions. In F. Boller & J. Grafman (Eds.), *Handbook of neuropsychology* (pp. 91–106). Amsterdam: Elsevier Science Publishers.

Snodgrass, J. G., & Vanderwart, M. (1980). A standardized set of 260 pictures: norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. *J Exp Psychol [Hum Learn]*, *6*(2), 174-215.

Spencer, D. D., Spencer, S. S., Mattson, R. H., Williamson, P. D., & Novelly, R. A. (1984). Access to the posterior medial temporal lobe structures in the surgical treatment of temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery*, *15*(5), 667-671.

Spencer, S. S. (1998). Substrates of localization-related epilepsies: biologic implications of localizing findings in humans. *Epilepsia*, *39*(2), 114-123.

Spencer, S. S., & Lamoureux, D. (1996). Invasive electroencephalography evaluation for epilepsy surgery. In S. Shorvon, F. Dreifuss & D. Fish (Eds.), *The treatment of epilepsy* (pp. 562-588). Oxford: Blackwell Science.

Squire, L. R. (1986). Mechanisms of memory. *Science*, *232*(4758), 1612-1619.

Squire, L. R. (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev*, *99*(2), 195-231.

Squire, L. R., Clark, R. E., & Bayley, P. J. (2004). Medial temporal lobe function and memory. In M. Gazzaniga (Ed.), *The Cognitive Neurosciences* (3rd ed.). Cambridge: MIT Press.

Squire, L. R., Clark, R. E., & Knowlton, B. J. (2001). Retrograde amnesia. *Hippocampus*, *11*(1), 50-55.

Squire, L. R., Stark, C. E., & Clark, R. E. (2004). The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci*, *27*, 279-306.

Squire, L. R., & Zola, S. M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *93*(24), 13515-13522.

Squire, L. R., & Zola, S. M. (1998). Episodic memory, semantic memory, and amnesia. *Hippocampus*, *8*(3), 205-211.

Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, *253*(5026), 1380-1386.

Squire, L. R., Zola-Morgan, S., & Chen, K. S. (1988). Human amnesia and animal models of amnesia: performance of amnesic patients on tests designed for the monkey. *Behav Neurosci*, *102*(2), 210-221.

Stark, C. E., & Okado, Y. (2003). Making memories without trying: medial temporal lobe activity associated with incidental memory formation during recognition. *J Neurosci*, *23*(17), 6748-6753.

Stefanacci, L., Buffalo, E. A., Schmolck, H., & Squire, L. R. (2000). Profound amnesia after damage to the medial temporal lobe: A neuroanatomical and neuropsychological profile of patient E. P. *J Neurosci*, *20*(18), 7024-7036.

Steinbusch, H. W., Wouterlood, F. G., de Vente, J., Bol, J. G., & Berkenbosch, F. (1988). Immunohistochemical localization of monoamines and cyclic nucleotides. Their application in quantitative immunofluorescence studies and tracing monoaminergic neuronal connections. *Acta Histochem Suppl*, *35*, 86-106.

- Stevens, J. V., Erwin, F., Pacheco, P., & Suematsu, K. (1969). Deep temporal stimulation in man. Long latency, long lasting psychological changes. *Arch Neurol*, *21*(2), 157-169.
- Strother, S. C., Anderson, J. R., Schaper, K. A., Sidtis, J. J., Liow, J. S., Woods, R. P., & Rottenberg, D. A. (1995). Principal component analysis and the scaled subprofile model compared to intersubject averaging and statistical parametric mapping: I. "Functional connectivity" of the human motor system studied with [¹⁵O]water PET. *J Cereb Blood Flow Metab*, *15*(5), 738-753.
- Takashima, A., Jensen, O., Oostenveld, R., Maris, E., van de Coevering, M., & Fernandez, G. (2005). Successful declarative memory formation is associated with ongoing activity during encoding in a distributed neocortical network related to working memory: a magnetoencephalography study. *Neuroscience*, *139*(1), 291-7.
- Thatcher, R. W., Krause, P. J., & Hrybyk, M. (1986). Cortico-cortical associations and EEG coherence: a two-compartmental model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *64*(2), 123-143.
- Tomita, H., Ohbayashi, M., Nakahara, K., Hasegawa, I., & Miyashita, Y. (1999). Top-down signal from prefrontal cortex in executive control of memory retrieval. *Nature*, *401*(6754), 699-703.
- Tucker, D. M., Roth, D. L., & Bair, T. B. (1986). Functional connections among cortical regions: topography of EEG coherence. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *63*(3), 242-250.
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In E. Tulving & W. Donaldson (Eds.), *Organization of memory* (pp. 381-403). New York: Academic Press.
- Tulving, E., Kapur, S., Craik, F. I., Moscovitch, M., & Houle, S. (1994). Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *91*(6), 2016-2020.
- Turner, R., Le Bihan, D., Moonen, C. T., Despres, D., & Frank, J. (1991). Echo-planar time course MRI of cat brain oxygenation changes. *Magn Reson Med*, *22*(1), 159-166.

Valentin, A., Alarcon, G., Garcia-Seoane, J. J., Lacruz, M. E., Nayak, S. D., Honavar, M., Selway, R. P., Binnie, C. D., & Polkey, C. E. (2005). Single-pulse electrical stimulation identifies epileptogenic frontal cortex in the human brain. *Neurology*, *65*(3), 426-435.

Valentin, A., Anderson, M., Alarcon, G., Seoane, J. J., Selway, R., Binnie, C. D., & Polkey, C. E. (2002). Responses to single pulse electrical stimulation identify epileptogenesis in the human brain in vivo. *Brain*, *125*(Pt 8), 1709-1718.

Van Buren, J. M. (1987). Complications of surgical procedures in the treatment and diagnosis of epilepsy. In J. Engel, Jr. (Ed.), *Surgical treatment of the epilepsies* (pp. 465-475). New York: Raven Press.

Van Hoesen, G., & Pandya, D. N. (1975). Some connections of the entorhinal (area 28) and perirhinal (area 35) cortices of the rhesus monkey. I. Temporal lobe afferents. *Brain Res*, *95*(1), 1-24.

Van Hoesen, G., Pandya, D. N., & Butters, N. (1975). Some connections of the entorhinal (area 28) and perirhinal (area 35) cortices of the rhesus monkey. II. Frontal lobe afferents. *Brain Res*, *95*(1), 25-38.

Van Hoesen, G. W. (1982). The parahippocampal gyrus: new observations regarding its cortical connections in the monkey. *Trends Neurosci*, *5*, 345-350.

Van Hoesen, G. W., Pandya, D. N., & Butters, N. (1972). Cortical afferents to the entorhinal cortex of the Rhesus monkey. *Science*, *175*(29), 1471-1473.

Veenman, C. L., Reiner, A., & Honig, M. G. (1992). Biotinylated dextran amine as an anterograde tracer for single- and double-labeling studies. *J Neurosci Methods*, *41*(3), 239-254.

Ventura, R., Pascucci, T., Catania, M. V., Musumeci, S. A., & Puglisi-Allegra, S. (2004). Object recognition impairment in Fmr1 knockout mice is reversed by amphetamine: involvement of dopamine in the medial prefrontal cortex. *Behav Pharmacol*, *15*(5-6), 433-442.

Visser, R. S. H. (1973). *Manual of the Complex Figure Test CFT: A Test Involving Restructuring Behaviour Developed for the Assessment of Brain Damage*. Amsterdam: Sweta & Zeitlinger BV.

Wada, J. (1949). A new method for the determination of the side of cerebral speech dominance: a preliminary report on the intracarotid injection of sodium amytal in man. *Igaku Seibutsugaku (Med Biol)*, *14*, 221-222.

Wada, J., & Rasmussen, T. (1960). Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance: experimental and clinical observations. *J. Neurosurg.*, *17*, 266–282.

Wagner, A. D., Koutstaal, W., & Schacter, D. L. (1999). When encoding yields remembering: insights from event-related neuroimaging. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *354*(1387), 1307-1324.

Wagner, A. D., Schacter, D. L., Rotte, M., Koutstaal, W., Maril, A., Dale, A. M., Rosen, B. R., & Buckner, R. L. (1998). Building memories: remembering and forgetting of verbal experiences as predicted by brain activity. *Science*, *281*(5380), 1188-1191.

Wechsler, D. (1987). *Manual for the Wechsler Memory Scale-Revised*. New York: The Psychological Corporation.

Wechsler, D. (1997). *Wechsler Memory Scale—Third edition. Administration and scoring manual*. USA: The Psychological Corporation.

Wechsler, D. (1999). *Wechsler abbreviated scale of intelligence manual*. San Antonio: TX: The Psychological Corporation.

Wieser, H. G. (1986). Selective amygdalohippocampectomy: indications, investigative technique and results. *Adv Tech Stand Neurosurg*, *13*, 39-133.

Wieser, H. G. (1991). Selective amygdalohippocampectomy: indications and follow-up. *Can J Neurol Sci*, *18*(4 Suppl), 617-627.

Wieser, H. G., Engel, J. J., Williamson, P. D., Babb, T. L., & Gloor, P. (1993). Surgically remediable temporal lobe syndromes. In J. J. Engel (Ed.), *Surgical Treatment of the Epilepsies* (pp. 49-63). New York: Raven Press.

Wieser, H. G., & Yasargil, M. G. (1982). Selective amygdalohippocampectomy as a surgical treatment of mesiobasal limbic epilepsy. *Surg Neurol*, 17(6), 445-457.

Wilson, C. L., & Engel, J. J. (1993). Electrical stimulation of the human epileptic limbic cortex. *Adv Neurol*, 63, 103-113.

Wilson, C. L., Isokawa, M., Babb, T. L., & Crandall, P. H. (1990). Functional connections in the human temporal lobe. I. Analysis of limbic system pathways using neuronal responses evoked by electrical stimulation. *Exp Brain Res*, 82, 279-292.

Wilson, C. L., Isokawa, M., Babb, T. L., Crandall, P. H., Levesque, M. F., & Engel, J., Jr. (1991). Functional connections in the human temporal lobe II. Evidence for a loss of functional linkage between contralateral limbic structures. *Exp Brain Res*, 85(1), 174-187.

Wilson, C. L., Isokawa-Akesson, M., Babb, T. L., Engel, J. J., Cahan, L. D., & Crandall, P. H. (1987). A comparative view of local and interhemispheric limbic pathways in humans: an evoked potential analysis. In J. J. Engel, G. A. Ojemann, H. O. Lüders & P. D. Williamson (Eds.), *Fundamental mechanisms of human brain function: opportunities for direct investigation in association with the surgical treatment of epilepsy* (pp. 27-38). Stuttgart, London: Raven Press.

Wilson, C. L., Khan, S. U., Engel, J., Jr., Isokawa, M., Babb, T. L., & Behnke, E. J. (1998). Paired pulse suppression and facilitation in human epileptogenic hippocampal formation. *Epilepsy Res*, 31(3), 211-230.

Winograd, T. (1975). Frame representations and the declarative/procedural controversy. In D. G. Bobrow & A. Collins (Eds.), *Representations and understanding: Studies in cognitive science* (pp. 185-210). New York: Academic Press.

Wolf, R. L., Ivnik, R. J., Hirschorn, K. A., Sharbrough, F. W., Cascino, G. D., & Marsh, W. R. (1993). Neurocognitive efficiency following left temporal lobectomy: standard versus limited resection. *J Neurosurg*, 79(1), 76-83.

Wyler, A. R., Hermann, B. P., & Somes, G. (1995). Extent of medial temporal resection on outcome from anterior temporal lobectomy: a randomized prospective study. *Neurosurgery*, *37*(5), 982-990; discussion 990-981.

Yonelinas, A. P., Kroll, N. E., Quamme, J. R., Lazzara, M. M., Sauve, M. J., Widaman, K. F., & Knight, R. T. (2002). Effects of extensive temporal lobe damage or mild hypoxia on recollection and familiarity. *Nat Neurosci*, *5*(11), 1236-1241.

Zentner, J., Hufnagel, A., Ostertun, B., Wolf, H. K., Behrens, E., Campos, M. G., Solymosi, L., Elger, C. E., Wiestler, O. D., & Schramm, J. (1996). Surgical treatment of extratemporal epilepsy: clinical, radiologic, and histopathologic findings in 60 patients. *Epilepsia*, *37*(11), 1072-1080.

Zhang, J., Wilson, C. L., Levesque, M. F., Behnke, E. J., & Lufkin, R. B. (1993). Temperature changes in nickel-chromium intracranial depth electrodes during MR scanning. *AJNR Am J Neuroradiol*, *14*(2), 497-500.

Zola, S. M., Squire, L. R., Teng, E., Stefanacci, L., Buffalo, E. A., & Clark, R. E. (2000). Impaired recognition memory in monkeys after damage limited to the hippocampal region. *J Neurosci*, *20*(1), 451-463.

Zola-Morgan, S., & Squire, L. R. (1990). The neuropsychology of memory. Parallel findings in humans and nonhuman primates. *Ann N Y Acad Sci*, *608*, 434-450; discussion 450-436.

Zola-Morgan, S., Squire, L. R., & Amaral, D. G. (1986). Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *J Neurosci*, *6*(10), 2950-2967.

Zola-Morgan, S., Squire, L. R., & Mishkin, M. (1982). The neuroanatomy of amnesia: amygdala-hippocampus versus temporal stem. *Science*, *218*(4579), 1337-1339.

AGRADECIMIENTOS:

Durante los años que se han necesitado para realizar esta Tesis Doctoral muchas son las personas que han contribuido, en mayor o menor medida, al resultado final de la misma, a todas ellas gracias.

De modo especial quiero agradecer a mis directores de Tesis, Jorge García Seoane, Gonzalo Alarcón Palomo y Antonio Valentín Huete, por haberme dado la oportunidad de trabajar con ellos en los proyectos de investigación llevados a cabo en el hospital. A los tres gracias por su motivación en los proyectos de investigación, sus comentarios y su continuo apoyo a pesar de la distancia.

Al personal del departamento de neurofisiología clínica del hospital King's College (médicos, técnicos y enfermeras), por hacer posible la investigación dentro del ámbito clínico. Un agradecimiento especial a los profesores Colin D. Binnie, Charles E Polkey y Robin G. Morris, así como a los doctores Nozomi Akanuma y Dinesh Nayak, de los departamentos de neurofisiología clínica, neurocirugía y neuropsicología por su ayuda, sus comentarios y enseñanzas.

A mis hermanos, por su cariño, a Guido por su apoyo incondicional y muy especialmente a mi padre, por haberme dejado siempre elegir mi camino y por apoyarme en mis decisiones.

Por último, una investigación de este tipo no hubiera sido posible sin la desinteresada colaboración de las personas que tuvieron la paciencia de aguantar horas de pruebas psicométricas. Gracias a todos ellos.