

Protocolo para la Evaluación  
Prequirúrgica de las Funciones del  
Lenguaje y la Memoria en Pacientes con  
Epilepsia del Lóbulo Temporal Mesial:  
Estudio de los Procesos de Plasticidad  
Cerebral y sus Consecuencias  
Funcionales



Presentada por: Ana Sanjuán Tomás

Dirigida por: Dr. César Ávila Rivera



A mi familia,  
porque gran parte de lo que soy es gracias a vosotros,  
porque todo lo que hago tiene una gran parte de vosotros.



## **AGRADECIMIENTOS**

Esta tesis doctoral es el resultado de años de investigación, esfuerzo y dedicación. Quizá no sea capaz con ella de demostrar todo lo que he aprendido en el camino, pero sin duda, es el resultado de un trabajo hecho con ilusión, voluntad y perseverancia. En todo este tiempo, muchas personas estuvieron a mi lado, y no puedo hacer otra cosa que agradecerles todo lo que han aportado a ella y que ha hecho posible que llegara a su fin.

En primer lugar quisiera mostrarle mi más sincero agradecimiento a mi director de tesis y Catedrático en Psicología, el Dr. César Ávila. Por introducirme en el mundo de la investigación, por la dedicación empleada en este trabajo, por la comprensión y la paciencia mostrada durante todos estos años. Porque con tu actitud has facilitado siempre todo mi trabajo, porque con tus consejos has hecho que llegará más allá de lo que yo era capaz de ver.

Asimismo, me gustaría agradecerles a mis compañeros del grupo de investigación todos estos años de trabajo juntos. A la Dra. María Antonia Parcet, por el apoyo mostrado en estos años de doctorado. Al Dr. Alfonso Barrós, porque creo que nuestros caminos no han sido tan diferentes, y eso nos hace tener una complicidad especial. A la Dra. Cristina Forn, por todos los sábados que me acompañaste a Valencia, porque representas la firmeza y la pasión por lo que haces. A Noelia Ventura, que siempre ocupará un lugar especial para mí y cuyo apoyo ha sido insustituible en todo este proceso. Porque tanto a nivel personal como laboral, ya sabes todo lo que significas para mí, pero nunca me cansaré de decírtelo. A Juan Carlos Bustamante, sin el que la recogida de datos no hubiera sido posible. Por los eternos viajes a Valencia que se sabe cuando empiezan, pero nunca cuando acaban... A Aina Rodríguez, porque yo también me veo reflejada en ti, y sé

que tienes una gran investigadora dentro. A María García, que especialmente en los últimos tiempos, me ha ayudado con un trabajo eficaz y brillante. Y finalmente a las nuevas incorporaciones: Víctor, Manuel, Patricia, Javi, Maya y Chuan Chi que traen nuevos aires al grupo y lo expanden con su experiencia e ilusión.

Es para mí también imprescindible agradecer a todos los componentes de la Unidad de Epilepsia el haber hecho posible este trabajo. Porque sé todo el esfuerzo, y a la vez satisfacción, que supone para cada uno de ellos formar parte de este comité. Porque creo que unidades interdisciplinarias como ésta hacen que la ciencia avance y la práctica clínica mejore. Por mi parte, no cabe duda, me siento profundamente honrada por haberme permitido comenzar este proyecto con vosotros.

Finalmente, y con especial cariño, a todos aquéllos que han estado a mi lado durante este largo proceso. A mis amig@s, porque me siento muy afortunada de teneros cerca, porque vuestro apoyo incondicional y sincero es de un valor incalculable para mí. A Pau, por escucharme, aconsejarme y animarme en estos últimos meses tan difíciles. Vosotros me habéis ayudado a continuar cuando pensaba que no era capaz de lograrlo, nunca podré expresar todo lo que habéis significado para mí.

Muchas gracias a todos.





# ÍNDICE

1.- PRESENTACIÓN .....	13
2.- MARCO TEÓRICO .....	21
2.1.- BASES ANATÓMICAS DEL LENGUAJE.....	23
2.1.1.- Teorías clásicas: El modelo neurológico del siglo XIX.....	24
2.1.2.- El modelo del lenguaje de Cathy Price .....	27
2.2.- BASES ANATÓMICAS DE LA MEMORIA.....	31
2.2.1.- El lóbulo temporal mesial y la memoria declarativa .....	32
2.2.2.- El polo temporal y la memoria semántica .....	43
2.2.3.- La amígdala y el procesamiento de memorias emocionales .....	49
2.3.- LA EPILEPSIA.....	53
2.3.1.- Introducción.....	53
2.3.2.- La epilepsia del lóbulo temporal mesial .....	56
2.3.3.- Tratamiento quirúrgico en ELT.....	57
2.3.4.- Alteraciones neuropsicológicas en los pacientes con ELT .....	58
2.3.5.- Factores predictivos de las alteraciones postquirúrgicas .....	72
2.4.- SISTEMAS DE DIAGNÓSTICOS DE LA LATERALIZACIÓN DEL LENGUAJE Y LA MEMORIA A NIVEL PREQUIRÚRGICO .....	75
2.4.1.- El test de Wada .....	76
2.4.2.- La Resonancia Magnética funcional .....	83

3.- MARCO EXPERIMENTAL .....	111
3.1.- PLANTEAMIENTO .....	113
3.2.- OBJETIVOS .....	117
3.3.- ESTUDIO 1.- Desarrollo de una tarea para la evaluación del lenguaje receptivo: la tarea de Verificación de Oraciones. ....	123
3.4.- ESTUDIO 2.- Protocolo de estudio para la evaluación de las funciones del lenguaje y la memoria en pacientes con ELT .....	137
3.4.2- ESTUDIO 2A.- Reorganización de las funciones del lenguaje expresivo en pacientes con ELT.....	143
3.4.3.- ESTUDIO 2B.- Reorganización de las funciones del lenguaje receptivo en pacientes con ELT.....	165
3.4.4.- ESTUDIO 2C.- Estudio de las relaciones entre las tareas de lenguaje y las variables neuropsicológicas de memoria verbal .....	187
3.4.5- ESTUDIO 2D.- Reorganización de las funciones de la memoria en pacientes con ELT .....	199
4.- DISCUSIÓN GENERAL .....	239
5.- CONCLUSIONES.....	253
6.- REFERENCIAS .....	257
7.- ANEXOS .....	293

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

<b>ANOVA</b>	Análisis de Varianza
<b>BA</b>	Área de Brodmann
<b>BNT</b>	Test de denominación de Boston
<b>BOLD</b>	Blood Oxygenation Level dependent
<b>CA</b>	Curva de aprendizaje (TAVEC)
<b>CA-CP</b>	Comisura anterior-comisura posterior
<b>CE</b>	Codificación de escenas
<b>CI</b>	Cociente Intelectual
<b>DT</b>	Desviación típica
<b>EFR</b>	Epilepsia farmacoresistente
<b>EPI</b>	Echo Planar Imaging
<b>ELT</b>	Epilepsia del Lóbulo temporal
<b>ELTD</b>	Epilepsia del lóbulo temporal derecho
<b>ELTI</b>	Epilepsia del lóbulo temporal izquierdo
<b>FDR</b>	False Discovery Rate
<b>FF</b>	Fluidez Fonética (tarea de RMf)
<b>FFO</b>	Fluidez Fonética (evaluación neuropsicológica)
<b>FSE</b>	Fluidez semántica
<b>FWHM</b>	Full Width Half Maximum
<b>GV</b>	Generación verbal
<b>IL</b>	Índice de lateralización

<b>k</b>	Mínima extensión de clúster
<b>LCT</b>	Lesión cerebral temprana
<b>LTM</b>	Lóbulo temporal mesial
<b>MCP</b>	Memoria a corto plazo (TAVEC)
<b>MLP</b>	Memoria a largo plazo (TAVEC)
<b>MNI</b>	Montreal Neurology Institute
<b>n</b>	Tamaño de la muestra
<b>ns</b>	No significativa
<b>PA</b>	Paseo por tu Ciudad
<b>PET</b>	Positron Emission Tomography
<b>PT</b>	Polo temporal
<b>RM</b>	Resonancia magnética
<b>RMf</b>	Resonancia magnética funcional
<b>ROI</b>	Región de interés (del inglés, Region of interest)
<b>SPM5</b>	Statistical Parametric Mapping v5
<b>T</b>	Tesla
<b>TAVEC</b>	Test de de aprendizaje verbal España-Complutense
<b>TE</b>	Tiempo de Eco
<b>TR</b>	Tiempo de repetición
<b>VO</b>	Verificación de Oraciones
<b>WAIS-III</b>	Wechsler Adults Intelligence Scale III

# **1.-PRESENTACIÓN**



Este trabajo es el resultado de años de investigación y dedicación. Comenzamos con la Unidad de Epilepsia de la Fe (Valencia) hace ya 3 años, y hemos crecido a lo largo de este tiempo en el conocimiento de esta patología y sus consecuencias funcionales. El trabajo de un grupo multidisciplinar con figuras relevantes en el ámbito de la neurología, neurocirugía, electrofisiología, neuroradiología, neuropsicología, psiquiatría, etc. nos ha permitido el estudio de una muestra de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal(ELT) que llegaron de forma consecutiva a la Unidad. Por nuestra parte, los objetivos eran claros: 1) la creación de un protocolo para la evaluación prequirúrgica de las funciones del lenguaje y la memoria en pacientes con ELT; 2) estudiar los procesos de reorganización y plasticidad neuronal que dicha patología produce en los pacientes con ELT; y 3) evaluar la utilidad clínica de la RMf para predecir el riesgo de alteraciones postquirúrgicas. Hemos intentado mantener estos objetivos a lo largo de nuestro trabajo, y como paso previo a ello ha sido fundamental entender las funciones cognitivas que presentan riesgo de alteración en los pacientes bajo condiciones normales, así como entender la naturaleza de la epilepsia y sus consecuencias en los funcionales.

La epilepsia es una patología causada por las descargas excesivas de las neuronas cerebrales. Mientras el 70% de los pacientes se controlan mediante fármacos, el resto se considera farmacoresistente y en algunos casos puede beneficiarse de terapias alternativas como la cirugía. La epilepsia del lóbulo temporal mesial es la causa más común de epilepsia farmacoresistente y habitualmente se encuentra asociada a una atrofia o esclerosis del hipocampo. Uno de los objetivos fundamentales en la cirugía de la epilepsia es la eliminación de las crisis, sin causar daños neurológicos permanentes en el paciente. Las alteraciones cognitivas que encontramos de forma más frecuente en estos pacientes, tanto de

forma prequirúrgica como postquirúrgica, son en el lenguaje y la memoria. La alteración de la memoria episódica tiene una causa evidente, ya que el estudio de esta función en sujetos sanos evidencia que sus redes neuronales se localizan en aquellas áreas principalmente afectadas en los pacientes por ser el área de inicio de las crisis. Esta zona es, además, el objeto de la cirugía. La memoria semántica, y de forma secundaria a ella el lenguaje, encuentran sustratos cerebrales compartidos desde modelos como la teoría de la memoria declarativa en sujetos sanos. Finalmente, el lenguaje expresivo informa sobre la dominancia hemisférica, y por lo tanto, de la mayor probabilidad de riesgo de alteraciones postquirúrgicas.

Existen diferentes variables que se han relacionado con la menor probabilidad de alteraciones postquirúrgicas en los pacientes como son la presencia de esclerosis hipocampal, peor ejecución en la evaluación neuropsicológica prequirúrgica o menor edad del paciente en el momento de la cirugía. También se ha evidenciado que la preservación de la funcionalidad del hipocampo evaluada mediante diversas técnicas de diagnóstico clínico como el test de Wada y la resonancia magnética funcional (RMf), puede ser un buen predictor del déficit postquirúrgico. El test de Wada se ha considerado el “gold standard” en la evaluación prequirúrgica de los pacientes de ELT, pero es una técnica invasiva con no pocos problemas técnicos y metodológicos asociados. La RMf, sin embargo, es no invasiva y tienen una serie de cualidades, entre ellas la capacidad de localizar y lateralizar funciones cognitivas, que la han hecho ensalzarse como una de las más prometedoras técnicas alternativas.

Por lo tanto, un primer paso en nuestra aportación a la Unidad fue la creación de un protocolo de evaluación de las funciones del lenguaje y la memoria mediante técnicas de RMf. Buenos candidatos existían en la bibliografía previa

para la evaluación del lenguaje expresivo, como la tarea de Fluidez Fonética, pocos encontramos para la evaluación de las funciones receptoras. De esta necesidad nació nuestro primer estudio, que consistiría en la creación y validación de una tarea de las funciones del lenguaje receptor en sujetos sanos. Dicho estudio dio origen a la tarea de Verificación de Oraciones, que actualmente se encuentra en proceso de publicación en una revista de impacto internacional (Sanjuán y cols, en prensa). En cuanto a la memoria, los estudios previos mostraban tareas prometedoras como la Codificación de escenas y el Paseo por tu Ciudad, pero siempre con las dificultades que esta compleja función cognitiva presenta.

Tras configurar el protocolo, pasamos a aplicarlo en los pacientes que llegaban de forma consecutiva a la Unidad y tuvimos nuestra segunda gran oportunidad. La epilepsia del lóbulo temporal se ha considerado como uno de los mejores modelos humanos “in vivo” para el estudio de los procesos de reorganización y plasticidad cerebral. Las nuevas técnicas de neuroimagen han permitido un aumento exponencial del conocimiento de las redes neuronales que sustentan la cognición, y un buen ejemplo de ello es su aplicación en el estudio de la epilepsia. A partir de una patología crónica asociada a una lesión concreta (la esclerosis del hipocampo) podemos profundizar en el conocimiento de las redes neuronales que sustentan funciones tan complejas como el lenguaje y la memoria, y también, los procesos de plasticidad neuronal que se producen bajo estados patológicos. Además, el estudio de dichas funciones permite la mejor comprensión de la epilepsia, y aporta información relevante para la predicción de su comportamiento tras la cirugía.

Por lo tanto, con el fin de estudiar los procesos de plasticidad neuronal y sus consecuencias funcionales, nacieron los siguientes estudios del presente trabajo

recogidos en el apartado 2. En primer lugar describimos y discutimos los resultados obtenidos en el estudio de las consecuencias de la epilepsia a nivel prequirúrgico en las redes neuronales que sustentan el lenguaje y la memoria semántica (Estudios 2A y 2B) y su relación con la memoria verbal (Estudio 2C). A continuación, mostramos y debatimos los resultados obtenidos del estudio de los procesos de aprendizaje y recuperación de información en la memoria (Estudio 2D).

En cuanto a nuestro tercer objetivo, el tiempo no ha jugado a nuestro favor. Para conseguir evaluar la capacidad predictiva de la RMf es necesario el estudio longitudinal de los pacientes que contemple tanto la evaluación prequirúrgica como postquirúrgica. La muestra recogida hasta el momento no es suficiente, y los datos provisionales, por lo que preferimos dejarlo para futuros trabajos. Algunas inferencias sobre el comportamiento postquirúrgico de las funciones del lenguaje y la memoria se pueden realizar mediante el estudio de los datos prequirúrgicos y su relación con la función, pero evidentemente, tan solo serán confirmados de forma definitiva con el estudio del cambio postquirúrgico.

Por lo tanto, y con el objetivo de introducir nuestro trabajo, partimos del principio de que todo conocimiento de un proceso cognitivo bajo condiciones patológicas, debe partir de un profundo conocimiento del mismo bajo condiciones normales. En consecuencia, comenzamos nuestro marco teórico con una descripción de las redes neuronales que sustentan el lenguaje y la memoria en sujetos sanos. En cuanto a la memoria, pensamos que resultaba de especial interés describir todas las áreas implicadas, pero quizá, poner especial énfasis en aquellas que posteriormente son objeto de la cirugía del LTM: el hipocampo, el polo temporal y la amígdala. A continuación pasamos a describir la epilepsia, y en

concreto la ELT, y las alteraciones neuropsicológicas tanto a nivel prequirúrgico como postquirúrgico asociada a ella. Es evidente que tanto para la creación de un protocolo de evaluación prequirúrgica como para el estudio de los procesos de reorganización de las funciones cognitivas, es necesario entender la naturaleza de las alteraciones a las que se ve sometida la población objeto de estudio. Posteriormente quisimos profundizar en las técnicas de diagnóstico clínico como el Wada o la RMf por su importancia en la predicción de los déficits postquirúrgicos. Y finalmente, quisimos mostrar los resultados que la RMf ha aportado en torno al conocimiento de la reorganización de las funciones del lenguaje y la memoria en la bibliografía previa. ¡Comencemos!



## **2.-MARCO TEÓRICO**



## **2.1.- BASES ANATÓMICAS DEL LENGUAJE**

El lenguaje es una facultad mental que usamos para comunicarnos. Esta función cognitiva superior implica la asociación de sonidos y símbolos con conceptos significativos, y nos permite describir nuestro ambiente externo y nuestros pensamientos abstractos. El uso efectivo del lenguaje requiere la interacción de la memoria con los sistemas sensorial y motor. Los principales sistemas de memoria requeridos para el lenguaje son la memoria fonológica (los sonidos de las letras o fonemas), la ortográfica (deletreo de las palabras) y la semántica (nuestro conocimiento del mundo). El sistema sensorial interacciona con estos sistemas mnésicos mediante conexiones con el sistema de procesamientos auditivo (para el habla, los sonidos ambientales o la música), el procesamiento visual (para las palabras escritas, los objetos, las caras y los símbolos) o el procesamiento táctil (en el caso de procesamiento de estímulos en braille). El sistema motor nos permite la expresión de conceptos mediante la articulación, la escritura, la realización de signos o dibujando. Estas respuestas motoras pueden, además, ser generadas por uno mismo (p. ej. en respuesta a pensamientos generados internamente) o guiadas por un estímulo (p. ej. en respuesta a palabras escritas o escuchadas).

Por lo tanto, parece evidente que el lenguaje es el resultado de complejos mecanismos cerebrales aislados cuya interacción es aún objeto de intenso debate. Por ello, la exposición de los mecanismos cerebrales del lenguaje requiere necesariamente el planteamiento de modelos explicativos que actúen como marco de referencia. Estas teorías explican cómo el cerebro controla los diversos aspectos implicados en el lenguaje, lo que necesariamente implica esbozar una interacción entre diversos centros receptivos y expresivos.

### **2.1.1.-Teorías clásicas: El modelo neurológico del siglo XIX**

La primera evidencia de una aproximación localizacionista con el fin de situar distintas funciones del lenguaje en el cerebro se produjo a finales del siglo XIX de manos de Broca y Wernicke que, basándose en estudios de caso, intentaron descifrar las bases anatómicas del lenguaje mediante el análisis de la repetición de palabras. En 1861, Broca presentó un estudio postmortem de un paciente con una alteración en la producción del lenguaje. Este paciente sufría una profunda lesión en el lóbulo frontal inferior, aparentemente cubriendo una región situada en las áreas de Brodmann (BA) 44 y 45. Por deducción, el área dañada (más tarde conocida como área de Broca) se asoció con las imágenes motoras del lenguaje.

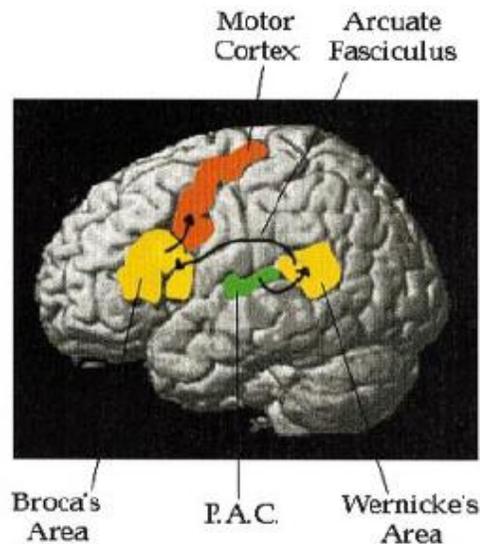
De forma similar, treinta años más tarde Wernicke (1874) presentó sus resultados sobre un estudio postmortem de un paciente con una alteración en la comprensión del lenguaje. Curiosamente, dicho paciente podía articular palabras, pero su discurso carecía de sentido y las palabras se escogían fuera de contexto. La parte posterior del córtex superior temporal izquierdo se halló dañada, y posteriormente se le denominó área de Wernicke.

El mismo Wernicke desarrolló, más tarde, un modelo para predecir que si se lesionaban los tractos de sustancia blanca que conectaban las áreas de Broca y Wernicke (el fascículo arqueado), los pacientes tendrían una comprensión y una producción del lenguaje intacta, pero un déficit en la repetición de aquello que habían oído. Este tipo de síndrome de desconexión se llamó “afasia de conducción” y fue declarado por primera vez en 1885 por Lichtheim.

Así, la anatomía vinculada a la repetición de una palabra (ver Figura 1), provocaría, en primer lugar, el procesamiento acústico en el córtex auditivo primario y la consiguiente conexión con las imágenes auditivas del lenguaje en el

área de Wernicke. A continuación y a través del fascículo arqueado, la información alcanzaría sus imágenes motoras en el área de Broca y, finalmente, se produciría la generación del lenguaje mediante el córtex motor.

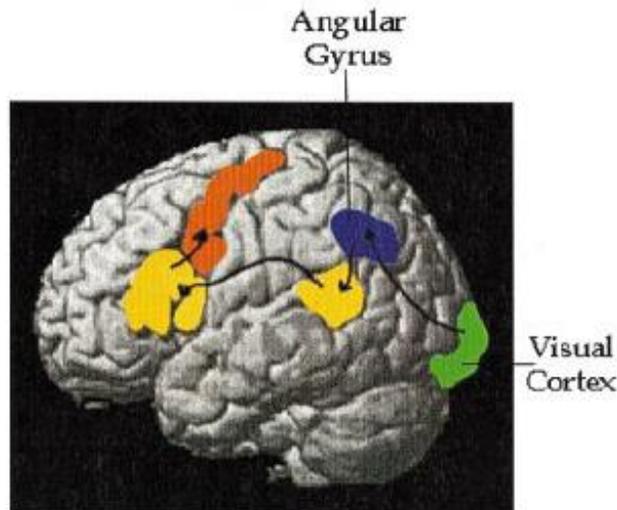
Figura 1.- Modelo neurológico del lenguaje del déficit por lesión. Imagen obtenida de Price 2000



Con respecto a la lectura de palabras, la mayor contribución vino de Dejerine (1891, 1892) que distinguió los dos síndromes aléxicos más importantes: la alexia con agrafia y la alexia sin agrafia. La alexia con agrafia describe a un paciente que ha adquirido el déficit en la lectura (alexia) y en la escritura (agrafia) lo cual se asocia con daño en el giro angular izquierdo. Por lo tanto, el giro angular izquierdo se asoció con la memoria visual de la forma de las palabras. En contraste la alexia sin agrafia se asoció a lesiones en el lóbulo occipital izquierdo y el esplenio del cuerpo calloso, hipotetizándose que la causa era una desconexión entre el giro angular izquierdo y el córtex visual (ver Damasio y Damasio, 1983). La Figura 2 ilustra como la lectura implica el procesamiento visual que acontece en el

córtex occipital y la memoria de la forma visual de las palabras en el giro angular. Las conexiones entre el giro angular y el área de Wernicke unen la forma de las palabras visuales a su correspondiente forma de palabras auditivas que a continuación pueden ser articuladas como habla mediante Broca y las áreas motoras (Geschwind y cols., 1965).

*Figura 2.- Componentes implicados en la lectura de palabras. Imagen obtenida de Price 2000*



Pero pronto se evidenció que estos dos modelos eran insuficientes. Los déficits en la comprensión, incluyendo material tanto auditivo como visual, están típicamente asociados con lesiones que van más allá del área de Wernicke. Además, de la zona temporo-parietal izquierda, se han observado déficits de comprensión por lesiones que se extienden más allá de la parte posterior del giro temporal superior izquierdo e incluyen los giros temporal inferior y medio, así como los giros angular y supramarginal del lóbulo parietal izquierdo (la unión de las BAs 39 y 19), el tálamo izquierdo, y las conexiones de sustancia blanca que unen estas regiones (Alexander y cols., 1989). Consecuentemente, el

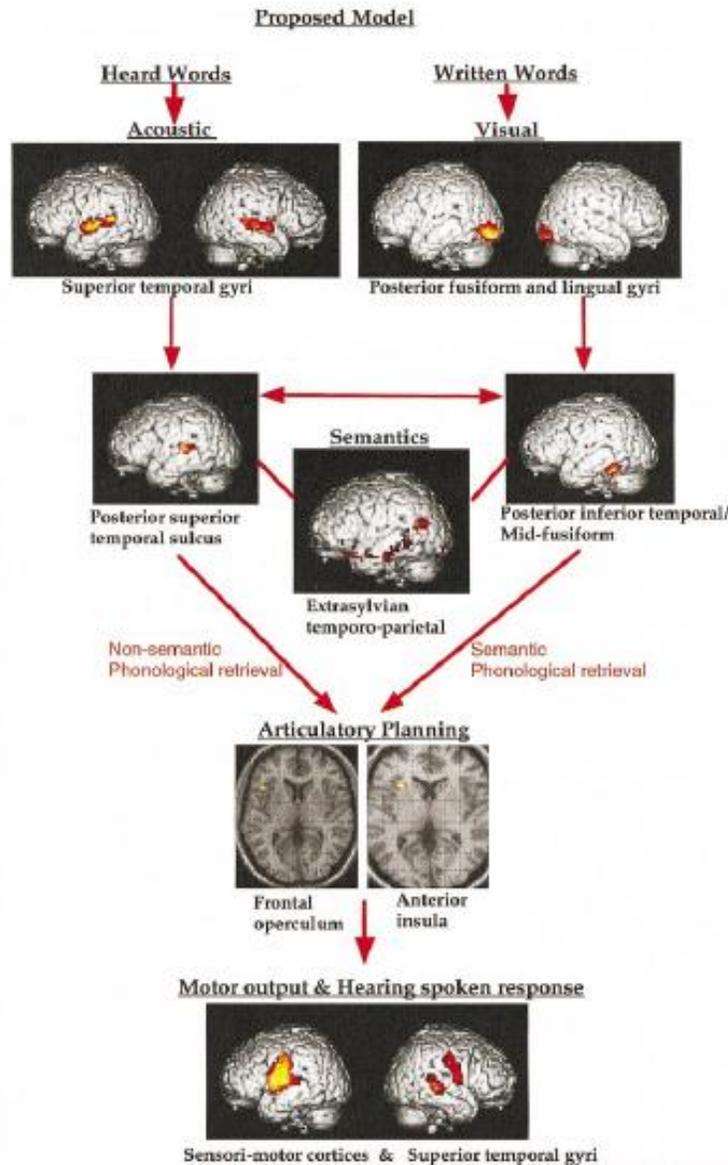
procesamiento del lenguaje implica claramente áreas fuera del sistema especificado en estos modelos.

Para afrontar estos problemas, surgieron nuevos modelos, entre ellos los modelos cognitivos del siglo XX, que a pesar de su gran complejidad, también se han demostrado insuficientes para dar cuenta de todos los procesos implicados en el lenguaje. Ha sido en los últimos 10 años cuando la neuroimagen ha surgido como una gran herramienta de mapeo de la anatomía funcional del lenguaje y ha permitido la creación de los últimos modelos del lenguaje. Entre ellos, quizá el más destacado, es el propuesto por Cathy Price.

### **2.1.2.- El modelo del lenguaje de Cathy Price**

Los mecanismos cerebrales que sustentan el lenguaje no son bien conocidos y, como hemos visto, hasta pocos años atrás la principal fuente de investigación ha sido los datos procedentes de la neuropsicología (los llamados modelos de déficit por lesión). Los últimos avances han permitido conjugar los resultados obtenidos por la investigación mediante técnicas de neuroimagen (RMf y PET) junto a estudios neuropsicológicos, para formular el modelo cognitivo y neurológico del lenguaje (Price, 2000). Este modelo (ver Figura 3) basado en el modelo neurológico del siglo XIX y el modelo cognitivo del siglo XX, integra ambas concepciones y contrasta los aciertos y errores de cada uno de ellos mediante técnicas de neuroimagen y estudios de lesiones en pacientes.

Figura 3.- Modelo del lenguaje de Cathy Price (2000)



El modelo parte de las principales vías por las que los humanos podemos recibir el lenguaje: la palabra escrita y el lenguaje oral. El procesamiento auditivo de las palabras activa el giro temporal superior bilateralmente. Una vez los sonidos han sido procesados, para poder acceder a su significado, se produce la activación

de las regiones implicadas en la memoria semántica. Con una fuerte distribución de predominio izquierdo, esta red incluye el giro temporal inferior y medio, así como la unión temporoparietal como zonas implicadas en ese proceso. Parece ser que existe una segregación de estas áreas dependiendo de los distintos atributos semánticos a procesar, lo que se traduce en activaciones funcionales diferentes según el tipo de estímulo: caras de famosos, partes del cuerpo, objetos, etc. Profundizaremos en ello más adelante cuando hablemos de la memoria semántica. A continuación, y en el caso de que se requiera lenguaje expresivo, se produce la activación en partes posteriores de los surcos temporales superior e inferior izquierdo. La activación del surco temporal superior aumenta cuando las palabras o el habla subléxica se repite o se lee, pero no cuando los dibujos se nombran. Por lo tanto, el surco temporal superior posterior (el área de Wernicke) debe sustentar el lenguaje expresivo mediado por procesamiento no semántico. En cambio, el córtex temporal inferior, que se encuentra muy cercano a la parte medial del giro fusiforme, se activa por un rango de tareas de recuperación de palabras como la denominación de objetos y la fluidez verbal. Por lo tanto, está involucrado en el lenguaje expresivo mediado por el procesamiento semántico o léxico.

Sin importar qué área temporal se activa como mediador para el lenguaje expresivo, la planificación de la articulación del lenguaje activa la ínsula anterior izquierda y la parte opercular adyacente del giro frontal inferior (área de Broca). Por lo tanto, el proceso de recuperación fonológica implica la integración de la actividad de estas áreas en conjunto con la actividad del surco temporal posterior superior o del córtex posterior inferior temporal izquierdo. Finalmente, el control motor del lenguaje expresivo activa los córtex sensoriomotores bilateralmente y el giro temporal superior bilateral por el hecho de estar escuchando las propias palabras.

En el caso de palabras escritas, se activan las mismas regiones. Las únicas áreas que se activan para leer pero no en el procesamiento auditivo de las palabras son la parte posterior del giro fusiforme y el giro lingual. Estas áreas no son específicas para lectura porque también se activan en tareas de denominación de dibujos. Lo que es específico a la lectura es la concurrencia de la actividad en el córtex visual y en la parte posterior del surco temporal superior. Este tipo de especialización se conoce como “integración funcional”.

En resumen, el modelo de Price explica todos los procesos implicados en el lenguaje ofreciendo las bases anatómicas en relación a los procesos cognitivos. De forma relevante para el presente trabajo, el modelo asocia el córtex temporal anterior y temporal mesial al procesamiento semántico y a la comprensión.

## **2.2.- BASES ANATÓMICAS DE LA MEMORIA**

Las personas ganamos conocimiento y habilidades a través de experiencias que son procesadas por los sistemas de memoria del cerebro humano. Los sistemas de memoria pueden ser definidos como procesos específicos que son mediados por una red neuronal particular y que se encargan de registrar, retener y recuperar experiencias, hechos, conocimientos y habilidades que forman una estructura esencial para nuestros pensamientos, emociones y comportamientos. Los sistemas de memoria pueden variar según para qué son usados, el conocimiento que adquieren, los principios que gobiernan su organización y qué partes del cerebro son esenciales para su integridad (Gabrieli, 1998b). Mientras algunos sistemas están asociados con el conocimiento y el recuerdo consciente o explícito (memoria declarativa), otros se expresan como cambios en el comportamiento (implícitos) y son típicamente inconscientes (no declarativos).

Existen cuatro sistemas de memoria fundamentales: episódico, semántico procedimental, y memoria de trabajo. La memoria episódica se refiere al sistema que registra, retiene y recupera conocimiento autobiográfico sobre experiencias que han ocurrido en un sitio y momento específico (Tulving, 1983), p. ej. “el pasado verano fui a París con mi familia”. En contraste, el sistema de memoria semántica procesa conocimientos genéricos sobre hechos, conceptos, funciones y atributos del mundo (Köylü y cols., 2006), como el significado de las palabras o de hechos conocidos universalmente, p. ej. “París es la capital de Francia”, y que no necesitan del contexto temporal o espacial en el que fueron aprendidas (Gabrieli, 2000). La memoria de trabajo se refiere a la habilidad de mantener y usar información que necesitamos almacenar temporalmente en mente. Finalmente, la memoria procedimental es la habilidad de aprender habilidades cognitivas y

comportamentales que operan automáticamente y usualmente de forma inconsciente.

La memoria episódica, semántica y de trabajo son explícitas y declarativas, mientras que la procedimental se clasifica clásicamente como implícita. Recientemente, Budson y Price (2007) argumentaron que la memoria procedimental podía ser explícita (p. ej. aprender a conducir un coche con transmisión manual) o implícita (aprender sin esfuerzo la secuencia de números de un teléfono a base de marcarlo de forma repetida). Dado que las principalmente afectadas en los pacientes de epilepsia son la memoria episódica y semántica, centraremos nuestra descripción en ellas. Además, intentaremos describir especialmente la implicación de aquellas áreas que normalmente son el objetivo de la cirugía: el hipocampo, el polo temporal y la amígdala.

### **2.2.1.- El lóbulo temporal mesial y la memoria declarativa**

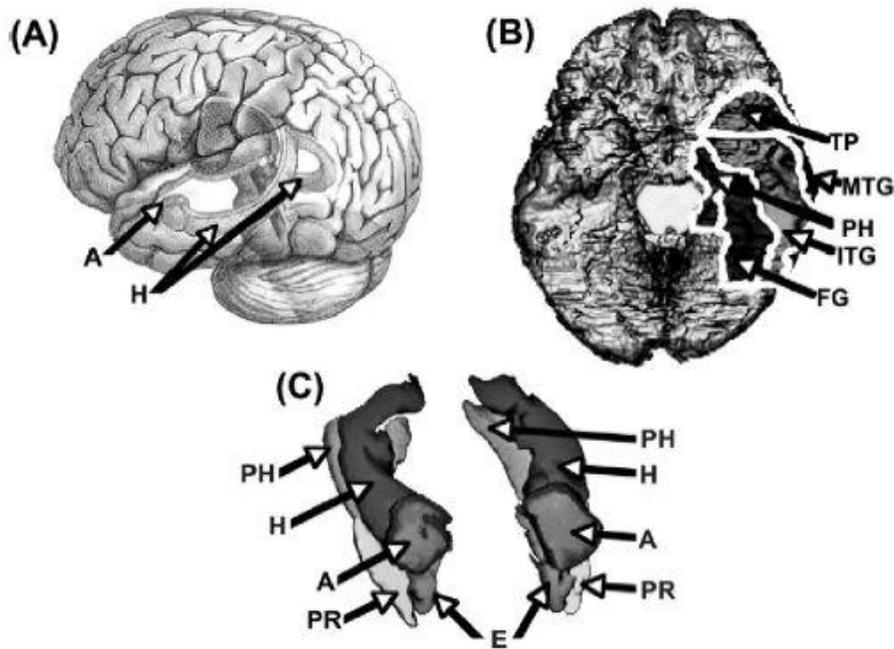
La conexión entre el lóbulo temporal mesial (LTM) y la memoria se ha propuesto en la literatura clínica desde hace más de un siglo (Von Betchterew, 1900), pero la asociación se confirmó de forma rotunda tan solo después de los profundos efectos que tuvo en la memoria la resección bilateral del lóbulo temporal mesial y anterior en el famoso paciente H.M. (Milner, 1972; Scoville y Milner, 1957). Aunque la cirugía fue efectiva para controlar la epilepsia, una de las consecuencias de la intervención fue que H.M sufrió el llamado síndrome amnésico que se resume en una profunda amnesia anterógrada, mientras se mantiene intacto su nivel de inteligencia general. Su pérdida de memoria se caracterizaba por síntomas similares a los observados en pacientes con lesiones en LTM y con otros pacientes con diferentes etiologías asociadas a la afectación de los núcleos

talámicos, y básicamente consistía en la incapacidad para realizar nuevos aprendizajes episódicos. Estos pacientes, a pesar de la lesión en áreas sustanciales de los lóbulos temporales mesiales y/o en el diencefalo, mantenían una memoria a corto plazo normal. De forma similar, se evidenció que los déficits de la memoria a largo plazo estaban limitados a la recuperación de información de eventos pertenecientes a pocos años antes de la patología, de forma que se sugirió que tanto la información autobiográfica como la semántica se almacenaba y se podía recuperar sin la mediación de los lóbulos temporales mesiales (Milner, 1966; y Corkin, 1984). Estas observaciones se interpretaron como indicativas de que el procesamiento de la memoria a corto plazo o el acceso a recuerdos ya almacenados desde hace un tiempo en la memoria a largo plazo no dependían de áreas temporales mesiales y diencefálicas. Con ello, la función de estas áreas era la de ayudar a consolidar las nuevas memorias en otras áreas cerebrales, y codificar, almacenar y recuperarlas hasta que esta consolidación estaba completa (Squire, 1992). El modelo estándar de consolidación, que se basó inicialmente en estas observaciones, ha sido modificado poco desde entonces (Milner 1998, Moscovitch, 2001).

La evidencia acumulada en los últimos años, sin embargo, no siempre ha sido consistente con el modelo estándar de la consolidación (Corkin, 2002; Moscovitch y cols., 2005; Steinworth y cols., 2005). A partir de los 90, las técnicas de neuroimagen como RMf y el PET han hecho posible un considerable avance en el estudio de los procesos de memoria tanto en pacientes como en sujetos sanos. Así, han permitido el avance de nuestro conocimiento de las redes neuronales implicadas en los procesos de memoria, aunque la función de cada una de las áreas del LTM está aún por especificar y existe un intenso debate sobre ello (Eichenbaum y cols., 2006; Suzuki y Amaral, 2004).

A nivel anatómico, el sistema de memoria del LTM consiste en las estructuras del hipocampo (las áreas del cornu ammonis, el giro dentado y el subículo), los córtex perirrinales, entorrinales y parahipocampales, así como la amígdala (Mitchell y cols.,2009; Squire y cols.,2004; Suzuki y Amaral, 2004, Ver Figura 4).

*Figura 4: Relaciones anatómicas entre varias regiones temporales. Panel A: figura en tres dimensiones del cerebro humano (los lóbulos frontales están en la izquierda), en los que se señala la ubicación de la amígdala (A), y el hipocampo (H). Panel B: Vista de las regiones temporales desde abajo; la parte superior de la figura, es la parte frontal del cerebro. Panel C: Estructuras del lóbulo temporal mesial vistas desde la parte frontal del cerebro. ·E= córtex entorrinal; FG= Giro fusiforme; ITG giro temporal inferior, MTG= giro temporal medio, PR= córtex perirrinal, PH= giro parahipocampal; PT= polo temporal. Imagen obtenida de Mitchell y cols.2009.*



Pero, ¿cuál es la función que desempeña cada una de estas áreas? Existen diferentes teorías al respecto. En principio, podemos hacer una primera aproximación sobre la función del LTM de manera genérica según las teorías episódicas o declarativas del hipocampo (Suzuki, 2003). En la teoría de la memoria

episódica del hipocampo se propone que dicha estructura juega un rol selectivo en la memoria episódica, pero que contribuye muy poco o nada en absoluto en la memoria semántica. Quizá la evidencia más dramática que apoya esta teoría viene de la descripción de un grupo de pacientes con una alteración hipocampal desde sus primeros años de vida, que mostraron una alteración en la memoria episódica, en contraposición a una memoria semántica sorprendentemente intacta (Vargha-Khandem y cols., 1997). De acuerdo con esta visión, se sostiene que el hipocampo no sólo está implicado específicamente en la consolidación de nuevas memorias episódicas, sino que la memoria episódica a largo plazo también permanece dependiente del hipocampo (Fuji y cols., 2000).

Por otra parte, la teoría declarativa del hipocampo, sostiene que esta área, junto con los córtex entorrinal, perirrinal y parahipocampal, contribuye tanto en la memoria semántica como episódica. Esta visión ha sido apoyada por un gran número de evidencias encontradas de forma paralela tanto en pacientes amnésicos con patologías iniciadas en edad adulta como en modelos animales (Manns y Squire, 2002; Moscovitch y cols., 2005; Squire y Zola, 1998) en los que la lesión del LTM producía alteraciones tanto de la memoria episódica como semántica. Esta teoría añade funciones específicas de áreas mesiales en cada uno de este tipo de memoria (Moscovitch y cols., 2005). La retención y recuperación de memorias autobiográficas experimentadas vívidamente dependen del hipocampo sin importar cuánto tiempo atrás fueron adquiridas. La memoria semántica, por otra parte, se beneficia de la contribución del LTM por un tiempo antes de que puedan ser recuperadas de forma independiente del hipocampo pasando a depender de otras áreas corticales.

Son actualmente mayoría los estudios que apoyan la teoría declarativa de la memoria (Bayley y cols., 2003; Haan y cols., 2006; Manns y cols., 2003; Suzuki 2003). Para explicar los datos que apoyan la teoría episódica se matiza que es probable que los procesos de reorganización en alteraciones adquiridas en edad temprana puedan modificar dichos patrones. Los estudios evidencian que la memoria semántica puede estar relativamente preservada en casos de amnesia del desarrollo (Haan y cols., 2006; Vargha-Khadem y cols., 1997), pero que en el cerebro adulto, tanto la memoria episódica (Reed y Squire, 1998) como la semántica (Haan y cols., 2006; Manns y cols., 2003) se encuentran significativamente alteradas incluso después de lesiones discretas limitadas al hipocampo. Un modelo explicativo y reconocido sobre cómo ocurren los procesos confluyentes pero diferenciados a largo plazo para dar cuenta de la teoría declarativa de la memoria es la “teoría de la huella múltiple” (Moscovitch y cols., 2005).

Moscovitch y cols. (2001, 2005) postulan que el complejo hipocampal (y posiblemente el diencefalo) codifica de forma rápida y obligatoria toda la información que es atendida (Moscovitch, 1992) asociando las neuronas neocorticales (y otras) que representan esa experiencia en una huella de memoria. Esta memoria se codifica, por tanto, de forma dispersa en una red neuronal distribuida siendo las neuronas del complejo hipocampal las que actúan como un puntero o índice de las neuronas donde se representa dicha información (Teyler y Discena, 1986). Por lo tanto, una huella de memoria episódica consiste en una unión de áreas neocorticales mediadas por el LTM que representa una memoria del evento experimentado conscientemente. La formación y consolidación de esas huellas es relativamente rápida, y puede durar desde segundos hasta como mucho días. A continuación, y cada vez que una memoria ya almacenada se recupera, una

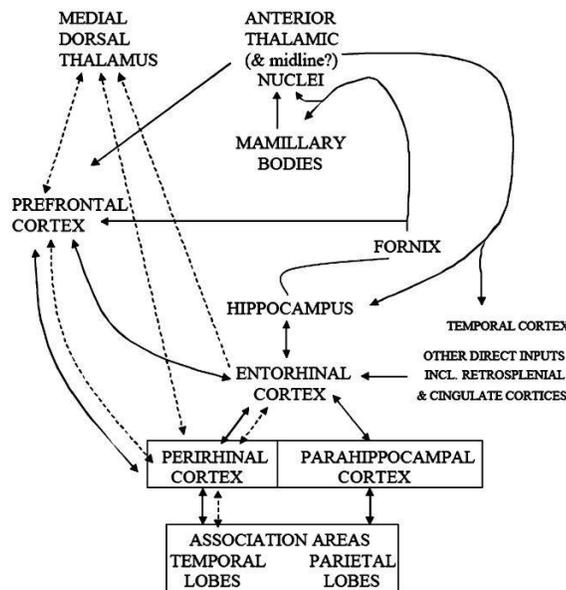
nueva huella hipocampal se crea de forma que se genera como un nuevo episodio. En consecuencia, y dado este proceso de fortalecimiento de las conexiones entre las áreas neocorticales y temporales mesiales, la representación de viejas memorias será más robusta que el de las nuevas. Así, las memorias más robustas serán menos susceptibles de alteración bajo lesiones cerebrales en el LTM que las recientes.

Mientras las huellas de la memoria autobiográfica son únicas, la creación de huellas múltiples y relacionadas en la memoria semántica facilita la extracción mediada por el neocórtex de la información común entre ellas. Esta información es, por lo tanto, integrada en el conocimiento preexistente para formar la memoria semántica de modo que puede existir independientemente de las áreas temporales mesiales. Por lo tanto, el conocimiento sobre el mundo, la gente y los eventos adquiridos en el contexto específico de un episodio, es separado de dicho episodio y puede ser recuperada de forma independiente a él. Este proceso de semantización en aumento con la experiencia y recuperación a lo largo del tiempo puede dar la impresión de consolidación prolongada de la huella original. Sin un buen funcionamiento del sistema hipocampal, la adquisición de la memoria semántica es lenta y costosa, por lo menos en adultos (Haan y cols., 2006; Manns y cols., 2003). De nuevo, se matiza que es posible que en sujetos con lesiones mesiales adquiridas en edad temprana, estructuras que median la memoria semántica, tales como aquellas envueltas en el aprendizaje del lenguaje, puedan formar nuevas representaciones sin el beneficio del hipocampo (Haan y cols., 2006; Suzuki 2003; Vargha- Khadem cols., 1997).

Aún con todo esto, una pregunta fundamental sigue sin resolverse, y es la cuestión sobre qué papel juega tanto en la memoria semántica como en la

episódica el hipocampo y todas sus áreas adyacentes incluyendo el córtex entorrinal, perirrinal y parahipocampal. Para ello, una primera aproximación es estudiar las relaciones anatómicas entre estas áreas cerebrales y sus conexiones con otras áreas neuronales implicadas en la memoria (ver Figura 5). El modelo de Moscovitch y cols. (2005) nos ilustra la conectividad de estas áreas.

Figura 5.- Relaciones anatómicas entre las principales áreas implicadas en la memoria. Las líneas sólidas muestran el sistema hipocampal extendido que presumiblemente sustenta la recolección de la información. Las líneas discontinuas muestran el sistema perirrinal extendido que presumiblemente sustenta la familiaridad. Obtenida de Moscovitch y cols., 2005



El sistema visual está compuesto aproximadamente por 30 áreas funcionalmente distintas que se organizan de forma jerárquica en dos vías: la ventral que procesa “qué” es un objeto visual, y la dorsal, que procesa “cómo” interactuar con los estímulos presentes. Estas vías siguen divididas como inputs al LTM. Formando parte de la vía ventral, el córtex perirrinal tiene conexiones con la zona visual adyacente TE (áreas 20 y 21 de Brodmann en humanos). Por lo tanto, el córtex perirrinal participaría en la codificación y recuerdo de los objetos,

una predicción consistente con los estudios lesionales (Buffalo y cols., 1999; Gaffan, 1995). Otras conexiones del córtex perirrinal incluyen las áreas somatosensoriales de la ínsula, el córtex orbitofrontal, el córtex cingulado anterior y el giro parahipocampal. Estas proyecciones, en conjunto, sugieren que el córtex perirrinal es un área multimodal envuelta en el procesamiento de diferentes formas de memoria.

El córtex parahipocampal, por su parte, recibe sus inputs más fuertes desde áreas corticales asociadas a la vía dorsal del procesamiento. Estas áreas incluyen el córtex retrosplenial, la parte dorsal del surco temporal superior, el córtex parietal posterior y el córtex prefrontal dorsolateral. Estos hallazgos anatómicos sugieren que el córtex parahipocampal puede estar particularmente envuelto en la memoria espacial. De forma consistente con esta predicción, un creciente número de estudios de neuroimagen muestran claras activaciones del hipocampo y el giro parahipocampal durante tareas de memoria espacial como el recuerdo de imágenes visuoespaciales (Jokeit y cols., 2001). El hipocampo parece estar más vinculado al procesamiento de localizaciones concretas, mientras que la llamada zona parahipocampal de lugar responde a la codificación y recuerdo de puntos de referencia y el trazado de las rutas en tareas de exploración de ambientes visuales (Ekstrom y cols., 2003; Janzen y Van Turenout, 2004).

El siguiente estadio en la jerarquía del LTM es el córtex entorrinal, la mayor fuente de input cortical del hipocampo, que recibe acerca de dos tercios de toda su input cortical de los córtex perirrinales y parahipocampales. Las vías ventrales y dorsales siguen segregadas en este siguiente estadio, ya que el córtex perirrinal proyecta principalmente al córtex entorrinal lateral mientras que el córtex parahipocampal proyecta al área medial del córtex entorrinal.

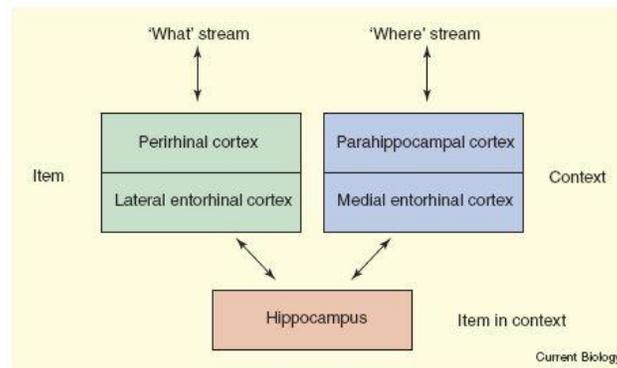
Por último, el hipocampo parece ser el último recipiente en el que convergen las proyecciones desde estas estructuras adyacentes del ventral y dorsal que están ubicadas en lugares inferiores en la jerarquía del procesamiento. Los outputs del hipocampo, retroalimentan a las áreas entorrinales, perirrinales y parahipocampales, y finalmente a las áreas corticales desde donde los inputs fueron originados.

Un estudio reciente presenta datos en favor de la existencia de diferentes roles funcionales en las estructuras del LTM (Daselaar y cols., 2006). Su experimento se basó en la evidencia comportamental de que la memoria declarativa puede ser expresada de dos formas conscientes distintas: por una parte, la recuperación de un ítem, como una persona, un objeto o una palabra, y la asociación de un modo de “todos o ninguno” y por otra parte, un sentido de familiaridad particular para los ítems con una varianza continua en la fuerza de este sentido (Yonelinas, 2001). Mediante técnicas de RMf, los autores escanearon a sujetos que habían estudiado palabras anteriormente, y encontraron que el hipocampo posterior estaba selectivamente activado en sujetos que tenían recolecciones del tipo todo o nada. En cambio, el giro parahipocampal así como el hipocampo anterior se activaban en paralelo dependiendo del grado de familiaridad, mientras que el córtex entorrinal y perirrinal se activaban de forma inversa, es decir, asociado al grado de novedad.

Estos resultados han generado hipótesis sobre la organización funcional del LTM (ver Figura 6). Durante el aprendizaje diferentes ítems son inicialmente representados en el córtex perirrinal y entorrinal lateral. Las proyecciones eferentes de la vía ventral del neocórtex deben soportar los juicios subsecuentes de familiaridad. Adicionalmente, la información sobre el contexto espacial del ítem

experimentado se procesa en el giro parahipocampal y el córtex entorrinal medial, y finalmente el ítem y su contexto se combinan en el hipocampo formando una representación relacional. Más tarde, cuando se presenta una pista mediante la representación del ítem, el hipocampo completa el proceso relacional. Las proyecciones eferentes del giro parahipocampal recuperan el contexto de la representación, y además, representaciones de otras asociaciones de la pista también pueden ser reactivadas por el perirrinal y el entorrinal lateral. La recuperación del contexto y de otras asociaciones, debe constituir la experiencia subjetiva de recuperación. De esta forma, el hipocampo actuaría como un sistema de integración temporo-espacial de los eventos, esencial para su posterior recuerdo.

*Figura.6. Roles funcionales de las principales áreas involucradas en la memoria mostrando las vías que codifican el contexto, el ítem y su relación .Obtenido de Eichenbaum y cols. (2006)*



### **2.2.1.1. Los modelos de la especificidad del material y de la tarea**

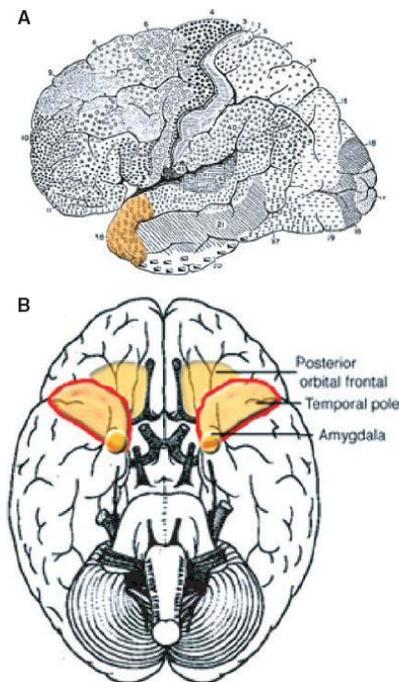
Independientemente del rol de cada una de estas áreas en la memoria, hay un hecho de vital importancia para el estudio de la ELT, y no citado hasta el momento: la supuesta especificidad del LTM dependiendo de la naturaleza del material a codificar. El modelo tradicional de la memoria apoya la especificidad del material, de modo que los materiales verbales se codifican principalmente en el

LTM izquierdo, y los no verbales en el LTM derecho. Es difícil referirse a él sin hablar de los estudios en pacientes de ELT, ya que de hecho dicho modelo nació de la mano de Milner (1970) tras estudios lesionales con pacientes con ELT y se formuló a partir de la conclusión de que los déficits de memoria” están especialmente relacionados con la naturaleza de la materia del estímulo y varía con la lateralización de la lesión” (Milner, 1970). Sobre este tema hablaremos más adelante en el apartado de las alteraciones de la memoria pre y postquirúrgicas. Ahora, simplemente cabe señalar que existen también estudios en sujetos sanos que lo apoyan (Powell y cols., 2007; Rosazza y cols., 2009; Weber y cols., 2007a). Así, se evidencia que los materiales fácilmente verbalizables (como las palabras) se codifican en el hemisferio izquierdo (Golby y cols., 2001; Shallice y cols., 1994), mientras que aquéllos más difícilmente verbalizables como las caras se codifican preferentemente en el hemisferio derecho (Kelley y cols., 1998). Además, estímulos que son susceptibles de codificación verbal y visuoespacial (como las fotografías de edificios o paisaje o los patrones), producen una activación bilateral en áreas del LTM (Ávila y cols., 2006; Detre y cols., 1998; Szaflarski y cols., 2004). Todos estos estudios se realizaron en sujetos diestros que se sabe que en su gran mayoría tienen una dominancia izquierda para el lenguaje (Springer y cols., 1999). Se sugiere por lo tanto, que el procesamiento de la memoria depende de la percepción de áreas corticales colindantes que preferentemente procesan información lingüística o visuoespacial de forma preferente en el hemisferio izquierdo y derecho, respectivamente (Glosser y cols., 1998). A pesar de todo esto, los últimos estudios parecen reclamar un cambio de paradigma (Baxendale y cols., 2008a) y los nuevos modelos apoyan un modelo basado en la especificidad de la tarea (Saling y cols., 2009). Como ya hemos dicho profundizaremos en este tema más adelante.

### **2.2.2.-El polo temporal y la memoria semántica**

El polo temporal (PT) coincide con el BA 38 o área TG y cubre la parte final más anterior del lóbulo temporal de forma parecida a una gorra (ver Figura 7). El PT está conectado con la amígdala y el córtex orbitofrontal, y muchas veces se incluye como una estructura que pertenece a la región paralímbica. Un gran tracto de sustancia blanca, el fascículo uncinado, conecta el PT con áreas prefrontales. Como otras áreas límbicas, el PT recibe y envía proyecciones al prosencéfalo. Se ha evidenciado que el patrón de conectividad del TP es curiosamente similar al de la amígdala (Gloor y cols., 1982). La porción dorsal del TP proyecta sobre el hipotálamo, un centro de neuromodulación importante para la regulación autonómica de emociones.

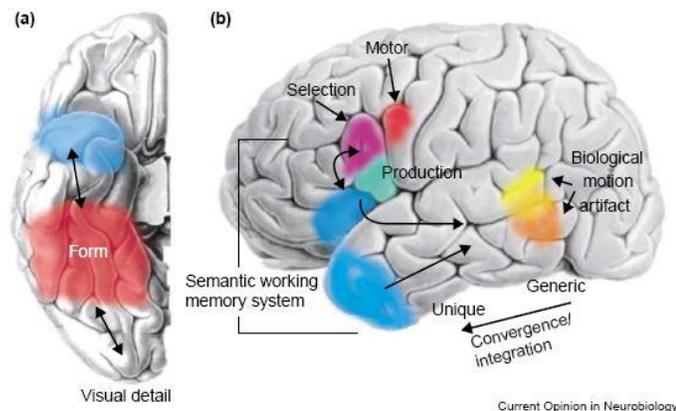
*Figura 7- El Polo temporal anterior. A) visión lateral del cerebro. En naranja resalta la BA 38 o PT. B) Vista inferior del cerebro en la que se representa el PT y sus conexiones con el córtex orbitofrontal posterior y la amígdala (se ha mostrado en el exterior del cerebro a efectos ilustrativos). Figura de Oslon y cols., 2007*



EL PT, junto con la unión temporoparietal, también ha sido descrito como una corteza de asociación dado su inusual conectividad (Oslo y cols., 2007) ya que manda y recibe información a los tres sistemas sensoriales representados en el lóbulo temporal. Así, los últimos estudios evidencian que en el macaco (y también en los humanos) la parte dorsolateral del PT recibe proyecciones del córtex de asociación auditivo, la ventral recibe proyecciones del córtex visual en el giro inferior temporal y la medial recibe proyecciones del córtex piriforme olfativo. Asimismo, el TP medial recibe proyecciones de la ínsula, que tiene un rol muy relevante en el gusto y la conciencia del estado fisiológico interno (Crichley y cols., 2004). Dos sistemas se vinculan fundamentalmente al PT en la literatura: la memoria semántica y el procesamiento emocional y social.

La memoria semántica está íntimamente ligada tanto a las funciones del lenguaje (sus contenidos son fundamentales para la comunicación) como a la memoria episódica (desde la ya citada teoría de la memoria declarativa). El sistema de memoria semántica cuenta tanto con áreas frontales como temporales (ver Figura 8). Las áreas frontales implicadas se encuentran en áreas inferiores y dorsolaterales. El sistema temporal de memoria incluye el PT (Noppeney y Price, 2002), el giro lateral posterior (giro temporal superior y medio) (Chao y cols., 1999; Moore y Price, 1999; Mummery y cols., 1998a; Perani y cols., 1999; Vandenberghe y cols., 1996), áreas occipitotemporales ventrales (Epstein y Kanwisher, 1998; Ishai y cols., 2000; Kanwisher y cols., 1997; Murtha y cols., 1999; Price y cols., 1996; Ricci y cols., 1999) y las ya citadas áreas del LTM (Haan y cols., 2006; Manns y cols., 2003).

Figura 8.- Red neuronal implicada en la memoria semántica. Figura obtenida de Martin y Chao (2001)



En general, los diversos modelos sobre memoria semántica aceptan que existe una estructura de representaciones semánticas distribuidas (principalmente ubicadas en el giro temporal superior y medio y áreas occipitotemporales). La principal divergencia se centra en cómo se produce el control o monitorización de este sistema y el papel que el PT juega en ella (Martin y Chao, 2001; Osion y cols., 2007; Patterson y cols., 2007).

Las representaciones semánticas de las diferentes categorías se encuentran distribuidas por distintas áreas, pero esta distribución no se tiene que entender como un mosaico de áreas específicas para cada categoría discreta, sino como un espacio de representación de rasgos comunes que pueden ser más propios de una categoría frente a otra. Así, por ejemplo, el análisis de la forma física de un objeto concreto provoca actividad neuronal diferenciada en áreas cercanas a aquellas que median la percepción de los objetos (el córtex ventral occipitotemporal) y parece ser que existen diferentes áreas cerebrales vinculadas a distintas categorías como animales o herramientas dentro de esta categorización en función de la forma. La

información sobre cómo se mueven los objetos a través del espacio y los patrones de movimiento asociados con su uso son otros rasgos que pueden ayudar al reconocimiento y la identificación. De nuevo, se está acumulando evidencia de que denominar e identificar objetos con atributos relacionados con el movimiento activa áreas cercanas a las regiones mediadas para la percepción del movimiento de los objetos (la región posterior del lóbulo temporal lateral), y que existen distintos patrones de actividad asociados a objetos biológicos o hechos por el hombre (Martin y Chao, 2001). De forma similar, denominar objetos hechos por el hombre que solemos manipular activa selectivamente áreas cercanas a las que se activan durante la manipulación real del objeto. Así también, la información vinculada a los colores, se almacena en áreas temporales ventrales (giro fusiforme bilateral), justo en zonas anteriores a las que se activan durante la percepción del color. Por lo tanto, los rasgos comunes o más relevantes a una categoría, hacen que se produzcan activaciones diferenciales en el cerebro, de forma que se vinculen a áreas en las que se procesan sus características más relevantes, sugiriendo no la existencia de áreas vinculadas a una categoría en concreto, sino de áreas que procesan rasgos diferenciales para cada categoría.

Todo esto se refiere a aspectos más genéricos de la memoria semántica (como persona, casa, perro,...), más que a categorías de objeto único (p. ej. Marilyn Monroe, la Casa Blanca, Laika,...). Parece ser que a medida que se avanza en la especificidad de la categoría de estudio, se avanza en el eje temporal posterior-anterior. La categoría que más se ha estudiado en este aspecto es la vinculada a caras famosas, muy vinculada al PT (Damasio y cols., 1996; Sergent y cols., 1992) y el giro temporal medio anterior (Gorno-Tempini y cols., 1998; Leveroni y cols., 2000; Sergent y cols., 1992). Se puede asumir que denominar entidades únicas y específicas implica la subordinación de éstas dentro de otros niveles, y por lo tanto

requiere del acceso a más información que la identificación a niveles más básicos. Así, se postula que el sistema de representación de objetos del lóbulo temporal se organiza de forma jerárquica, con aumento de la convergencia y la integración de la información en el eje posterior-anterior (ver Figura 8).

El área prefrontal inferior también está implicada en la memoria semántica como una especie de “memoria de trabajo semántica”, vinculada a los procesos de recuperación de información semántica y léxica, y a la monitorización de dichos procesos. Parece ser que su rol se centra en los aspectos ejecutivos del procesamiento semántico que incluye la memoria de trabajo semántica, la dirección de la búsqueda semántica o la comparación y selección entre conceptos semánticos competitivos en la memoria de trabajo (Bookheimer, 2002).

Finalmente, existen divergencias sobre el rol del PT dentro de este entramado semántico. Los últimos estudios apoyan dos teorías sobre la función del PT en la memoria semántica: aquella que la perfila como una región de control top-down de la información semántica (Patterson y cols., 2007) y aquéllos que apoyan que la función del PT se centra en el proceso de integración de información emocional y social (Martin y Chao, 2001; Oslon y cols., 2007). Según Patterson y cols. (2007) el PT se perfila como una región de control top-down de la información semántica o centro de alto nivel de organización de los conceptos. Así, las representaciones específicas de cada modalidad y sus relaciones no son suficientes para llegar a clasificaciones jerárquicas más complejas dentro de la memoria semántica, y para ello se sugiere que existe un centro de coordinación y organización de dicha información que permite recibir la información en una modalidad pero expresarla en otra, generalizar a través de entidades conceptualmente similares que difieren entre modalidades específicas y

diferenciar entre entidades que se asemejan entre modalidades pero que pertenecen a categorías distintas. De este modo, se ven activaciones diferenciales del PT independientemente de la categoría y su modalidad, en tareas de comprensión de textos y frases, así como en el procesamiento de objetos únicos (frente a comunes).

Por otra parte, otros estudios evidencian la importancia del PT en el procesamiento emocional y social (Martin y Chao, 2001; Osion y cols., 2007; Simmons y cols., 2009). De acuerdo con los estudios sobre procesamiento de caras famosas, se postula que existe una especialización a medida que avanzamos en el eje temporal posterior-anterior, y que en concreto, el PT se encarga del procesamiento de forma diferencial de categorías cuyo rasgo predominante es ser único y específico. Más concretamente el PT se vincula al reconocimiento de caras y la teoría de la mente y, por lo tanto, al procesamiento emocional y social (Olson, 2007). Estas teorías vinculan la actividad del PT izquierdo a las asociaciones entre nombres y caras (un componente más verbal), mientras que el derecho está implicado en el procesamiento de la información de las caras y la información semántica relacionada con esa persona (Tsukiura, 2008).

En resumen, la memoria semántica se distribuye por una red formada por el PT, el giro lateral posterior (giro temporal superior y medio), áreas occipitotemporales ventrales, las ya citadas áreas del LTM y áreas prefrontales. Parece ser que existe una especialización de la implicación de distintas áreas según las cualidades o características fundamentales de los conceptos que procesan, y que a medida que se avanza en el eje temporal posterior-anterior, aumenta la especificidad de los mismos (de comunes a únicos). El rol que juega el PT en esa red es aún objeto de intenso debate. Por una parte, algunos autores apoyan su

especialización como un centro de control amodal top-down del procesamiento semántico, mientras que otros defienden su función como un centro de procesamiento emocional y social. Ambas visiones parecen reconciliables y quizá no sean tan distintas.

### **2.2.3.-La amígdala y el procesamiento de memorias emocionales**

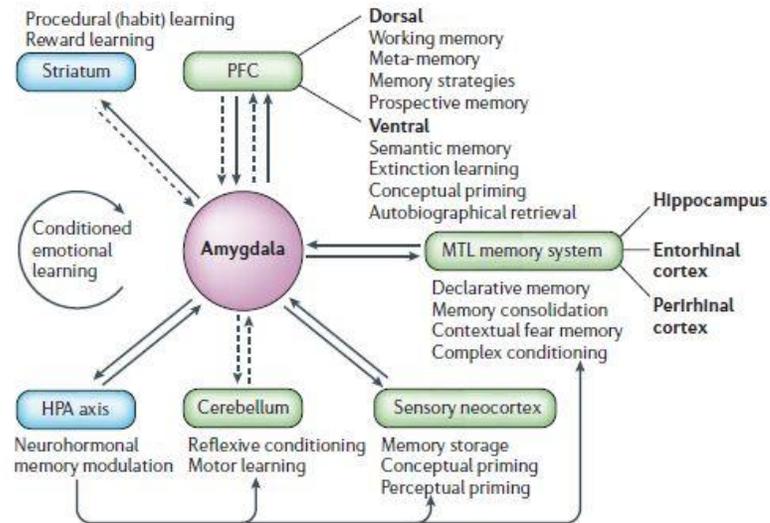
La amígdala está fundamentalmente ligada en la literatura científica al procesamiento emocional. Amaral y cols. (2002) la concibieron como un “sistema de protección diseñado para detectar el peligro”. Los últimos estudios son consistentes con esta definición (Costafreda y cols., 2008) y la extienden hasta un rol más general en el procesamiento emocional de estímulos, según el cual los significados son ligados a la posible relevancia conductual de los estímulos. Tradicionalmente se ha ligado la activación de la amígdala al procesamiento de emociones negativas como el miedo y el asco, aunque existe evidencia que confirma que las emociones positivas también la activan (Costafreda y cols., 2008). Los estímulos negativos son privilegiados en su procesamiento, probablemente debido a que juegan un papel fundamental en la supervivencia. En consecuencia, se ha hipotetizado que es el arousal de las emociones el que incita a la activación de la amígdala, más que su propio valor emocional. En relación al rol de detección de los estímulos relevantes, también se ha encontrado que la amígdala se activa preferentemente ante estímulos externos en comparación con los generados internamente (Costafreda y cols., 2008). También se ha propuesto una especialización hemisférica en la activación de la amígdala: mientras que la amígdala derecha se ha relacionado con un sistema inicial, rápido y probablemente automático de detección de estímulos activadores, la izquierda parece tener una

función de evaluación consciente más discriminativa y evaluativa de estímulos muchas veces relacionados con el lenguaje (Glascher y Adolphs, 2003; Morris y cols., 1998; Wright y cols., 2001).

La amígdala también se ha ligado a la memoria mediante el procesamiento de eventos con contenido emocional. Los eventos emocionales normalmente se recuerdan con más exactitud y viveza (aunque estas dos características no siempre van juntas) que aquéllos con falta de contenido emocional (Reisberg y Hertel, 2005). La amígdala se activa durante situaciones emocionales, y esta actividad influye sobre la codificación y la consolidación de la huella de memoria para ese evento emocional (LaBar y Cabeza, 2006; Phelps, 2004).

Este aumento de la memoria para los eventos emocionales se ha atribuido a la interacción entre la amígdala y otras áreas como el hipocampo y el córtex prefrontal. Una teoría sobre el potencial mecanismo por el cual la amígdala media la influencia emocional del arousal en la memoria ha sido formulado por LaBars y Cabeza (2006, ver Figura 9). Además del aprendizaje emocional que tiene lugar en la amígdala de forma intrínseca, las proyecciones directas o indirectas alcanzan diversos sistemas de memoria del cerebro, incluyendo aquellas que procesan la memoria de trabajo, la memoria declarativa y otras formas de memoria no-declarativa (por ejemplo, la memoria procedimental, el priming y el condicionamiento clásico). Además, la amígdala provoca la liberación de hormonas del estrés mediante el eje hipotalámico-pituitario-adrenal. Toda esta evidencia ha conducido a la hipótesis de que la amígdala supone un sistema de retroalimentación para la consolidación y almacenamiento de la memoria, que actúa a intervalos temporales mayores.

Figura 9.- Posible mecanismos por el que la amígdala media la influencia del arousal emocional en la memoria. MTL= lóbulo temporal medial, PFC= prefrontal córtex, HPA= eje hipotalámico-pituitario-adrenal. Flechas continuas= proyecciones directas, Flechas discontinuas= proyecciones indirectas. Imagen obtenida de Labars y Cabeza (2006)



También es importante resaltar que la relación de la amígdala y el hipocampo es bidireccional. Así, los últimos estudios evidencian (Richardson y cols., 2004) que las representaciones episódicas pueden afectar al procesamiento emocional de los eventos. La naturaleza de esta interacción aún es desconocida.



## **2.3.- LA EPILEPSIA**

### **2.3.1.-Introducción**

La OMS define la epilepsia como “una afectación crónica de etiología diversa que se caracteriza por las crisis recurrentes debidas a la descarga excesiva de las neuronas cerebrales, asociadas a gran variedad de manifestaciones clínicas o paraclínicas”. El único factor común de todos los cuadros epilépticos es su carácter paroxístico, pudiendo presentar niveles variables de pérdida de conciencia, generalmente acompañadas de fenómenos motores involuntarios.

La prevalencia de epilepsia en Europa en la población adulta (de 20 a 65 años) es de 6/1.000 habitantes, con una incidencia de 30/100.000 personas-año (Forsgren y cols., 2005). En España, la prevalencia se ha establecido en cifras entre 5-10/1.000 habitantes, y la incidencia en 50/1000.000 personas-año (Saiz-Díaz, 2004), compatible con las tasas de incidencia media(47.4/100.000) en varios países (Kotsopoulos y cols., 2002).

La etiología de la epilepsia puede ser ideopática, sintomática o criptogénica. Las epilepsias ideopáticas tienen un origen genético, sin que exista una causa productora, y suponen menos de 6 de cada 10 casos; las epilepsias sintomáticas son secundarias a trastornos del sistema nervioso central confirmados o sospechosos; y por último, las epilepsias criptogénicas son presumiblemente sintomáticas, pero sin que se pueda determinar su causa (ver Tabla 1).

Tabla 1.- Clasificación de las crisis epilépticas (Liga internacional de epilepsia, 1989)

<b>1.-EPILEPSIAS Y SÍNDROMES LOCALIZADOS</b>
<b>Idiopáticos</b>
<i>Epilepsia infantil benigna con puntas centrotemporales</i> <i>Epilepsia infantil con paroxismos occipitales</i> <i>Epilepsia primaria de la lectura</i>
<b>Sintomáticos</b>
<i>Epilepsia parcial continua crónica progresiva de la infancia</i> <i>Síndromes epilépticos con crisis de precipitación específica</i> <b>Epilepsia del lóbulo temporal</b> <i>Epilepsia del lóbulo frontal</i> <i>Epilepsia del lóbulo parietal</i> <i>Epilepsia del lóbulo occipital</i>
<b>Criptogénicos</b>
<b>2.-EPILEPSIA Y SÍNDROMES GENERALIZADOS</b>
<b>Idiopáticos</b>
<i>Convulsiones neonatales vengas familiares</i> <i>Convulsiones neonatales benignas</i> <i>Epilepsia mioclónica benigna de la infancia</i> <i>Epilepsia infantil con ausencias</i> <i>Epilepsia con ausencias juvenil</i> <i>Epilepsia mioclónica juvenil</i> <i>Epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas del despertar</i> <i>Epilepsias con crisis de precipitación específica</i> <i>Otras epilepsias generalizadas</i>
<b>Criptogénicos o sintomáticos</b>
<i>Síndrome de Lennox-Gastaut</i> <i>Síndrome de West</i> <i>Epilepsia con crisis mioclónico-astáticas</i> <i>Epilepsia con ausencias mioclónicas</i>
<b>Sintomáticos</b>
<i>Encefalopatía mioclónica precoz</i> <i>Encefalopatía epiléptica infantil precoz con brotes de supresión</i> <i>Encefalopatía infantil precoz con brotes de supresión</i> <i>Síndromes en los que las crisis epilépticas son el síntoma más destacado</i>
<b>3.-EPILEPSIAS Y SÍNDROMES DE LOCALIZACIÓN INDETERMINADA</b>
<i>Con crisis generalizadas parciales</i>
<i>Crisis neonatales</i> <i>Epilepsia mioclónica grave de la infancia</i> <i>Epilepsia con punta onda continua durante el sueño lento</i> <i>Síndrome de Landau-Kleffner(Afasia epiléptica)</i> <i>Otras epilepsias de localización indeterminada</i>
<b>4.-SÍNDORMES ESPECIALES</b>
<i>Convulsiones febriles</i> <i>Crisis epilépticas o estatus epilépticos aislados</i> <i>Crisis relacionadas con procesos metabólicos o tóxicos agudos</i>

El diagnóstico y el tratamiento de la epilepsia requieren la intervención de un equipo multidisciplinar que tiene como objetivo común mejorar la calidad de

vida del paciente. En este sentido, no cabe duda de que la calidad de vida del paciente con epilepsia mejora en la medida en que se reduce la frecuencia y magnitud de las crisis. Con este alcanzar este objetivo, la intervención del neurólogo, o del neuropediatra si se trata de niños, es crucial para identificar las características de las crisis y prescribir el tratamiento farmacológico más adecuado para intentar su control. En la actualidad, se sugiere que a nivel comunitario se puede distinguir tres grupos de pacientes (Kwany cols., 2004; Rufo-Campos y cols., 2008): el constituido por pacientes que presentan remisión sin tratamiento (hasta el 30% en países no desarrollados); el de aquéllos que presentan remisión con tratamiento; y un tercero con pacientes que tienen crisis persistentes a pesar del tratamiento. En este caso, nos enfrentamos a un caso de epilepsia intratable, farmacoresistente o refractaria (Brodie y cols., 2005), suponiendo alrededor de un 30% del total de pacientes (Brodie y cols., 2002; Kwan y cols., 2000). Se calcula que en España existen unos 240.000 pacientes con epilepsia, de los cuales 80.000 sufrirían de epilepsia farmacoresistente (EFR, Gómez-Alonso J y cols., 2007).

En general, se considera EFR a aquella epilepsia correctamente diagnosticada en la que las crisis persisten a pesar del tratamiento con dos fármacos antiepilépticos de elección y una combinación en dosis máximas tolerables durante dos años (Sánchez-Álvarez y cols., 2002). Dichos pacientes son los máximos candidatos a beneficiarse de tratamientos alternativos como la cirugía. La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es la causa más importante de epilepsia refractaria (sobre un 50% de los pacientes con EFR), y normalmente se asocia con atrofia y esclerosis del hipocampo.

### **2.3.2.- La epilepsia del lóbulo temporal mesial**

El término de 'epilepsia del lóbulo temporal' (ELT) se estableció tras la lobectomía realizada por Penfield en 1954. La esclerosis temporal mesial es el hallazgo histológico que encontramos con más frecuencia en la ELT (55-70% de las series quirúrgicas (Villanueva y Sola, 2009). Es intratable en un alto porcentaje de casos, que se sitúa entre el 50 y el 70%. La introducción de métodos diagnósticos ha permitido determinar la participación de esta región como generadora de la epilepsia, a pesar de que estamos lejos de conocer por completo los mecanismos fisiopatológicos subyacentes (Bower y cols., 2000; Mathern, 1995).

En un estudio con pacientes con ELT intervenidos quirúrgicamente, la esclerosis del hipocampo se asocia a la presencia de una lesión cerebral temprana (LCT) en la que en un 53% de los casos está involucrada una convulsión (Mathern y cols., 1995). En los pacientes con ELT idiopática, sin antecedente de LCT, se observa una menor pérdida neuronal y un peor pronóstico postquirúrgico. Esto sugiere que la fisiopatología de la esclerosis del hipocampo se relaciona con la presencia de una LCT debida a una enfermedad cerebral o médica en las etapas iniciales del desarrollo. Tras el daño hipocampal inicial se produce una pérdida neuronal subsiguiente. Sin embargo, aún no es posible determinar qué parte de la alteración hipocampal encontrada en los pacientes tras la cirugía se debe a la LCT y qué parte corresponde a los cambios isquémicos secundarios (Mathern y cols., 1995). Se considera que los factores que pueden llevar al aumento de la lesión hipocampal son la edad de presentación de las convulsiones, las convulsiones prolongadas, el estado epiléptico y las convulsiones febriles. Pero la gran discrepancia entre diferentes estudios sugiere que probablemente la fisiopatología debe ser multifactorial (Mathern y cols., 1995). Además, la ELT se ha encontrado

asociada a la presencia de displasia cortical en el 7-43% de los casos. La displasia cortical, junto a los tumores de bajo grado, representan dos de las afectaciones más importantes que causan epilepsia refractaria en los niños (Bocti y cols., 2003).

Diferentes estudios han mostrado que las malformaciones hipocampales, que pueden ser bilaterales, predisponen a algunos pacientes al desarrollo de convulsiones febriles y a la epilepsia, probablemente al aumentar la vulnerabilidad de las neuronas hipocampales a la pérdida neuronal postconvulsión (Bocti y cols., 2003; Fernández y cols., 1998; Ho y cols., 1998). Se han propuesto dos mecanismos fisiopatológicos para explicar la presencia de ambas patologías simultáneamente. El primer de ellos es la existencia de un trastorno en el desarrollo cerebral durante la neurogénesis y gliogénesis en la matriz de las células germinales debido a que las estructuras involucradas provienen de diferentes matrices germinales (corteza temporal de la neocorteza, formación hipocampal de la arquicorteza y amígdala del paleoarquiestriado) (Ho y cols., 1998). El segundo mecanismo propuesto es el del fenómeno de Kindling, en el que convulsiones repetidas secundarias a malformaciones del desarrollo pueden actuar como sitios de cristalización que causarán un daño posterior en el hipocampo (Fernández y cols., 1998; Ho y cols., 1998).

### **2.3.3.-Tratamiento quirúrgico en ELT**

Existen varias técnicas quirúrgicas según el área a reseca. La lobectomía temporal anterior consiste en la resección de 6 a 6.5 cm del lóbulo temporal no dominante, y de 4 a 4.5 cm del lóbulo temporal dominante, así como una resección de 1 a 3 cm del hipocampo anterior (Wiebe y cols., 2001). En los focos mesiotemporales, se eliminan únicamente las estructuras temporales mesiales,

evitando la resección neocortical extensa. En el caso de la amigdalohipocampectomía realizada por Yasargil se abre el surco de Silvio y sólo se reseca la amígdala anterolateral el hipocampo anterior y el giro parahipocampal (Yasargil y cols., 1985).

La cirugía de la epilepsia ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de EFR, y se observan resultados alentadores. En un estudio de los resultados de la cirugía de la epilepsia del lóbulo temporal entre 1986 y 1990 en 100 centros de epilepsia mundiales realizado por Engel (1996), éste encuentra que con la lobectomía temporal anterior se obtuvo ausencia de crisis en el 67,9% de los pacientes, mejor control en el 24% y respuesta nula en el 8,1%. Los resultados de la amigdalohipocampectomía fueron similares, con control completo de las crisis en el 68,8% de los casos, mejoría en el 22,3% y control nulo en el 9% (Holmes y cols., 2002; McIntosh y cols., 2001; Wyllie y cols., 1998). Por lo tanto, se podría concluir que la cirugía de la epilepsia es una opción terapéutica adecuada para la ELT, pues se pueden obtener tasas de ausencia de crisis tanto en niños como en adultos en aproximadamente el 70% de los pacientes.

#### **2.3.4.-Alteraciones neuropsicológicas en los pacientes con ELT**

Los déficits neuropsicológicos principales en pacientes de epilepsia se relacionan con funciones mediadas por las áreas cerebrales epileptógenas. Las alteraciones principales observadas en pacientes con ELT son aquellas vinculadas con las funciones de la memoria declarativa (tanto episódica como semántica) y con las funciones del lenguaje. Como se ha ilustrado en apartados anteriores, la memoria episódica está estrechamente vinculada a las funciones del sistema hipocámpico bilateral, mientras que la semántica se vincula tanto a estructuras

hipocampales como a estructuras extrahipocampales, especialmente áreas del neocórtex temporal, y está estrechamente vinculada al hemisferio dominante para las funciones del lenguaje (Binder y cols., 1997; Butters y cols., 1989; Köylü y cols., 2006). Asimismo, las funciones del lenguaje expresivo y comprensivo se ven afectadas sobre todo en pacientes con ELT del hemisferio dominante.

Cabe señalar que a veces las alteraciones encontradas en los pacientes de epilepsia pueden estar sometidas a la acción de otros factores, como es el tratamiento farmacológico. En general, existe consenso en el hecho de que la politerapia produce efectos adversos en el ámbito cognitivo, mientras que la monoterapia no siempre provoca estos efectos (Morrell y cols., 1997). Para los fármacos antiepilépticos tradicionales (fenobarbital, fenitoína, ácido valproico, carbamacepina), los efectos cognitivos más comunes y consistentes se producen sobre la vigilancia y la velocidad del procesamiento, como refleja el mayor tiempo de reacción y de decisión, de la atención y la menor velocidad motora (Devinsky y cols., 1995; Hermann y cols., 2010). Se han encontrado otros efectos como la alteración de la memoria, aunque algunos estudios concluyen que no parecen ser específicos, sino más bien secundarios a la reducción en la atención y la velocidad de procesamiento (Provinciali y cols., 1996; Thompson y cols., 1992). En cuanto a los nuevos fármacos antiepilépticos tales como el felbamato, gabapentina, lamotrigina, vigabatrina y tiagabina, no existe una buena caracterización de sus efectos, pero parece ser que se producen de forma similar a los anteriores pero quizá de forma menos acusada y común (Dodrill y cols., 1992; Leach y cols., 1997; Meador y cols., 1997; Provinciali y cols., 1996; Trimble y cols., 1990).

### **2.3.4.1-Alteraciones prequirúrgicas**

#### **2.3.4.1.1.-La memoria episódica**

La evaluación prequirúrgica en pacientes con EFR evidencia que existe una alta prevalencia de alteraciones de la memoria en los pacientes con ELT, siendo esta queja subjetiva la más frecuente (Blake y cols., 2000; Giovagnoli y cols., 2000; Loring y cols., 1988; Oddo y cols., 2003). Los déficits de memoria aparecen en cuestionarios de memoria subjetiva y en registros diarios, en los que los pacientes con epilepsia presentan, de forma notable, más quejas de memoria, y además, los consideran más disruptivos que los controles sanos.

Estas alteraciones subjetivas también se evidencian en las evaluaciones neuropsicológicas relacionadas con la memoria episódica. Así en las primeras investigaciones realizadas en pacientes con distintas formas de epilepsias, una vez se igualaba el cociente intelectual, los déficits de memoria solían aparecer aislados en los pacientes con ELT frente a aquéllos con epilepsias generalizadas (Giovagnoli y Avanzini, 1999; Glowiski, 1973). Las alteraciones de memoria episódica en este tipo de pacientes, pues, parecen algo evidente, pero aún existe un intenso debate en torno a la naturaleza de las mismas y de los modelos teóricos que de ella se derivan.

Como ya introducimos en el apartado de las bases anatómicas de la memoria, el modelo tradicional apoya la especificidad del material (Milner, 1970). Este modelo ha sido tradicionalmente apoyado por una amplia bibliografía que parece confirmar que existe una lateralización de las funciones específica según el tipo de material tanto en controles (como ya señalamos en apartados anteriores), como en los pacientes con ELT (Baxendale y cols., 1998; Frisk y cols., 1990;

Gleissmer y cols., 1998; Golby y cols., 2001; Hermann y cols., 1997; Jones-Gotman y cols., 1997; Oddo y cols., 2003; Lee y cols., 2002; Loring, 1997; Milner 1972; Smith y cols., 1982). En su vertiente más extrema (Dobbins y cols., 1998) se apoya una doble disociación en las funciones de memoria entre la lateralización de la lesión del lóbulo temporal y la naturaleza del material (verbal vs visuoespacial). Por tanto, en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal izquierda (ETLI) se observarían alteraciones de la memoria verbal, y en aquéllos con epilepsia del lóbulo temporal derecha (ELTD) se esperarían alteraciones de la memoria no verbal o visuoespacial. De hecho, más del 90% de los estudios publicados en 2006 que estudiaban la cirugía de la epilepsia se referían a este modelo (Baxendale y cols., 2008a). Sin embargo, y aunque la relación en la bibliografía entre las afectaciones del lóbulo temporal izquierdo y los déficits en la memoria verbal son abundantes, no se ha encontrado datos tan concluyentes en cuanto al lóbulo temporal derecho y las afectaciones no verbales (Gilkman-Johnston y cols., 2008; Lee y cols., 2002). Normalmente, desde estos modelos se postula que los pacientes con ELTD no muestran una alteración tan evidente en las tareas no verbales, dada la posibilidad de incorporar estrategias. Por lo tanto, en estos pacientes no existiría una preservación de las funciones visuoespaciales, sino más bien la posibilidad de encontrar apoyo de estrategias alternativas verbales para ejecutar las tareas visuoespaciales (Helmstaedter y cols., 1995). A pesar de ello, esta teoría vuelve a mostrarse deficitaria dada la existencia de estudios que evidencian que también existen alteraciones de la memoria verbal en pacientes con ELTD (Baxendale, 2007; Gleissmer y cols., 2002; Martin y cols., 1998).

Así pues, los últimos estudios rechazan el modelo tradicional, y defienden un modelo de la memoria no basado en la especificidad del material, sino más bien, en la especificidad de la tarea. En consecuencia postulan que existen alteraciones

de la memoria independientemente de la lateralización del foco epileptógeno (Baxendale, 2008a; Glikmann-Johnston y cols., 2008; Orozco-Giménez y cols., 2002; Saling, 2009). Para justificar la necesidad de un cambio de paradigma, muestran las incongruencias que existen en las dos asunciones básicas del modelo de la especificidad del material (Saling, 2009).

La primera asunción del modelo de la especificidad del material es que la memoria verbal y no verbal son procesos cognitivos unitarios e internamente homogéneos. Esta asunción nace de la evidencia de que las puntuaciones obtenidas en un rango de tareas de memoria verbal (desde paradigmas de palabra única a aquéllos de análisis de discursos lingüísticos complejos), están interrelacionadas en poblaciones normales. Así, se asume que dos tareas que correlacionan son dos etiquetas diferentes para un mismo constructo, y que, por lo tanto, ambas tareas serán igualmente válidas para medirlo. Los nuevos modelos discrepan con dicha afirmación ya que dicha aproximación no tiene en cuenta la posibilidad de que factores específicos de la tarea puedan responder a mecanismos diferentes de forma casual (Boorsboon y cols., 2004). En concreto, el modelo de la especificidad de la tarea afirma que dos puntuaciones en dos tareas que correlacionan en la población normal, puedan estar afectadas de forma diferencial en pacientes afectados con lesiones cerebrales estratégicas. Por ejemplo, en las tareas de pares asociados de palabras, se puede encontrar una alteración de los pares asociados de forma arbitraria en pacientes con ELTI (los llamados “pares difíciles”) por las lesiones en áreas intratemporales, mientras se encuentran preservadas las puntuaciones en los pares asociados relacionados, gracias a la acción de áreas extratemporales encargadas de la memoria semántica. Así, se evidencia que aquello que parece dos formas diferentes de expresar un mismo constructo (la memoria verbal) en población normal, puede verse afectado de forma diferencial

en los pacientes con lesiones concretas en las zonas que las sustentan y que, por lo tanto, se pueden producir alteraciones no dependientes de la especificidad del material, sino más bien de la especificidad de la tarea demandada (Saling, 2009).

La segunda asunción del modelo de la especificidad del material es que el sistema del lóbulo temporal izquierdo (normalmente dominante para el lenguaje) media todos los aspectos de la memoria verbal, pero no se ocupa de la memoria no-verbal, y vice-versa para el lóbulo temporal derecho. Lo que implica la doble disociación entre la lateralización de la lesión en el lóbulo temporal, y la naturaleza del material (verbal vs visuoespacial). Pronto se ha visto que esta asunción no es apoyada en los déficits postquirúrgicos, donde se han podido observar alteraciones postquirúrgicas de la memoria verbal en pacientes con resecciones del lóbulo temporal derecho (Baxendale, 2007; Gleissner y cols., 2002; Martin y cols., 1998). Asimismo, en cuanto a la memoria no-verbal, la evidencia de un nexo exclusivo entre el lóbulo temporal derecho y la memoria espacial es consideradamente más débil (Gilkmann-Johnston y cols., 2008; Lee y cols., 2002).

En resumen, no parece que exista una dicotomía tan clara entre la lateralización de las funciones de la memoria según su componente verbal o no verbal. Además, este modelo está en concordancia con un conjunto de evidencias que afirman que existen alteraciones de la memoria sin distinguir el tipo de material tanto en pacientes con ELTD como ELTI (Orozco-Giménez y cols., 2002). En la Tabla 2 podemos observar una revisión de las publicaciones que más exhaustivamente han estudiado los déficits de memoria en pacientes con ELT. Como observamos en dicha tabla, los pacientes con ELT presentan alteraciones de la memoria episódica sin distinguir el foco epileptógeno. Allegri y cols. (1999) muestran una alteración de la memoria episódica global, incluyendo material

verbal y visual, en los pacientes con ELT sin distinguir entre foco derecho o izquierdo, ni entre epilepsia criptogénica o lesional. Asimismo, Fleck y cols. (1999) sin distinguir la lateralización del foco ni su etiología, encuentran alteraciones en la memoria episódica para material verbal. Giovagnoli y Avanzini (1999, 1996) también muestran alteraciones en la memoria episódica en determinadas condiciones entre pacientes con ELT con foco derecho e izquierdo. Por lo tanto, parece ser que los pacientes con ELT pueden tener alteraciones de la memoria no específicos al material, sino más bien generalizados.

Tabla 2.- Cuadro resumen de los estudios que muestran una alteración de la memoria episódica sin diferenciar la lateralización del foco epiléptico. Tabla obtenida de Orozco-Giménez y cols., 2002

Autores	Pruebas	Variables	Media en pacientes	Media en controles
Allegri et al 1999 [68]	Memoria episódica de Signoret	Aprendizaje serial	9,1(1,8)	10,3(1)
		Recuerdo libre serial	8,2(2,1)	9,1(1,4)
	Test de vocabulario de Boston	Puntuación final	48,8(6,5)	54,9(3,8)
Giovagnoli y Avanzini, 1999 [72]	Procedimiento de recuerdo verbal selectivo	Recuperación consistente a largo plazo	Criptogénica izda. 92,65(50,62) Lesional izda. 63,9(49,78)	130,8(33,32)
		Recuerdo demorado	Lesional izda. 6,36(3,03)	9,25(1,27)
	Recuerdo verbal de historias	Recuerdo inmediato	Criptogénica izda. 10,09(4,66) Lesional izda. 11,63(3,65)	16,19(4,82)
		Recuerdo demorado	Criptogénica izda. 10,07(4,77) Lesional izda. 10,68(4,4) Lesional dcha. 13,84(5,78)	18,41(9,57)
	Procedimiento de recuerdo visual selectivo	Recuperación consistente a largo plazo	Lesional dcha. 94,57(43,59) Criptogénica dcha. 14,73(9,68)	129,88(27,14)
	ROCFT	Recuerdo demorado (60 min)	Lesional dcha. 14,71(7,78) Lesional izda. 15,86(7,08)	22,72(5,82)
Giovagnoli, 1999 [73]	Test de memoria semántica	Señalar un dibujo	Izda. 23,18(1,29)	23,91(0,29)
		Denominación	Izda. 20,75(3,82)	23,52(0,67)
		Cuestionario semántico	Izda. 135,25(12)	142,61(0,94)
	Procedimiento de recuerdo verbal selectivo	Recuerdo consistente a largo plazo	Izda. 83,94(51,54)	135,13(27,11)
Recuerdo verbal de historias	Recuerdo demorado	Izda. 9,37(2,87) Dcha. 10,62(2,19)	17(3,74)	
Fleck et al, 1999 [74]	Tarea de memoria implícita verbal	Priming	36,5(137,4)	68,9(49,8)
	Tarea de memoria episódica	Reconocimiento	79(19,6)	86(11,6)
Giovagnoli y Avanzini, 1996 [75]	Tarea de memoria verbal con distractores	Recuerdo total	Izda. 22(3,88) Dcha. 25,91(3,17)	27,27(2,55)
	Procedimiento de recuerdo verbal selectivo	Recuperación consistente a largo plazo	Izda. 73,67(50,16) Dcha. 109,08(41,16)	132,75(33,93)

Finalmente, y para cerrar el cuadro de alteraciones de la memoria en los pacientes con ELT, también cabe destacar las últimas investigaciones sobre memoria remota y el olvido a largo plazo acelerado (Bergin, 2000; Butler y Zeman, 2008; Bell y Giovagnoli, 2007). Normalmente los tests que miden la memoria, se basan en baterías que evalúan la habilidad de retener nueva información tras una demora de unos 30 minutos, pero poco se conoce del recuerdo a intervalos superiores. Las últimas investigaciones han confirmado que existe otro tipo de alteración de la memoria en pacientes con ELT que escapa a esta evaluación tan limitada: el que se conoce como olvido a largo plazo acelerado. Este proceso se caracteriza por una relativa preservación de la memoria en los periodos normalmente evaluados en los tests neuropsicológicos, pero un olvido progresivo del material aprendido en periodos de tiempo desde 1 día hasta semanas. Asimismo, a estos estudios podemos añadir los trabajos realizados recientemente sobre memoria remota tanto de ítems públicos (ejemplo, personas famosas) como autobiográficos. La memoria remota se refiere a la habilidad de recolectar información sobre eventos públicos o personales del pasado. Al comparar los pacientes con ELT con otros tipos de epilepsia y con controles sanos, los autores encuentran que los primeros presentan déficit en el recuerdo de este tipo de material (Butler y Zeman, 2008). Otros estudios toman con cautela esta alteración encontrada en la memoria remota, sobre todo la relacionada con los eventos públicos, por su estrecha vinculación con la memoria semántica (Bell y Giovagnoli, 2007). Así pues, futuras investigaciones en torno a estas posibles alteraciones necesitan aún estudios en profundidad para comprender su naturaleza.

#### 2.3.4.1.2.-La memoria semántica y el lenguaje

En cuanto a la memoria semántica y por extensión en referencia al lenguaje, numerosos estudios evidencian en pacientes con ELT izquierda (normalmente dominante para el lenguaje) la existencia de alteraciones en tareas de denominación (Giovagnoli, 1999, 2005; Oddo y cols., 2003), fluidez semántica (Gleissner y Elger, 2001; Troster y cols., 1995), decisión semántica (Miyamoto y cols., 2000), conocimiento de atributos (Giovagnoli, 1999, 2005) y categorización semántica (Helmstaedter y cols., 1997; Ribbler y Rausch, 1990). Sí que parece existir un acuerdo en que dichas alteraciones son menos frecuentes en pacientes con ELT derecha o no dominante (Allegri y cols., 1999; Selwa y cols., 1996).

#### 2.3.4.1.3.-Otras alteraciones neuropsicológicas

Hemos visto que el lenguaje y la memoria declarativa, por su directa vinculación a los lóbulos temporales mesiales, son los procesos cognitivos principalmente alterados en los pacientes con ELT. Sin embargo, cabe señalar que en numerosas ocasiones la evaluación neuropsicológica constata otras alteraciones cognitivas en funciones localizadas en áreas cerebrales más distales en el mismo hemisferio, o en las mismas áreas del hemisferio contralateral, que también quedan afectadas por la difusión de las crisis (Hermann y cols., 2010). Estudios previos mediante RM (Bernasconi y cols., 2003) han demostrado la existencia de alteraciones no sólo en áreas temporales mesiales ipsilesionales, sino también de áreas como el fórnix o el tálamo (Bernasconi 1999, Kuzniecky, 1999) e incluso de áreas más distales o contralaterales (Lin y cols., 2007) con estudios que evidencian que un 30% de los paciente con ELT estudiados mostraron un decremento bilateral del grosor cortical en los lóbulos temporales, parietales, occipitales y

frontales. Por lo tanto, no es de extrañar que en este tipo de pacientes pueda existir un patrón de alteración cognitiva generalizada, con alteraciones en funciones ejecutivas, funciones motoras o incluso la percepción.

Una de las alteraciones más estudiadas son las atencionales. Los pacientes con ELT muestran alteraciones atencionales en tareas de dígitos, dígitos inversos, en el subtest de claves de la escala WAIS y en el Trail Making Test B (Allegrí y cols., 1999; Jokeit y cols., 1997). También se ha encontrado que los pacientes con ELT cometen más errores perseverativos en el Wisconsin Card Sorting Test, (Allegrí y cols., 1999; Hermann y cols., 1988), sugiriendo déficits ejecutivos.

#### **2.3.4.2.-Alteraciones postquirúrgicas**

Tal como hemos visto, la intervención quirúrgica en la ELT supone la resección de áreas esenciales del LTM incluyendo el hipocampo, el polo temporal y la amígdala. Por lo tanto, es lógico que en la evaluación postquirúrgica realizada meses después de la intervención puedan encontrarse pérdidas de la memoria y alteraciones del lenguaje. También es común encontrar déficits visuales del tipo cuadrantanopsias y alteraciones motoras como hemiparesias. Sin embargo, no todo es negativo, ya que también pueden encontrarse mejorías tras una intervención exitosa en medidas de función ejecutiva y concentración, en la memoria asociada al hemisferio contralesional y en medidas de inteligencia (Baxendale y cols., 2008a; Phillips y cols., 1995; Rausch y cols., 1982). Existen diversos factores más allá de la propia intervención que pueden relacionarse con estos cambios, siendo los más relevantes la reducción o eliminación del tratamiento antiepiléptico y la eliminación de crisis, ya que los casos de

empeoramiento cognitivo se asocian a la persistencia de las crisis (Wachi y cols., 2001; Phillips y cols., 1995; Rausch y cols., 1982).

#### 2.3.4.2.1. La memoria episódica

La evaluación de las funciones de memoria evidencia que las alteraciones mnésicas son aquellas con mayor probabilidad de ocurrencia en dichos pacientes tras la resección del lóbulo temporal mesial y las que más quejas conllevan en los pacientes (Baxendale y cols., 2005; Blake y cols., 2000; Giovagnoli y Avanzini, 1999; Hermann y cols., 1997, 2008; Jones-Gotman y cols., 1987, 2000; Loring y cols., 1988; Oddo y cols., 2003). Para un mejor análisis de estos cambios, analizaremos la memoria verbal y no verbal de forma separada en los dos grupos de pacientes con ELT.

En cuanto a la memoria verbal, tras la lobectomía temporal izquierda asociada a una dominancia izquierda para el lenguaje, aproximadamente del 30-60% de los pacientes pueden mostrar deterioros significativos en las medidas de memoria episódica verbal cuando se comparan con los prequirúrgicos (Baxendale y cols., 2005, 2006; Binder y cols., 2008, 2009; Chelune y cols., 1993; Gleissner y cols., 2004; Helmstaedter y cols., 1996; Lee y cols., 2002; Lineweaver y cols., 2006; Martin y cols., 1998; Rausch y cols., 2003; Sabsevitz y cols., 2001; Stroup y cols., 2003). Este deterioro del funcionamiento mnésico para el material verbal se ha constatado en diversos tipos de tareas (Orozco-Giménez y cols., 2002). Así, se han encontrado deficiencias en el aprendizaje de pares asociados difíciles o sin relación (Phillips y cols., 1995; Rausch y cols., 1993, 1996) y en el aprendizaje de listas de palabras (Chelune y cols., 1991; Helmstaedter y cols., 1996; Hermann y cols., 1992a, 1994b; Jones-Gotman y cols., 1997; Seidenberg y cols., 1996). Estos déficits

en los pacientes con ELTI se producen tanto en el aprendizaje a largo plazo como en la recuperación de la información (Helmstaedter y cols., 1996; Jones-Gotman y cols., 1997). Igualmente se ha visto alterado el empleo de estrategias semánticas en la recuperación (Channon y cols., 1989).

En cuanto a la memoria verbal tras lobectomía temporal derecha, en general, la presencia de déficits de memoria verbal tras la intervención no es tan consistente, aunque cabe señalar que sí que existe evidencia al respecto en una minoría de los pacientes (Baxendale, 2005, 2007; Gleissmer y cols., 2002; Hermann y cols., 1995; Martin y cols., 1998; Seidenberg y cols., 1996). Más común es la aparición de mejoras en la función mnésica verbal, debidas, probablemente, a la desaparición de las crisis y a la reducción del tratamiento con fármacos antiepilépticos (Baxendale, 2008a; Chelune y cols., 1991; Phillips y cols., 1995).

Al igual que en el caso de la memoria verbal tras la lobectomía temporal derecha, no se suelen producir déficits de memoria visual en las lobectomías temporales izquierdas, o aparecen incluso mejoras (Baxendale y cols., 2008a; Selwa y cols., 1994). Sin embargo, en la literatura existen algunos casos en los que se observan deterioros de la memoria visual en estos pacientes (Glikmann-Johnston y cols., 2008; Hermann y cols., 1992a; Mc Conley y cols., 2008; Trenerry y cols., 1993). Algunos estudios evidencian que es más común en pacientes que no tienen esclerosis del hipocampo izquierdo (Hermann y cols., 1992b; Trenerry y cols., 1993) lo que podría deberse a los déficits en la codificación verbal, ya que las tareas visuales son susceptibles de cierta verbalización (Helmstaedter y cols., 1995; Hermann y cols., 1992b). Saykin y cols. (1989) han encontrado que estos deterioros aparecen en aquellos pacientes con daño cerebral temprano, en los que se presupone una compensación interhemisférica de dicho daño. Por tanto, sobre

el hemisferio derecho de estos pacientes recaería ampliamente el funcionamiento mnésico para ambos materiales; esto llevaría al llamado efecto crowding, que supone un aglutinamiento de las funciones en un hipocampo: al eliminarse el dañado, se mantendría la función verbal, pero a costa de la visual.

Por último, hablaremos de la memoria visual en la lobectomía temporal derecha. Siguiendo el modelo de la especificidad del material en la memoria, en presencia de dominancia izquierda del lenguaje, las funciones de memoria visuoespacial se atribuyen al hipocampo derecho. Por lo tanto, tras una resección temporal derecha, se deberían encontrar déficits en dicha función. Este cambio se ha observado en numerosas publicaciones (Abrahams y cols., 1997; Martin y cols., 1998; Phillips y cols., 1995; Pigott y cols., 1993; Spiers y cols., 2001). En ellas, la naturaleza del déficit afecta principalmente a la codificación y retención del material visual y espacial (Abrahams y cols., 1997; Pigott y cols., 1993). Sin embargo existen otros estudios con resultados menos concluyentes (Gleibnery cols., 1998; Glikmann-Johnston y cols., 2008; Lee y cols., 2002, Vaz y cols., 2004; Walton y cols., 1999). Estos estudios afirman que no existe una relación clara entre la resección del lóbulo temporal derecho y los déficits postquirúrgicos. Se han sugerido que esta alteración no es tan evidente dada la posible verbalización de los materiales visuoespaciales (Helmstaedter y cols., 1995).

#### 2.3.4.2.1.1.- Los síndromes amnésicos

Otra posible consecuencia de la lobulectomía temporal son los denominados síndromes amnésicos. Jones-Gotman y cols. (1993) propusieron una definición de amnesia global que se caracterizaba por: 1) Desproporción del déficit en memoria respecto a cualquier otra función cognitiva; 2) El déficit mnésico no se restringe a una sola modalidad (verbal y visual); 3) Debe aparecer deteriorada la

recuperación y el reconocimiento para eventos y para material específico, y 4) El déficit de memoria debe ser clínicamente observable por terceros. El riesgo de amnesia global es muy bajo (1%) y en muchos de los casos descritos inicialmente se debían a la existencia de daño en el hipocampo contralateral al extirpado, por lo que la lobulectomía unilateral originaba funcionalmente una lobectomía bilateral (Warrington y cols., 1992).

#### 2.3.4.2.2.-La memoria semántica y el lenguaje

En referencia a las alteraciones del lenguaje, los diversos estudios previos evidencian que entre el 25 y el 60% de los pacientes diestros sometidos a la resección del lóbulo temporal anterior izquierdo presentan un aumento de las alteraciones del lenguaje (Sabsevitz y cols., 2003). Dichas alteraciones se evidencian en los pacientes en tareas de denominación, fluidez semántica, clasificación de categorías y conocimiento de atributos (Bell y cols., 2000; Brown y cols., 2002; Davies y cols., 1998; Hermann y cols., 1999, 1994a; Köylü y cols., 2006; Sabsevitz y cols., 2003), todas ellas íntimamente ligadas a la memoria semántica. Finalmente, las alteraciones de la memoria semántica, también se evidencian a través de otro tipo de evaluaciones como la medida de memoria semántica del recuerdo con claves semánticas del CVLT, que, como ya comentamos, se encuentra afectado tras la lobulectomía en pacientes con ELTI (Channon y cols., 1989).

Bell y cols. (2000), relacionaron las alteraciones de la memoria semántica con la edad de adquisición de las palabras, de modo que aquellas adquiridas más tarde eran las que tenían más probabilidad de ser alteradas. Davies y cols. (1998), así como Hermann y cols. (1999), evidenciaron que eran aquellos pacientes con menor esclerosis de hipocampo los que presentaban mayor riesgo de alteraciones

postquirúrgicas en la denominación (evaluado mediante el test de denominación de Boston, BNT), apoyando el papel del hipocampo en la memoria declarativa.

### **2.3.5.-Factores predictivos de las alteraciones postquirúrgicas**

Ante este panorama de posibles déficits postquirúrgicos, numerosos estudios han intentado predecir cuáles son los factores de riesgo que mejor lo predicen. Existen diferentes estudios que evidencian la importancia de distintas variables disponibles en la evaluación prequirúrgica de forma independiente, es decir, estudiando la relación entre los datos de un único factor y el déficit postquirúrgico. Así, se evidencia que la severidad de la esclerosis del hipocampo (a mayor integridad del hipocampo, mayor riesgo, Hermann y cols., 1992b; Trenerry y cols., 1993), las puntuaciones neuropsicológicas (a mejor ejecución prequirúrgica, mayor probabilidad de riesgo de caída en la ejecución postquirúrgica, Baxendale y cols., 2006; Chelune y cols., 1991; Helmstaedter y Elger, 1996; Lineweaver y cols., 2006), la edad de inicio de la epilepsia (a menor edad, menor riesgo, Saykin y cols., 1989; Stafiniak y cols., 1990) y la asimetría de las funciones del lenguaje y la memoria en el cerebro evaluadas con técnicas como el test de Wada (Bell y cols., 2000; Chiaravalloti and Glosser, 2001; Kneebone y cols., 1995; Loring y cols., 1990) o la RMf (Bonelli y cols., 2010; Jansky y cols., 2005; Richardson y cols., 2004) son variables que pueden aportar información relevante en el proceso de decisión clínica.

Pero quizá los estudios que más interesantes nos parecen, son aquéllos que estudian el valor predictivo de distintas variables para realizar aproximaciones multivariadas. Por ejemplo, Stroup y cols. (2003), estudiaron el valor predictivo de cinco variables en los déficits postquirúrgico: resección del hemisferio dominante,

los hallazgos en la resonancia magnética, las puntuaciones de la memoria inmediata y a corto plazo obtenidas en la evaluación neuropsicológica prequirúrgica y la dominancia hemisférica determinada mediante el test de Wada. Su aproximación multifactorial, mostró que los cinco factores estaban asociados de forma significativa e independiente con los déficits postquirúrgicos, siendo la lateralización del foco epileptico la que mayor significación mostraba (los pacientes con ELTI mostraban mayor riesgo de alteración que aquéllos con ELTD). El estudio de White y cols. (2002) incluyó las variables de edad de inicio de las crisis, edad de la lesión temporal, género, resultados en la resonancia magnética, ejecución en la evaluación de la memoria verbal y no verbal prequirúrgica y el test de Wada en su modelo para el análisis de las variables que predecían el cambio postquirúrgico. Sus resultados en una muestra de 32 pacientes con ELT, mostraron que los hombres, no superar el test de Wada en ningún hemisferio y mayores puntuaciones en la memoria lógica prequirúrgica estaban asociados con mayor déficit postquirúrgico. Baxendale y cols. (2006), también estudiaron mediante una aproximación multifactorial las variables que mejor predecían los riesgos de déficits postquirúrgicos entre las siguientes variables: lateralidad del foco epileptógeno, edad cronológica del paciente, edad de inicio de las crisis, esclerosis de hipocampo, presencia de disgénesis cortical, otras alteraciones estructurales, puntuaciones de aprendizaje verbal preoperativo y nivel intelectual verbal (IQ verbal). Su estudio concluyó que la mayoría de los pacientes con mayor riesgo de déficits postquirúrgicos se podían identificar con estas variables, y que una buena puntuación en las variables neuropsicológicas de forma prequirúrgica, la lateralización izquierda del foco epileptógeno (el doble de pacientes con ELTI en comparación a aquéllos con ELTD mostraban alteraciones postquirúrgicas de memoria), mayor edad del paciente en el momento de la cirugía, un IQ verbal bajo

y la presencia de disgénesis cortical eran los mejores predictores del posible déficit postquirúrgico. Un estudio más reciente de Binder y cols. (2006) incluyó las siguientes variables en su modelo: puntuaciones en la evaluación neuropsicológica prequirúrgica, asimetría en la distribución del lenguaje evaluada mediante RMf, asimetría en el test de Wada, edad de inicio de la epilepsia, duración de la epilepsia y edad cronológica en el momento de la cirugía. En su modelo encontraron que la puntuación en las variables neuropsicológicas y la edad de inicio de la epilepsia explicaban aproximadamente un 50% de la varianza de modo que mejores puntuaciones y mayor edad de inicio, se relacionaban con mayor probabilidad de déficit postquirúrgico. Asimismo, la puntuación obtenida en la RMf aportaba un 10% más de varianza, y si se añadía la puntuación obtenida en el test de Wada de forma posterior, no existía un aumento de información con respecto al resto de variables. Finalmente, Elshorst y cols. (2009) mostraron que el test de Wada no aportaba información relevante en el proceso de decisión clínica cuando las puntuaciones neuropsicológicas y los resultados de la RM estaban disponibles.

Por lo tanto, parece ser que es posible predecir la probabilidad de déficits postquirúrgicos con la información disponible de forma prequirúrgica, que existen diversos variables relevantes para este objetivo, y que los sistemas diagnósticos de clasificación del lenguaje y la memoria como el test de Wada y la RMf son algunos de ellos.

## **2.4.- SISTEMAS DE DIAGNÓSTICOS DE LA LATERALIZACIÓN DEL LENGUAJE Y LA MEMORIA A NIVEL PREQUIRÚRGICO**

Como ya hemos apuntado, el principal objetivo de la neurocirugía en los pacientes de ELT es lograr la reducción o eliminación de las crisis epilépticas, con el mínimo riesgo de producir un déficit neurológico permanente en el paciente. Una de las variables relevantes para este objetivo es la posible participación de las áreas cerebrales objeto de resección en procesos cognitivos. Existen diversas técnicas de diagnóstico de las funciones cognitivas como el test de Wada y la RMf. Hemos visto que los pacientes con ELT presentan alteraciones pre y post quirúrgicas principalmente en funciones de memoria y lenguaje, por ello han sido aquellas tradicionalmente evaluadas como parte del protocolo de evaluación prequirúrgica. En el caso de la memoria parece evidente que es la que más riesgo conlleva dado que su sustrato neuronal se localiza en las áreas temporales mesiales que serán objeto de la neurocirugía. En el caso del lenguaje, su evaluación es relevante por dos razones. Por una parte se intenta predecir la probabilidad de déficits postquirúrgicos vinculados al lenguaje y la memoria semántica. Por otra parte, se aporta información relevante al determinar la dominancia hemisférica del lenguaje, dado que si una alteración se ha dado de forma consistente en la bibliografía, es la producida en la memoria verbal tras la resección del hemisferio dominante.

### **2.4.1.-El test de Wada**

El test de Wada se ha considerado el “*gold standard*” en la evaluación prequirúrgica de las funciones del lenguaje y la memoria en pacientes con ELT, aunque los últimos estudios parecen evidenciar un cambio de paradigma y muestran que su uso a nivel internacional se esté reduciendo cada vez más (Baxendale y cols., 2008b, 2009). Esta técnica, descrita por primera vez por test de Wada (1949), consiste en una inyección de amobarbital sódico en la arteria carótida interna de forma que se produce una anestesia temporal de un sólo hemisferio cerebral. El objetivo del test es reproducir durante unos segundos y de forma temporal la situación en la que se encontrará el paciente tras la intervención y evaluar cómo se comportaran las funciones críticas bajo dicha condición. Por lo tanto, después de observar la hemiparesia contralesional y los cambios en el EEG, se aplica una batería de pruebas conductuales con el fin de evaluar el lenguaje y la memoria durante 5-10 minutos. Uno de los problemas del test de Wada, es que hasta el momento, no existen protocolos estandarizados para ello.

En cuanto al lenguaje, un estudio revisando un total de 1421 procedimientos en 16 centros europeos (Haag y cols., 2008) mostró que las tareas más comúnmente utilizadas eran seguir instrucciones verbales, denominación por confrontación y repetición de oraciones. Además, más de la mitad de los centros, utilizaban tareas como contar o cálculo numérico. Menos frecuente era, incluir la definición de palabras (6 centros) y la generación de palabras (3 centros) como parte del protocolo. A partir de los datos obtenidos con dichas tareas, 9 centros calculaban Índices de lateralidad, aunque la forma de calcularlo difería entre los centros. El resto de centros, usaba principalmente una descripción categorial de la dominancia del lenguaje.

A pesar de no existir protocolos estandarizados, el test de Wada se ha utilizado tradicionalmente y ha servido para inferir la distribución del lenguaje en el cerebro. El estudio de Risse y cols. (1997) estimó que en población normal diestra, encontramos alrededor de un 5% con una lateralización del lenguaje de predominio derecho o bilateral, y con un 30% de la población zurda con dicha organización atípica.

En lo referente a la memoria, y aunque tampoco parecen existir protocolos estandarizados, sí se ha intentado realizar una clasificación, distinguiendo tres procedimientos: Montreal, Seattle y la entrevista (Haag y cols., 2008). El procedimiento de Montreal creado por Branch, Milner y Rasmussen (1964) en Montreal fue descrito por Jones-Gotman (1987). El procedimiento conlleva la presentación de 5 ítems durante el periodo de efecto del fármaco, con un test de reconocimiento una vez que el efecto del fármaco ha desaparecido. En él, se considera que el test se ha superado si 4 ó 5 ítems son correctamente recordados, menos de 4 denota que no se ha superado.

El procedimiento de Seattle conlleva la presentación de 3 tareas de forma cíclica: 1) Denominación: un objeto se muestra al paciente para que lo denomine, 2) Lectura: se muestra al pacientes una oración corta que debe leer y 3) Recuerdo: se pide al sujeto que recuerde el objeto que ha visto antes de leer la oración. La denominación se utiliza para lateralizar las funciones del lenguaje, la tarea de lectura es casi exclusivamente un distractor y el recuerdo se usa para evaluar la memoria (que cabe señalar que por lo tanto será memoria a corto plazo). En un periodo aproximado de 5 min. Se muestran unos 10/20 ítems. Las puntuaciones se obtienen según la ratio de errores realizadas dos minutos después de la inyección. En el caso de que haya un bloqueo del lenguaje, sólo se cuentan aquellos ítems en

los que el sujeto ha podido nombrar el objeto. Se supera el test si la ratios de error está entre el 0 y el 49%, se falla si la ratio es del 50% o superior.

Finalmente, en el procedimiento de la entrevista, después de que los efectos del amobarbital hayan desaparecido y el paciente vuelva a un estado normal, se evalúa su capacidad para recordar 5 eventos que ocurrieron durante el periodo de efecto del fármaco: 1) la presencia o ausencia de bloqueo del lenguaje, 2) la debilidad motora, indicando correctamente el brazo que lo padeció, 3) si se produjeron o no errores en la denominación, 4) si se produjeron o no errores en la lectura de oraciones y 5) si se produjeron errores o no en el recuerdo de los ítems. Se supera la prueba si se responden correctamente 4 o más de estos ítems.

Por lo tanto, parece que existen diferentes procedimientos, sin existir un procedimiento estandarizado ni en la evaluación del lenguaje, ni en la memoria (Haag y cols., 2008). Para resumir, parece que las tareas más utilizadas en al lenguaje son la denominación, la repetición de oraciones y el seguimiento de instrucciones verbales. En cuanto a la memoria, existen diferentes protocolos, dos de ellos realizan la codificación durante el efecto del fármaco, y realizan el recuerdo de forma posterior (Montreal y la entrevista), el tercero utiliza un método en el que se produce tanto la codificación como el recuerdo bajo los efectos del fármaco, pero el recuerdo, por lo tanto, sólo se evalúa a corto plazo.

En los últimos años, se han demostrado una serie de inconvenientes y defectos metodológicos que han aumentado las críticas sobre su fiabilidad y validez para la lateralización de la función cerebral. Se trata de una técnica invasiva acarreado entre un 0.6 y un 1% de riesgo de accidente cerebro vascular (Hankey y cols., 1990), lo que añadido a su corta duración (5-10 min.), la convierte en un test difícilmente replicable. Dado que es invasiva tampoco es recomendable en

cierto tipo de pacientes. Además la hemiparesia y los déficits cognitivos (somnolencia, estrés...) pueden ser preocupantes para el paciente, de modo que puede resultar en una mala ejecución de las tareas. También puede producir alteraciones en la comprensión y el lenguaje expresivo que sesguen los resultados en la memoria. Como ya hemos explicado anteriormente, se han observado importantes diferencias metodológicas y en el diseño de las tareas. En el caso de la evaluación de las funciones del lenguaje resulta poco adecuada dado que es incapaz de evaluar funciones del lenguaje comprensivo y expresivo por separado ya que dicha técnica lateraliza pero no localiza las funciones. Además, en el caso de la memoria, una probable insuficiencia en el abastecimiento de áreas del temporal posterior y parietal inferior la hacen poco recomendada ya que puede que no llegue a anestesiar las áreas temporales mesiales (Rutten y cols., 2002b). Técnicamente, el test de Wada puede producir conclusiones equívocas al resultar alterado por el flujo sanguíneo entre hemisferios, lo que puede resultar en la anestesia de ambos hemisferios y no sólo del deseado. Además encontramos la dificultad de encontrar el amobarbital, además del excesivo coste de la técnica, hasta 3.7 veces más que el RMf (Medina y cols., 2004). De hecho, alguna revisión reciente recomienda el uso del test de Wada sólo en determinados pacientes, bajo especificaciones concretas, dado sus posibles riesgos y la información limitada que aporta en la predicción de los déficits postquirúrgicos (Baxendale y cols., 2008b, 2009).

#### **2.4.1.1.-Capacidad predictiva del test de Wada**

En cuanto al lenguaje, hasta donde conocemos, sólo un estudio ha investigado la capacidad predictiva del test de Wada sobre los déficits

postquirúrgicos en los pacientes con ELT. El estudio de Sabzebitz y cols. (2003) con 24 pacientes con ELTI, mostró que el test de Wada era predictivo del déficit postquirúrgico en una tarea de denominación. Así, la lateralización izquierda del lenguaje evaluada mediante el test de Wada, mostraba un 92% de sensibilidad, un 45% de especificidad y un valor predictivo del 67% para la valoración del decremento basada en una disminución de 2 desviaciones standarts en el test de denominación.

En cuanto a la memoria, existen diversos estudios en la bibliografía previa (Bell y cols., 2000; Chiaravalloti y Glosser, 2001; Kneebone y cols., 1995; Loring y cols., 1990; Mani y cols., 2008; Sabsevitiz y cols., 2001). Sin embargo, los datos son confusos y no parece existir un acuerdo sobre aquellos indicadores obtenidos a partir del test de Wada que son los mejores predictores del cambio postquirúrgico.

Giaravalloti y Glosser (2001) recolectaron los datos de la evaluación prequirúrgica mediante el test de Wada de 70 pacientes (42 con ELTD). En su procedimiento utilizaron como medida de las funciones de memoria el reconocimiento de 3 objetos comunes 3 palabras dichas oralmente, y 3 dibujos abstractos después de pasar el efecto del fármaco. Sus resultados mostraron que en los paciente con ELTI era la ejecución del hemisferio contralesional la que predecía el déficit postquirúrgico, de modo que una mejor ejecución tras la sedación del hemisferio ipsilesional se relacionaba con menor pérdida de memoria verbal o total (verbal y visuoespacial unida). En el caso de los pacientes con ELTD, sin embargo, no se encontraron índices predictores del déficit postquirúrgico. Bell y cols. (2000) encontraron resultados similares en su muestra de pacientes con ELTI(n= 22) y esclerosis de hipocampo, de modo que eran aquellos sujetos con peor ejecución del hemisferio contralesional (inyección en el hemisferio

izquierdo), los que sufrían mayores alteraciones postquirúrgicos. Ambos estudios, por lo tanto, defendían que era la capacidad del hemisferio contralesional para sustentar las funciones de memoria la que precedía la caída en las funciones de memoria de forma postquirúrgica.

Por otra parte, Kneebone y cols. (1995) estudiaron 63 pacientes con ELT mediante estímulos que consistían en objetos, diseños, palabras, colores, números y frases orales. Los autores hallaron que los pacientes con ELTI que superaban el test de Wada tras la inyección en el hemisferio contralesional (derecho) experimentaban mayor déficit postquirúrgico después de la resección del lóbulo temporal anterior que aquéllos que no lo superaban. Por lo tanto, era la resección de un hipocampo funcional la que precedía la caída de las puntuaciones de memoria verbal. De nuevo, en el caso de los pacientes con ELTD no se encontraba dicha relación.

Loring y cols. (1990) evaluaron a una muestra de 34 pacientes mediante un test de reconocimiento de objetos reales. Su estudio evidenció que en los pacientes con ELTI ninguna de las evaluaciones de cada hemisferio por separado era predictiva del déficit postquirúrgico. Sin embargo se encontraron correlaciones con el índice de asimetría, de modo que los pacientes que mostraban mayor déficit postquirúrgico eran los que habían obtenido menor asimetría izquierda/derecha en el test de Wada. Además, y en concordancia con el resto de estudios, el test de Wada no era predictivo de los déficits de los pacientes con ELTD.

Sabsevitz y cols. (2001) encontraron en sus 21 pacientes con ELT sometidos al test de Wada antes de la intervención quirúrgica que aquéllos con mejor ejecución en el hemisferio contralesional eran los que mostraban menor déficit postquirúrgico evaluado mediante el índice de asimetría. Además, y una vez se

eliminaba del modelo el índice de asimetría, también se encontraba que la ejecución de cada hemisferio por separado era predictora del déficit postquirúrgico.

Finalmente, Kirsch y cols. (2005) estudiaron los resultados en una muestra de 108 pacientes con ELTI y 119 pacientes con ELTD evaluados prequirúrgicamente mediante el test de Wada y 1 año después de la intervención. Para su estudio utilizaron materiales verbales y no verbales, y dividieron a los pacientes según una clasificación categórica de los índices de asimetría en aquéllos con los resultados esperados (mejor ejecución en el hemisferio contralesional que en el ipsilesional) o con resultados inesperados (mejor ejecución tras la inyección contralesional que ipsilesional). Sorprendentemente, el mayor déficit postquirúrgico estaba relacionado con los resultados inesperados en los pacientes con ELTD, no así como aquéllos con ELTI.

En resumen, los datos en cuanto a la capacidad predictiva del test de Wada son diversos y a veces contradictorios. Existen estudios que parecen afirmar que el test de Wada es capaz de predecir el déficit postquirúrgico, sin embargo no existe acuerdo sobre el mejor índice para definirlo (índice de asimetría, ejecución ipsilesional o contralesional). Además, parece que en general exista acuerdo en la evidencia de que el test de Wada no es predictivo en los casos de ELTD, sin embargo un último estudio con una muestra especialmente importante, parece afirmar que es en aquéllos con ELTI donde no se encuentra capacidad predictiva. Todos estos datos, nos hacen pensar sobre la capacidad predictiva del test de Wada, que unido a su naturaleza invasiva, reclama la aparición de nuevos métodos para la evaluación prequirúrgica en los pacientes con ELT.

### **2.4.2.-La Resonancia Magnética funcional**

La RMf es una novedosa técnica de neuroimagen que permite el mapeo de funciones cognitivas en sujetos "in vivo". Parte del supuesto de que la actividad neuronal se puede inferir a partir de las variaciones en el flujo sanguíneo y las concentraciones de oxígeno. Para ello se basa en la respuesta BOLD (del inglés, Blood Oxygen level-dependent) que describe las concentraciones de desoxihemoglobina con respecto a la oxihemoglobina en función del tiempo y que se ha especulado que refleja principalmente actividad sináptica. La técnica de RMf BOLD mide los cambios en la heterogeneidad del campo magnético, que son el resultado de los cambios relativos en las concentraciones de desoxihemoglobina en la sangre. La desoxihemoglobina tiene propiedades magnéticas, y por lo tanto, causa heterogeneidad en el campo que la rodea. La oxihemoglobina no tiene dichas propiedades y, por lo tanto, no afecta al campo magnético que la rodea. Tras un incremento en la actividad neuronal, la respuesta BOLD se inicia con un pequeño aumento de la desoxihemoglobina que provoca una muy débil señal. A continuación, se produce un exceso de abastecimiento de sangre rica en oxígeno. El resultado es un gran decremento en el nivel relativo de desoxihemoglobina con respecto a la oxihemoglobina, lo que causa el incremento en la señal BOLD.

La aplicación de la RMf en la evaluación prequirúrgica de pacientes candidatos a neurocirugía se ha centrado en diversas funciones cognitivas. Entre ellas destacan las funciones motoras, sensitivas, de lenguaje, de memoria, funciones auditivas y funciones visuales (Ávila y cols., 2003). La RMf tiene una serie de ventajas a priori sobre el resto de técnicas de evaluación prequirúrgica, en especial sobre el test de Wada, que empiezan a perfilarla como un buen complemento o incluso su sustituto en casos determinados (Baxendale y cols.,

2008b). Se trata de una técnica no invasiva, y por lo tanto repetible, varias veces en una misma sesión, o en sesiones distintas (para conseguir un seguimiento a lo largo del tiempo, por ejemplo, prequirúrgico y postquirúrgico). Por no ser invasiva y segura, es aplicable en más tipos de población (pacientes, controles, niños,...). A diferencia del test de Wada, la RMf es capaz no sólo de lateralizar funciones, sino también de localizar dichas funciones (algo especialmente relevante, como veremos más adelante, en el estudio de los procesos de plasticidad cerebral). Además, mediante la RMf puede realizarse tareas más específicas y sin la limitación temporal tan acuciante del test de Wada, de modo que se pueden evaluar mejor las funciones elocuentes.

#### **2.4.2.1.-Lateralización y localización de las funciones del lenguaje**

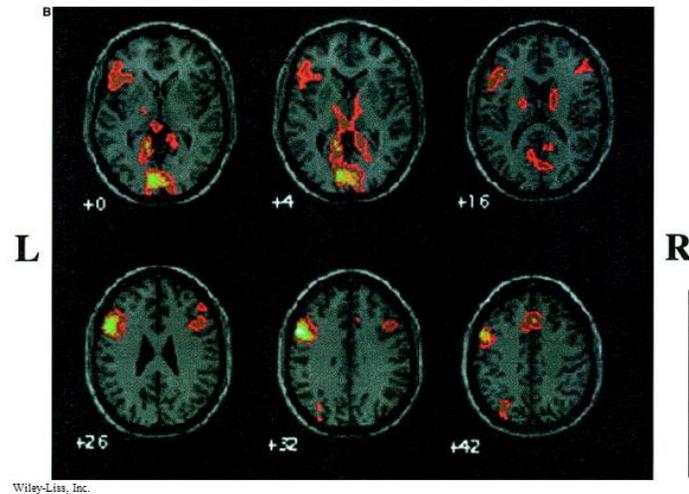
##### **2.4.2.1.1.-Lateralización y localización de las funciones del lenguaje expresivo**

Como hemos visto en la revisión de los modelos actuales, las funciones del lenguaje expresivo se centran en áreas frontales (BAs 44 y 45). Diversas tareas han sido diseñadas con el fin de evaluar la lateralización de las funciones frontales del lenguaje. Entre ellas, las más utilizadas y actualmente validadas son las tareas de Generación Verbal, Fluidez (Fonética o Semántica) y decisión léxica.

La tarea de Fluidez Fonética (abreviada FF, Gaillard y cols., 2000; Hertz-Pannier y cols., 1997; Pujol y cols., 1999; Sanjuán y cols., 2010; Yetkin y cols., 1998) consiste en la generación mental de palabras que, o bien comiencen por una determinada letra (Fluidez Fonética, F, A, S,...). También existe la posibilidad de

realizar la fluidez semántica en la que se deben producir palabras que pertenezcan a una determinada categoría (animales, frutas,...).

Figura 10.- Activación en la tarea de FF. Obtenida de Gaillard y cols. (2000)

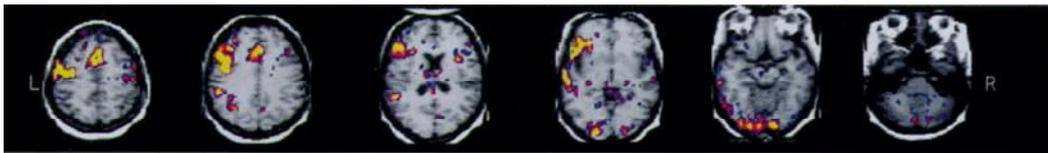


En el caso de la Fluidez Fonética, se producen activaciones de predominio izquierdo en el giro frontal inferior, medio y superior. Asimismo, encontramos activaciones consistentes en áreas frontales mesiales incluyendo el área motora suplementaria y el cíngulo anterior, y los ganglios basales y el tálamo (ver Figura 10). Las activaciones frontales inferiores izquierdas se relacionan con el componente semántico y fonológico del lenguaje (Costafreda y cols., 2006). Las activaciones de los ganglios basales y las áreas frontales superiores y mesiales se vinculan con el componente de procesos ejecutivos. Dichos procesos incluyen la supervisión de la información, ya que requiere organización eficiente de la información recuperada e informada, así como la monitorización de la información (el participante debe mantener la información ya dada), iniciación de la acción y una apropiada inhibición de las respuestas ya realizadas (Rosser y Hodges y cols., 1994; Sanjuán y cols., 2010). La FF ha demostrado buenos índices de correlación

con el test de Wada (Deblaere y cols., 2002, Lehericy y cols., 2000) y ha recibido amplio respaldo por ser adecuada para todo tipo de poblaciones (Gaillard y cols., 2000; Liégeois y cols., 2006). Tradicionalmente ha recibido críticas por su alto contenido en memoria de trabajo, pero a pesar de ello, resulta evidente que consigue buenos índices de lateralización de las funciones del lenguaje.

La tarea de Generación Verbal (abreviada, GV; Benson y cols., 1999; Fitzgerald y cols., 1997; Peterson y cols., 1988, 1998; Sanjuán y cols., 2010; Xiong y cols., 1998) consiste en la generación de un verbo asociado semánticamente a una palabra (por ejemplo, ante la palabra “galleta”, asociar el verbo “comer”). La GV produce activaciones de predominio izquierdo en el giro frontal inferior y en el giro frontal medio, el giro cingulado y en áreas temporoparietales izquierdas, así como en el cerebelo de forma bilateral (ver Figura 11). El área de interés en esta tarea es el giro frontal inferior, relacionado en la literatura previa con la resolución de conflictos ante la presencia de distintas posibilidades de respuesta. Algunos autores han señalado que esta activación es el resultado del proceso de selección de la respuesta verbal adecuada entre las diversas alternativas (Jonides y cols., 2000). Las áreas temporoparietales se relacionan con el componente semántico de la tarea (Sanjuán y cols., 2010), mientras que las activaciones en el cingulado son propias de funciones de inicio y supervisión de la acción (Fu y cols., 2002). La literatura previa ha demostrado que esta tarea es una de las más fiables al mostrar buenos índices de correlación con técnicas invasivas y por su reproductibilidad (Benson y cols., 1999; Rutten y cols., 2002a).

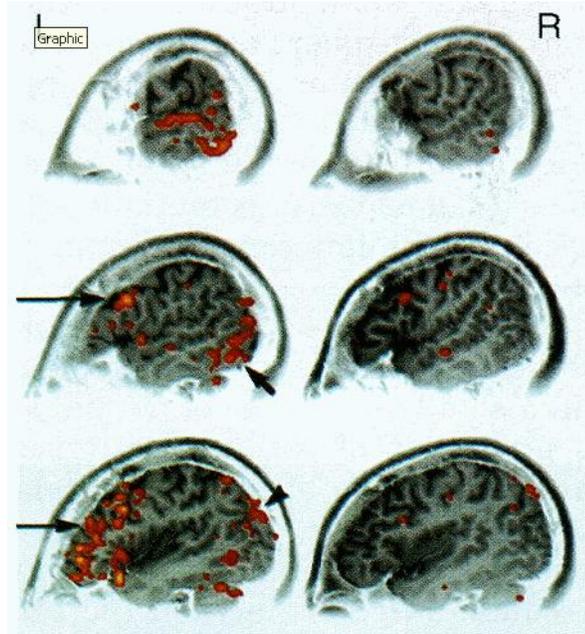
*Figura 11.- Activaciones en la tarea de GV. Imagen obtenida de Benson y cols. (1999)*



Una reciente comparación entre la GV y FF (Sanjuán y cols., 2010) evidenció que existían una alta correlación en la dominancia hemisférica obtenidas mediante ambas tareas, pero que existían ciertas diferencias significativas entre ellas. Mientras la tarea de GV producía activaciones más específicas del lenguaje expresivo en áreas frontales inferiores (área de Broca) y mostraba unos ILs de fuerte dominancia izquierda, la FF mostraba una activación más extensa tanto en áreas tradicionalmente vinculadas a la memoria de trabajo (áreas frontales temporales superiores y medias y ganglios basales) como en aquellas vinculadas al lenguaje (la parte dorsal del área de Broca) recientemente vinculada al procesamiento fonológico. Finalmente, esta última mostraba una distribución más bilateral de los ILs. Por lo tanto, parece que la GV es una tarea más específica para la evaluación del lenguaje, con un alto componente semántico, mientras que la FF incluya tanto funciones de memoria de trabajo como del lenguaje (incluyendo tanto el componente semántico como fonológico). El estudio concluye que ambas tareas son fiables para la lateralización de las funciones del lenguaje y se aconseja la administración de ambas para aumentar la fiabilidad del diagnóstico clínico de la RMf.

Otra de las tareas más utilizadas en el entorno clínico es la tarea de decisión semántica (Binder y cols., 1996; Sabsevitz y cols., 2003; Springer y cols., 1999) que consiste en la presentación de nombres ante los cuales el sujeto tiene que realizar algún tipo de juicio semántico. Su creador utilizó nombres de animales, ante los cuales los participantes debían apretar un botón cuando considerasen que dicho animal se pudiera encontrar en los Estados Unidos y además fuera usado por el hombre.

Figura 12 – Activación en la tarea de decisión semántica. Imagen obtenida de Binder y cols. (1996)



La tarea control consistía en un juicio físico de tonos en el que, tras la presentación de una serie de tonos (de 3 a 7), el participante debía apretar un botón cuando dos de los tonos presentados fueran de alta frecuencia. Esta tarea activa los giros frontal inferior, medio y superior, el córtex cingulado posterior, el surco temporal superior anterior, los giro temporales medio y posterior inferior, giro fusiforme, el giro parahipocampal anterior, hipocampo anterior, giro angular, tálamo anterior y la cabeza del caudado (ver Figura 12, Binder y cols., 1996; Springer y cols., 1999). Cabe señalar que esta tarea también se ha utilizado en la predicción de las alteraciones de la memoria verbal en los pacientes con ELTI, con hasta el momento resultados prometedores (Binder y cols., 2009).

#### 2.4.2.1.2.-Lateralización y localización de las funciones del lenguaje receptivo

Mientras las funciones expresivas del lenguaje han sido evaluadas eficazmente mediante diversas tareas como las citadas anteriormente, las áreas vinculadas a la comprensión no se han mapeado a nivel individual tan fácilmente (Vingerhoets y cols., 2004). Las funciones del lenguaje comprensivo se localizan en áreas temporoparietales del cerebro, principalmente el área de Wernicke, el giro temporal medio, el giro temporal inferior posterior y el giro angular y supramarginal. Dichas funciones están íntimamente ligadas a la memoria semántica, que está vinculada al conocimiento del mundo, los conceptos y el vocabulario y, por lo tanto, al lenguaje.

Entre las tareas encontradas en la literatura para evaluar el lenguaje receptivo tenemos generación de antónimos (Benson y cols., 1996), denominación de dibujos (Benson y cols., 1999; Bookheimer y cols., 1997), tareas de lectura de textos (Deblaere y cols., 2002), escuchar historias (Lehercy y cols., 2000; Tzourio y cols., 1998), ritmos (Karenken y cols., 2000) y repetición de oraciones (Lehercy y cols., 2000). Aunque estas tareas generan activaciones de grupo en el área de Wernicke, su fiabilidad individual no parece alcanzar la encontrada en las tareas de lenguaje expresivo. Así por ejemplo encontramos un: 83% de sensibilidad con la conjunción de varias taras (Rutten y cols., 2002b) y un 86% con una tarea de nombrar objetos (Stippich y cols., 2003). La bibliografía previa muestra pocos estudios en los que se haya encontrado una fiabilidad del 100% (Foki y cols., 2008; Ramsey y cols., 2001). El estudio de Ramsey y cols. (2001), presentó los resultados de un conjunto de tareas que incluía la Generación Verbal, la decisión semántica y la generación de antónimos en una muestra de 18 participantes. Encontraron un

100% de fiabilidad para encontrar activaciones, pero ésta era en una ROI que incluía tanto áreas frontales como temporoparietales, por lo que es difícil de evaluar su especificidad para las funciones receptoras del lenguaje. Foki y cols. (2008), encontraron una activación en áreas temporales medias y superiores con una tarea de generación de oraciones en todos sus sujetos, pero con una media en los ILs (M=51) inferior a lo encontrado en el lenguaje expresivo (Springer y cols., 1999, M= 66.1 y Pujol y cols., 1999; M=77).

Por tanto, parece ser que ha habido intentos de encontrar tareas de lateralización de las funciones comprensivas del lenguaje vinculadas a la memoria semántica, pero que estas no han sido eficaces a nivel clínico a la hora de mostrar la dominancia hemisférica del lenguaje comprensivo a nivel individual. Es por lo tanto un punto de vital importancia, el diseño y validación de nuevas tareas que puedan cumplir esta función.

#### 2.4.2.1.3. -Validación de la técnica de RMf en las funciones del lenguaje mediante el test de Wada

Como ya hemos comentado, la RMf es una técnica prometedora, que ya se comienza a considerar como una herramienta clínica para la evaluación de algunas funciones como las funciones motoras (Tharin y cols., 2007). Los resultados son alentadores, y en muchos centros el test de Wada sólo se utiliza en casos específicos considerados de alto riesgo (Baxendale y cols., 2008b, 2009), pero los datos son insuficientes aún para reemplazar totalmente al test de Wada como “*gold standard*” (Dupont y cols., 2008; Powell y Duncan, 2005). Por lo tanto, a continuación pasaremos a describir la comparación de los resultados de la RMf con el test de Wada, que muestran el proceso de validación de la misma.

La literatura previa demuestra que existe una buena correlación entre el test de Wada y la RMf en la lateralización del lenguaje expresivo (Adcock y cols., 2003; Benson y cols., 1999; Binder y cols., 1996; Carpentier y cols., 2001; Desmond y cols., 1995; Gaillard y cols., 2002; Hertz-Pannier y cols., 1997; Lehericy y cols., 2000; Rutten y cols., 2002b; Sabbah y cols., 2003; Springer y cols., 1999; Woerman y cols., 2003; Yetkin y cols., 1998) pero teniendo en cuenta algunas especificaciones. Por ejemplo, Woerman y cols. (2003) compararon índices de lateralización entre tareas usando RMf y el test de Wada en 100 pacientes con ELT o con epilepsia extratemporal y encontraron un 91% de concordancia en los resultados de ambos tests. En su estudio, la RMf determinó una lateralización del lenguaje en discordancia con el test de Wada únicamente en un 3% de los pacientes con ELT izquierda, pero en un 25% de los pacientes con epilepsia extratemporal izquierda. Por lo tanto, este estudio muestra que mediante una tarea de generación de palabras, la RMf puede reducir la necesidad de aplicar el test de Wada en pacientes con ELT, pero que es menos útil en determinar la lateralización del lenguaje en pacientes con epilepsia extratemporal. Otros estudios, como el de Lehericy y cols. (2000) demostraron que las activaciones frontales, pero no las temporales, correlacionaban en asimetría entre el RMf y el test de Wada. Estos resultados se pueden atribuir a diversas causas: las tareas utilizadas no eran las adecuadas, la tarea de repetición de frases no lateraliza, el número de participantes no era el suficiente, o existe una disociación entre las áreas frontales y temporales en la lateralización. Futuros estudios serán necesarios para determinar las causas.

En algunos casos los investigadores han combinado distintas tareas cognitivas durante la RMf para poder cubrir distintas tareas del lenguaje (Arora y cols., 2009; Gaillard y cols., 2002; Lehericy y cols., 2000; Rutten y cols., 2002b), lo

que en casi un 90% de los casos, ha producido un acuerdo total entre el test de Wada y el análisis de conjunción de las tareas. Por ejemplo, tareas de fluidez verbal, decisión semántica y generación de verbos producen activaciones frontales, mientras que procesamiento auditivo del lenguaje produce activaciones posteriores del lenguaje, y pueden también, dependiendo de la tarea producir activaciones frontales. La combinación de ambos tipos de tareas ha aumentado la validez de los protocolos de RMf para la lateralización de las funciones del lenguaje (Rutten y cols., 2002b).

#### 2.4.2.1.4.-Organización atípica del lenguaje en pacientes con epilepsia

Diversos estudios de RMf con sujetos sanos han aportado una serie de datos que se consideran normativos en cuanto a la lateralización de las funciones del lenguaje (ver Tabla 3). El estudio de Springer y cols. (1999) con una muestra de 100 voluntarios diestros sanos en una tarea de decisión semántica evidenció que el 94% mostraba de predominio izquierdo en las funciones del lenguaje y el 6 % restante una distribución bilateral, sin hallarse ningún sujeto con predominio derecho. Pujol y cols. (1999) también recogieron una importante muestra, esta vez incluyendo tanto participantes diestros(n=50) como zurdos(n=50). En este estudio se encontraron datos similares a los de Springer con una tarea de Fluidez Fonética en participantes diestros (96% predominio izquierdo y 4% bilateral), y se obtuvieron datos normativos para participantes zurdos, con un 76% con predominio izquierdo, un 14% bilateral y un 10% con predominio derecho. Resultados similares se han hallado en otros estudios con pacientes zurdos y ambidiestros (Szaflarski y cols., 2002). Cabe recordar que como ya indicamos en apartados previos el test de Wada mostró resultados similares con un 5% de la

población diestra con una organización atípica del lenguaje, y un 30% en los zurdos.

Tabla 3.-Datos normativos del lenguaje

Datos Normativos			Lateralización del lenguaje		
			Izquierda	Bilateral	Derecha
<i>Springer y cols. (1999)</i>					
	<i>Diestros</i>	<i>N=100</i>	94%	6%	0%
<i>Pujol y cols. (1999)</i>					
	<i>Diestros</i>	<i>N=50</i>	96%	4%	0%
	<i>Zurdos</i>	<i>N=50</i>	76%	14%	10%

Pero si en la población normal existe esta gran dominancia hemisférica izquierda de las funciones del lenguaje, los resultados obtenidos en pacientes con epilepsia no parecen evidenciar lo mismo. Se ha demostrado una gran incidencia de organización atípica del lenguaje en pacientes, con una disrupción en la localización y lateralización de las funciones del lenguaje. El mismo estudio de Springer (Springer y cols., 1999) comparó los resultados en sus controles sanos diestros con 50 pacientes con epilepsia temporal (93%) o extratemporal. En el grupo de epilepsia, con 50 pacientes diestros, los resultados mostraron una mayor variabilidad en la dominancia del lenguaje, mostrando un 78% dominancia para el lenguaje en el hemisferio izquierdo, un 16% una distribución bilateral, y un 6% una dominancia derecha. Además, esta distribución atípica del lenguaje se relaciona con el año de inicio del daño cerebral, siendo aquéllos con una edad de inicio de la epilepsia previa a los 5 años los que mostraban una mayor organización atípica del lenguaje (28% mostraban una distribución bilateral y 8% derecha), frente a aquéllos en los que se había producido una lesión cerebral o una primera crisis epiléptica después de los 5 años (4% bilateral y 4% derecha). Este estudio también evidenció que aquellos pacientes con una más débil dominancia manual

(siempre dentro del rango de los diestros) mostraban una mayor organización atípica del lenguaje. Finalmente, este estudio evidenció que los pacientes con lesiones en o cerca de áreas clásicas del lenguaje, como pacientes con ELTI, mostraban activaciones del hemisferio derecho resultando en distribuciones del lenguaje más atípicas que los sujetos control o con ELTD. Sabbah y cols. (2003), mediante tareas de Fluidez Fonética y Semántica, hallaron que de los 20 pacientes con epilepsia parcial estudiados (9 diestros y 11 zurdos) el 22.2% de los pacientes diestros y el 54.5% de los pacientes zurdos mostraban una dominancia del lenguaje atípica comparados con el 7% de los sujetos control. Adcock y cols. (2003) obtuvieron resultados similares en 19 pacientes con ELT diestros usando una tarea de FF. Las activaciones bilaterales obtenidas por RMf eran más comunes en los pacientes con ELTI que en los controles sanos (al igual que comparando con los pacientes con ELTD, sugiriendo que es menos frecuente la representación bilateral cuando el área lesionada se encuentra en el hemisferio no dominante). En general, el 33% de los pacientes con ELTI presentaban una dominancia del lenguaje derecha o bilateral. En resumen, los estudios evidencian que de un 20-30% de los pacientes con ELTI muestran una reorganización de las funciones del lenguaje, especialmente aquéllos que tienen un inicio temprano de la epilepsia.

Pero, ¿a qué se debe este hecho? Los estudios previos muestran que este patrón atípico de las funciones del lenguaje en los pacientes con ELTI se debe a un aumento en la extensión e intensidad de las activaciones en áreas frontales derechas (homólogas a Broca) y una disminución de la activación frontal inferior izquierda (Broca), en comparación a los controles (Adcock y cols., 2003; Brázdil y cols., 2005; Carpenter y cols., 2001; Janszky y cols., 2006; Powell y cols., 2007; Rosenberger y cols., 2009). No siempre hay un acuerdo sobre la naturaleza de esta reorganización, como evidencia un estudio de Voets y cols. (2006) en pacientes con

ELTI(n=12) y una tarea de FF. Dicho estudio sostiene que la reorganización no se produce a áreas homólogas contralesionales, sino que se localizan en área frontales inferiores más posteriores. Además, existe evidencia que demuestra que esta organización atípica no solo se limita al hemisferio dominante (interhemisférica), sino que también puede darse dentro del mismo hemisferio (intrahemisférica) con activaciones en zonas frontales superiores (circunvolución frontal media) en los pacientes y más lateralizadas en la izquierda en áreas como el cerebelo o áreas subcorticales como el putamen (Brázdil y cols., 2005).

También encontramos estudios que hablan de esta reorganización a nivel de áreas temporoparietales, y su relación con la reorganización frontal. Weber y cols. (2007b), mostraron mediante una tarea de FF en pacientes con epilepsia adquirida en los primeros años de vida que aquellos pacientes con ELTI y esclerosis hipocampal(n=48), mostraban mayores activaciones contralesionales en áreas tanto temporoparietales como frontales inferiores que pacientes con epilepsias debidas a lesiones frontales(n=13) o temporales laterales(n=28). Concluyeron que el hipocampo jugaba un papel fundamental en la reorganización de la lateralización de las funciones del lenguaje.

Los últimos estudios evidencian que incluso pueden existir incoherencias en la lateralización de las áreas frontales y temporales debido a procesos patológicos cuya naturaleza no es, de momento, conocida. Así, algunos estudios evidencian que el cambio a áreas homólogas contralesionales era más relevante en zonas temporales que frontales (Billingsley y cols., 2001; Thivard y cols., 2005). Sin embargo otros defienden que son las áreas frontales las que sufren una reorganización a áreas contralesionales más evidente que las temporales (Baciu y cols., 2003; Devinsky y cols., 2002; Rasmussen y cols., 1977). Finalmente estudios

como el de Rosenberger y cols. (2009) a partir de una tarea de decisión sobre descripciones auditivas de palabras, evidencian mediante un análisis de ROIs en áreas temporales y frontales, que existe una reorganización similar en ambas regiones a áreas contralesionales, pero que la reorganización intrahemisférica sólo ocurre a nivel temporal.

Por tanto, y dada la alta prevalencia de alteraciones del lenguaje en pacientes con ELT y el desacuerdo sobre el patrón en áreas frontales y temporales, resulta de especial relevancia la evaluación tanto del lenguaje expresivo como receptivo. Este hecho, además, podría dar explicación a los resultados como los de Lehericy que demostraron que las activaciones frontales, pero no las temporales, correlacionaban en asimetría entre el RMf y el test de Wada, y resultar un punto a favor de la RMf en este tipo de funciones ya que permite no sólo la lateralización, sino también la localización de las mismas. De ahí la importancia de incluir en el protocolo de evaluación prequirúrgica tareas capaces de evaluar funciones receptoras del lenguaje por separado.

#### 2.4.2.1.5.-Capacidad predictiva de la RMf sobre los déficits cognitivos postquirúrgicos

Hasta donde sabemos, pocos estudios hay respecto a la capacidad predictiva de la RMf en cuanto a las funciones del lenguaje. El mismo estudio de Sabsevitz y cols. (2003) que comparó el test de Wada con los déficits postquirúrgicos, los contrastó con los resultados de la RMf. Como ya indicamos, emplearon una tarea de bloques de decisión semántica y, en el caso de la RMf, emplearon un análisis basado en regiones de interés (giro frontal, temporal y angular). Su estudio mostró una correlación significativa entre los índices de lateralización obtenidos mediante

RMf y las habilidades cognitivas postquirúrgicas en tareas de nombrar objetos de modo que menor activación ipsilesional correlacionaba positivamente con menor déficit. Determinando que el cambio era significativo cuando se producía en un rango superior a 2 desviaciones estandaradas de los resultados de grupo, encontraron un 100% de sensibilidad y 73% de especificidad con un valor predictivo del 81% cuando se determinaba un umbral para la categorización del lenguaje en un IL de 25. Asimismo, se compararon los resultados con el test de Wada (92% de sensibilidad, un 45% de especificidad y un valor predictivo del 67%), mostrando la RMf mayor valor predictivo que el primero.

Por otra parte, se han utilizado las tareas de lenguaje con el fin de intentar predecir la ejecución en tareas de memoria verbal (Binder y cols., 2008,2009; Everts y cols., 2009; Köylü y cols., 2008). Binder y cols. (2008) hallaron que la lateralización del lenguaje obtenida mediante una tarea de decisión léxica era un fuerte predictor de los déficits postquirúrgicos, de modo que en su modelo, después de incluir las variables de edad del paciente y puntuaciones neuropsicológicas (50% de la varianza explicada), la RMf era capaz de explicar un 10% más. A continuación se añadía el test de Wada, que no era capaz de aportar nueva información para predecir el déficit postquirúrgico. Más tarde, el mismo grupo (Binder y cols., 2009) evidenciaron que la lateralización del lenguaje mediante una tarea de decisión léxica era mejor predictor del déficit postquirúrgico en memoria verbal que la asimetría hallada en los hipocampos mediante una tarea de memoria de codificación de escenas (ver después). Köylü y cols. (2008) también emplearon una tarea de memoria semántica (decisión léxica) para predecir la ejecución en tareas de memoria verbal. Sus resultados evidenciaron la utilidad de dicha tarea para predecir los déficits de memoria episódica evaluada mediante el aprendizaje de listas de palabras, ya que un

aumento de las activaciones en áreas del LTM contralesional activadas en dicha tarea a nivel prequirúrgico correlacionaba positivamente con una mejor ejecución postquirúrgica, especialmente en los pacientes con ELTI. Además, dicho estudio ofreció un apoyo a los modelos de los correlatos neuronales centrados en el LTM común en los dos tipos de memoria declarativa. Everts y cols. (2009) evaluaron a 40 pacientes con epilepsia temporal o frontal y edades comprendidas entre los 7-18 años mediante una tarea de fluidez verbal. Encontraron una correlación positiva entre la activación contralesional a nivel frontal y las medidas de memoria verbal (recuerdo de pares de palabras relacionadas de forma arbitraria). Concluyen que la organización atípica del lenguaje en pacientes con ELTI es una ventaja en la memoria verbal, presumiblemente dada la transferencia de parte de las capacidades de la función de memoria verbal a áreas contralesionales.

#### **2.4.2.2.-Lateralización y localización de las funciones de la memoria**

La evaluación de las funciones de la memoria ha sido un tema más controvertido desde su inicio. Como vimos, no existe un protocolo estandarizado para la evaluación de la memoria en el test de Wada, además, existen dos estrategias muy diferentes en su ejecución ya que se analizan procesos distintos, unos basándose en la codificación y recuperación de la información bajo los efectos del amobarbital (Seattle) y, por lo tanto, aportando una medida únicamente de memoria a corto plazo, otros en la codificación bajo los efectos del fármaco, y midiendo la ejecución mediante tareas de recuerdo y reconocimiento una vez el paciente se ha recuperado (Montreal y entrevista). Los materiales a utilizar han variado mucho, desde objetos, a dibujos, a material verbal, y dada la corta duración del test de Wada se ha realizado de forma limitada y superficial.

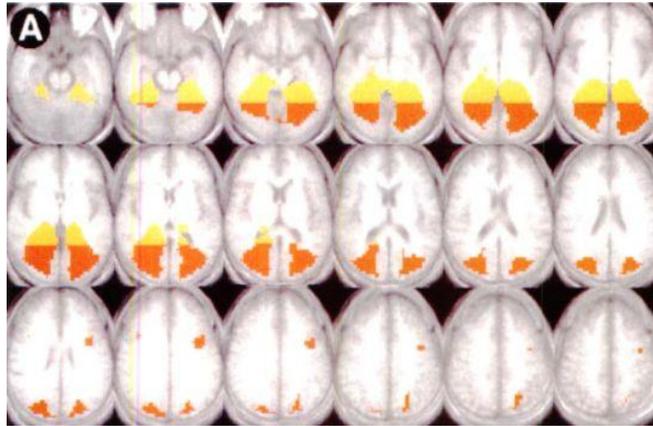
En cuanto a la RMf, también se ha presentado cierta problemática en la evaluación de la memoria. Así como se han validado tareas con éxito para la lateralización de las funciones expresivas del lenguaje, esta tarea ha sido más compleja en la memoria. En nuestra opinión existen dos factores que han hecho difícil encontrar resultados válidos a nivel individual en el hipocampo y con capacidad predictiva del déficit postquirúrgico: 1) la complejidad de los procesos de memoria (Beisteiner y cols., 2008; Vingerhoets y cols., 2004) y 2) los artefactos de susceptibilidad de las áreas temporales mesiales anteriores que producen tanto una alteración como una pérdida de la señal BOLD (Ojemann y cols., 1997; Parsons y cols., 2006).

Sin embargo, existen buenas aproximaciones y los últimos datos son esperanzadores. Algunos autores han optado por buscar tareas que resalten la supuesta especificidad del material en los lóbulos temporales mesiales (tarea de codificación de palabras mediante un diseño event related, Richardson y cols., 2006, codificación de patrones, caras, escenas y palabras, Golby y cols., 2002, codificación y recuerdo de palabras, Dupont y cols., 2000). Sin embargo, otros (Detre y cols., 1998; Jokeit y cols., 2001; Janszky y cols., 2005; Rabin y cols., 2004; Szaflarski y cols., 2004) se han basado en estímulos que se pueden codificar dualmente (verbal y visuoespacialmente) y que normalmente muestran en sujetos sanos una activación bilateral en áreas temporales mesiales. En este último tipo de tareas, el objetivo es poder estudiar los patrones de asimetría provocados por la patología en comparación a los patrones bilaterales de los participantes control. Esta visión bilateral de la memoria tiene una ventaja fundamental: la falta de activación en áreas temporales mesiales ipsilesionales puede interpretarse como falta de función en presencia de las activaciones normales en el resto del cerebro. Sin embargo, la falta de activación en áreas ipsilesionales en tareas que buscan

lateralizar la función dependiendo del material a procesar pueden deberse a diversos factores entre ellos problemas técnicos, errores en el preprocesado, despiste del paciente, etc. Por lo tanto, nosotros nos decantaremos por tareas que muestren activaciones bilaterales en controles, y dos claros ejemplos de ello ampliamente utilizados en la bibliografía previa son la tarea de codificación de escenas (Detre y cols., 1998) y la tarea de "Paseo por tu Ciudad" (Jokeit y cols., 2001).

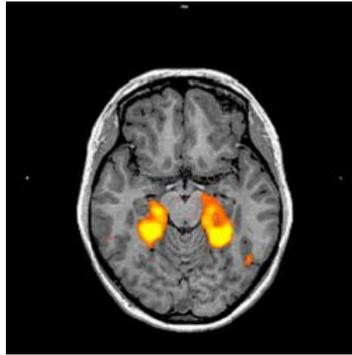
La tarea de Codificación de Escenas (abreviada CE) fue originalmente descrita por Detre y cols. (1998) y consiste en la presentación de una serie de imágenes complejas que el participante debe intentar recordar. La tarea de control normalmente consiste en la presentación de imágenes pixeladas sin sentido. Los resultados en el caso de los controles muestran una activación bilateral en áreas temporales mesiales (Figura 13) que incluyen áreas posteriores de la formación hipocampal (Detre y cols., 1998) principalmente el giro parahipocampal y también el giro fusiforme y lingual. Algunos estudios con técnicas de neuroimagen mejoradas, evidencian activaciones grupales significativas también en el hipocampo (Szaflarski y cols., 2004). Las activaciones en áreas más posteriores se encuentran en concordancia con los estudios que evidencian que la codificación de la información activa áreas más posteriores de la formación hipocampal, mientras que la recuperación de la misma se encuentra en áreas más anteriores (Gabrieli y cols., 1997). Asimismo, la tarea de codificación de imágenes produce activaciones en áreas de asociación visual del córtex occipital, en áreas temporo-parietales de forma bilateral y en el giro frontal inferior y superior (Binder y cols., 2005).

Figura 13.- Activación temporales mesiales bilaterales encontradas en un grupo de sujetos control en el estudio original de Detre y cols. (1998).



En la tarea de “Paseo por tu Ciudad” de Jokeit se induce a la activación de las áreas temporales mesiales mediante la navegación mental y el recuerdo de ambientes de un entorno visuoespacial familiar para el sujeto. Los resultados en participantes sanos muestran una distribución bilateral en el lóbulo temporal mesial, en concreto en la llamada área parahipocampal de lugar ubicada en áreas posteriores del giro parahipocampal (Figura 14) y previamente relacionadas con el procesamiento de puntos de referencia y trazados en tareas de exploración de ambientes visuales (Ekstrom y cols., 2003; Janzen y van Turenout, 2004). También se encuentran activaciones en el cíngulo posterior (vinculado a la memoria visuoespacial), el córtex parietal (relacionado con la navegación mental y la imaginación) y el córtex prefrontal dorsolateral (implicado en la secuenciación y la planificación) (Ávila y cols., 2006). Los últimos estudios critican dicha tarea por su incapacidad para mapear el hipocampo de manera individual (Beisteiner y cols., 2008).

*Figura 14.- Activación temporales mesiales bilaterales encontradas en un grupo de sujetos control mediante la tarea de PA (imagen de Ávila y cols., 2006)*



Ambas tareas normalmente proporcionan información coherente sobre la lateralización de las funciones de memoria, pero dada su distinta naturaleza por emplear subsistemas de memoria diferentes (codificación en el caso de las escenas y recuperación en el caso del Paseo por tu Ciudad), pueden resultar en conclusiones diferentes (Ávila y cols., 2006). Una vez más se muestra la importancia de realizar varias tareas con el fin de lateralizar las funciones elocuentes y obtener un mejor diagnóstico clínico con informaciones complementarias sobre un mismo sistema.

#### 2.4.2.2.1.-Validación de la RMf en la memoria el test de Wada

Si como he visto los resultados son muy prometedores en el lenguaje expresivo, y los últimos estudios ya la consideran una herramienta clínica (Duncan 2009), los resultados no son tan determinantes en el caso de la memoria. Los últimos datos, sin embargo, son muy positivos (Bonelli y cols., 2010; Frings y cols., 2008; Golby y cols., 2002; Richardson y cols., 2004), pero más estudios sobre la validación, diseño e interpretación de los resultados de las tareas de RMf son necesarios para su uso a nivel clínico (Powell y Duncan, 2005).

Pocos estudios existen sobre la comparación específica de la RMf con el test de Wada. Dados los problemas que este último ha tenido a la hora de evaluar la memoria, no es de extrañar que en la bibliografía en general se hayan decantado por evaluar los resultados de las tareas de RMf para evaluar la memoria basándose en índices clínicos como el cambio en las puntuaciones neuropsicológicas.

Detre y cols. (1998) hallaron con su tarea de Codificación de Escenas un 100% de correlación entre ambas técnicas (9 de los 9 pacientes evaluados con ambas técnicas coincidían en el diagnóstico clínico). Golby y cols. (2002), mediante una tarea de codificación de escenas, patrones, caras y palabras mostraron una buena correlación con el test de Wada, 8 de los 9 pacientes con ELT evaluados obtuvieron resultados similares con ambas pruebas. Este mismo grupo, en un estudio posterior (Branco y cols, 2006), encontraron que la asimetría encontrada con la RMf y el Wada era concordante en los 5 sujetos evaluados con ambas técnicas. Rabin y cols (2004) mostraron correlaciones entre los índices de asimetría del test de Wada y la RMf (tarea de CE) y encontraban una correlación imperfecta entre ambas técnicas en sus 35 pacientes. Finalmente, Deblaere y cols. (2005) encontraron una buena correlación entre los valores obtenidos en el test de Wada y la RMf en los pacientes con ELTI, no así en los datos de los pacientes con ELTD.

#### 2.4.2.2.2.- Organización atípica de la memoria en pacientes con ELT

Los estudios previos muestran un aumento de la distribución contralesional del LTM en los pacientes con ELT. Dichos estudios utilizan tareas de codificación y recuerdo de imágenes abstractas, escenas visuales, caras, palabras, localización de

objetos y navegación espacial tanto con diseños de bloques como relacionados a eventos (ver Tabla 4).

Tabla 4.- Resumen de los resultados hallados sobre la reorganización de las funciones de memoria en áreas temporales mesiales en los pacientes con ELT.

<i>Estudio</i>	<i>Muestra</i>	<i>Tarea</i>	<i>Resultado</i>
<i>Detre y cols., 1998</i>	7 ELTI 3 ELTD	Codificación de escenas	Organización atípica en 4 de 7 pacientes con ELTI y 2 de 3 pacientes con ELTD
<i>Dupont y cols., 2000</i>	7 pacientes ELTI	Codificación y recuerdo de palabras y recuerdo subsiguiente	Disminución de las activaciones temporales mesiales generalizada
<i>Jokeit y cols., 2001</i>	19 pacientes con ELTI 14 pacientes con ELTD	"Paseo por tu Ciudad"	Lateralización del foco epileptógeno en un 90% de los sujetos
<i>Golby y cols., 2002</i>	6 pacientes con ELTI 3 pacientes con ELTD	Codificación de caras, patrones y escenas	Mayor reorganización contralesional tanto en pacientes con ELTD como ELTI
<i>Richardson y cols., 2003</i>	24 pacientes con ELTI	Codificación de palabras neutras y emocionales y recuerdo subsiguiente	Aumento de las activaciones del hipocampo y amígdala derecha en comparación a los controles
<i>Rabin y cols., 2004</i>	15 pacientes con ELTI 20 pacientes ELTD	Codificación de escenas	Aumento de las activaciones contralesionales
<i>Cheung y cols., 2006</i>	16 pacientes con ELTI y 7 con ELTD	Codificación de escenas	Disminución generalizada activaciones temporales mesiales, más evidente en hemisferio ipsilesional
<i>Powell y cols., 2007</i>	8 pacientes ELTI 7 pacientes ELTD	Codificación de palabras, dibujos y caras subsiguientemente recordadas	Aumento de las activaciones contralesionales
<i>Frings y cols., 2008</i>	12 pacientes con ELTI 10 pacientes con ELTD	Codificación y recuerdo de la localización de objetos en un entorno virtual	Asimetría con mayor dominancia contralesional
<i>Bonelli y cols., 2010</i>	41 pacientes ELTI 31 pacientes con ELTD	Codificación de palabras, dibujos y caras y recuerdo subsiguiente	Aumento de las activaciones contralesionales

En cuanto a los diseños de bloques, Detre y cols. (1998) en el estudio original de la tarea de CE, encontraron un mayor predominio derecho para los pacientes con ELTI (4 de 7 pacientes) y mayor predominio izquierdo para los pacientes con ELTD (2 de 3 pacientes). También cabe destacar un paciente con

ELTI que mostró un predominio izquierdo en la CE, resultado que se encontraba en concordancia con el test de Wada. Más tarde, Cheung y cols. (2006) también mediante una tarea de CE, mostraron en una muestra de pacientes con ELTD (n=7) y ELTI (n=16) un aumento de la asimetría caracterizada por una disminución generalizada de las activaciones temporales mesiales (hipocampo, giro parahipocampal y fusiforme) que era más evidente en el hemisferio ipsilesional. También encontraron que la duración de la epilepsia correlacionaba negativamente con el número de vóxels activados para ambos hemisferios en ambos grupos de pacientes. Jokeit y cols. (2001) mostraron que la tarea de PA era capaz de lateralizar el foco epileptógeno en el 90% de los pacientes con ELT unilateral a partir de la hipoactivación ipsilesional. El estudio de Golby y cols. (2002) mostró una mayor distribución derecha en los pacientes con ELTI e izquierda en los pacientes con ELTD en la codificación de caras, patrones y escenas. Un estudio más reciente del mismo grupo mostró resultados similares (Rabin y cols., 2004). Más tarde, Frings y cols. (2008) encontraron una asimetría en la distribución de las funciones de memoria en una ROI basada en el hipocampo dependiendo de la lateralización del foco epileptogénico mediante una tarea de codificación y recuerdo de la localización de objetos en un entorno virtual.

En cuanto a los estudios que han utilizado diseños asociados a eventos, Dupont y cols. (2000) con una tarea de codificación y recuerdo de palabras analizadas mediante el recuerdo subsiguiente, encontraron que los pacientes de ELTI (n=7) mostraban una disminución de la actividad en áreas temporales mesiales(giro parahipocampal), en áreas occipitales y occipitotemporales(giro lingual y fusiforme), así como en áreas temporales izquierdas(área de Wernicke).También se mostró un incremento de las activaciones en el córtex frontal dorsolateral y medial, activación que se interpretó como una disfunción en

la ejecución de las tareas de memoria dada la alteración mnésica que presentaban los pacientes. Powell y cols. (2007) mediante una ROI del hipocampo y giro parahipocampal hallaron un aumento de las activaciones contralesionales en áreas del LTM en los pacientes con ELT(n=14). Además, encontraron que existía una correlación positiva entre las activaciones en el hipocampo ipsilesional y las puntuaciones de memoria verbal en los pacientes con ELTI y no verbal en los pacientes con ELTD. En contraste, mayores activaciones funcionales en el hipocampo contralesional correlacionaban con peores ejecuciones en memoria. Richardson y cols. (2003), con un diseño de codificación de palabras neutras y emocionales, compararon 12 controles con 24 pacientes con ELTI sin alteraciones de memoria. En su estudio encontraron una activación del hipocampo izquierdo en los controles, y una reorganización de las funciones al hipocampo y la amígdala derecha en los pacientes con ELTI, que evidenciaba que aquellos pacientes sin alteraciones de memoria verbal apoyaban estos procesos en áreas contralesionales. Finalmente, Bonelli y cols. (2010) mostraron un aumento de las activaciones contralesionales en su muestra de 72 pacientes con ELT unilateral. Su estudio también evidenciaba que mayor activación del hipocampo izquierdo anterior a nivel prequirúrgico en la tarea de las palabras correlacionaba de forma positiva con mejor ejecución en memoria verbal en pacientes con ELTI, así la mayor activación del hipocampo derecho anterior en la tarea de las caras correlacionaba con la mejor ejecución en la memoria visuoespacial en pacientes con ELTD.

También cabe destacar el estudio de Maccota y cols. (2007), que enfatizaron el papel de los procesos de plasticidad en áreas frontales vinculadas a tareas de memoria verbal y visuoespacial. Hallaron que a nivel prequirúrgico había una

mayor activación frontal derecha en pacientes con ELTI que en controles y pacientes con ELTD en la tarea de memoria verbal.

Por lo tanto, parece ser que existe una reorganización de las funciones de memoria en los pacientes con ELT, con un aumento de la distribución contralesional temporal mesial evidenciada tanto en tareas con estímulos que se pueden codificar dualmente (CE, PA, localización de objetos, etc.), como en aquellas que están lateralizadas según la especificidad del material (codificación de palabras, patrones, etc.). También encontramos otras reorganizaciones poco estudiadas como en áreas temporales laterales o prefrontales, cuya naturaleza es aún objeto de debate.

#### 2.4.2.2.3.-Capacidad predictiva de la RMf sobre los déficits cognitivos postquirúrgicos

Múltiples estudios se han centrado en la predicción de los posibles déficits postquirúrgicos en tareas de memoria con buenos resultados (Bonelli y cols., 2010; Frings y cols., 2008; Janszky y cols., 2005; Rabin y cols., 2004; Richardson y cols., 2004). Janszky y cols., (2005) en una muestra que únicamente contenía pacientes con ELTD, encontraron una correlación positiva entre el índice de asimetría prequirúrgica obtenido mediante la tarea de PA en una ROI centrada en el hipocampo y giro parahipocampal y el cambio en la medidas de memoria prequirúrgicas y postquirúrgicas evaluadas mediante un test de aprendizaje de diseños visuales (Rey Visual Design Learning Test). Así a mayor activación ipsilesional, se mostraba un mayor deterioro cognitivo. Rabin y cols. (2004) evidenciaron que la disminución de la actividad ipsilesional en el lóbulo temporal mesial bajo una tarea de CE se encontraba asociada con los casos de ausencia de

déficit o incluso mejora postquirúrgica en los tests de memoria (evaluado mediante la ratio de escenas recordadas de la misma tarea). Su estudio concluía que era la actividad ipsilesional la que predecía el déficit postquirúrgico. Frings y cols. (2008) mostraron en su estudio con 22 pacientes con ELT que la mayor actividad ipsilesional del área compuesta por el área parahipocampal de lugar y el hipocampo obtenida mediante una tarea de recuerdo y recuperación de la localización de objetos en un entorno virtual, correlacionaba significativamente con el deterioro en el aprendizaje verbal.

Richardson y cols. (2004) mediante una tarea asociada a eventos de codificación de palabras subsiguientemente recordadas en 10 pacientes con ELTI, hallaron que era el aumento de la actividad ipsilesional el que predecía el mayor déficit postquirúrgico evaluado mediante medidas de memoria verbal. Además, su modelo evidenció que la asimetría en las activaciones del hipocampo era el mejor predictor del déficit postquirúrgico en memoria verbal entre otras variables como la atrofia del hipocampo izquierda y las puntuaciones de memoria verbal prequirúrgicas. En un estudio del mismo grupo también afirmaban que aquellos pacientes que mantenían un buen funcionamiento de las funciones mnésicas eran aquéllos con mayor reorganización contralesional en el hipocampo y giro parahipocampal (Richardson y cols., 2003). Finalmente, Bonelli y cols. (2010) en el estudio más completo realizado hasta el momento (72 pacientes evaluados a nivel prequirúrgico y 54 sometidos a la evaluación postquirúrgica: 29 con ELTI y 25 con ELTD) mostraron mediante una tarea asociada a eventos y basada en el recuerdo subsiguiente de tres tipos de materiales (caras, dibujos y palabras) que las activaciones temporales anteriores de predominio izquierdo en la tarea de palabras en los pacientes con ELTI correlacionaba con un mayor déficit postquirúrgico en la memoria verbal. Sin embargo, las activaciones temporales

posteriores de predominio izquierdo correlacionaban positivamente con un mejor pronóstico. Por otra parte, en los pacientes con ELTD, las activaciones temporales anteriores de predominio derecho en la tarea de caras correlacionaban positivamente con un mayor déficit postquirúrgico en la memoria visuoespacial, mientras que las activaciones de predominio derecho posteriores correlacionaban con una mejor ejecución a nivel postquirúrgico.

Otros estudios han utilizado la ejecución a nivel prequirúrgico, para hallar sus correlatos neuronales y la funcionalidad del LTM objeto de cirugía, para a partir de ellos inferir cual será el comportamiento postquirúrgico de la memoria. Así el estudio de Powell y cols. (2007) mediante una tarea de caras, palabras y dibujos, concluyó que era el LTM izquierdo el que sustentaba la memoria verbal en pacientes con ELTI, y el LTM derecho el que sustentaba la memoria no verbal en pacientes con ELTD. Por lo tanto, el LTM ipsilesional era funcional y sustentaba los procesos de memoria verbal y no verbal respectivamente, apoyando el modelo de la adecuación funcional. Se predecía por tanto que era la integridad funcional del hipocampo a reseca la que marcaría el posterior déficit postquirúrgico, más que la capacidad del contralesional para compensar su actividad.

En resumen, los estudios parecen indicar que las activaciones ipsilesionales se relacionan con el cambio postquirúrgico, no así las activaciones contralesionales que no sirven para sustentar la función de forma postquirúrgica. Así las mayores activaciones ipsilesionales predicen decaimiento en la memoria verbal en los casos de ELTI y no verbal en aquéllos con ELTD. Además, un último estudio con una muestra amplia evidencia que es la mayor activación del hipocampo anterior ipsilesional la que resulta predictora del mayor deterioro de la memoria, mientras

que mayores activaciones posteriores predicen menor decaimiento, ya que son preservadas en la cirugía.

A pesar de estos estudios tan prometedores, también existen detractores del uso de estas tareas y su valor predictivo como herramienta de evaluación prequirúrgica. El ya citado estudio de Binder y cols. (2009) evidenciaba que la lateralización del lenguaje mediante una tarea de decisión léxica era mejor predictor del déficit de la memoria verbal que la asimetría del hipocampo obtenida mediante la tarea de CE. También, y aunque no se haya estudiado en relación a los déficits postquirúrgicos, el estudio de Beinsterner y cols. (2008) reflexiona sobre la capacidad de mapear el hipocampo de la tarea de PA tan ampliamente utilizada en el ámbito clínico.

## **3.- MARCO EXPERIMENTAL**



### **3.1.-PLANTEAMIENTO**

La epilepsia es una afectación crónica de etiología diversa que se caracteriza por crisis recurrentes debidas a la descarga excesiva de las neuronas cerebrales. En la actualidad, los fármacos antiepilépticos han conseguido liberar de sus crisis al 60-80% de los pacientes con epilepsia. La población restante se considera resistente a los fármacos y en muchos casos puede beneficiarse de tratamientos alternativos como la cirugía. La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es la causa más importante de epilepsia refractaria, y se asocia en muchos casos a una atrofia y esclerosis del hipocampo. En este tipo de pacientes existen datos esperanzadores sobre la eliminación o reducción de las crisis tras el tratamiento quirúrgico, pero hay que ser cauteloso por los posibles déficits cognitivos secundarios a la cirugía.

Los pacientes con ELT farmacoresistente presentan alteraciones de la memoria y el lenguaje tanto a nivel prequirúrgico como postquirúrgico. En cuanto a las alteraciones del lenguaje y, por extensión de la memoria semántica, se encuentran especialmente en pacientes con ELT izquierda en tareas de nombrar objetos, clasificación semántica, conocimientos de atributos, etc. Las funciones de la memoria son, sin embargo, las que más quejas subjetivas conllevan por parte de los pacientes. Los modelos tradicionales defienden una doble disociación en las funciones de memoria entre la lateralidad (izquierda vs derecha) y el tipo de material (verbal vs no verbal). Los estudios parecen confirmar las alteraciones de memoria verbal en los pacientes con ELTI, no así la relación de la afectación del lóbulo temporal derecho en los pacientes con ELTD con los déficits visuoespaciales. Los últimos estudios encuentran alteraciones tanto en memoria verbal como visuoespacial tanto en pacientes con ELTI como ELTD, y se han

producido nuevos modelos que defienden una especialización del material en tareas sencillas, pero una implicación bilateral en tareas más complejas.

Los modelos actuales del lenguaje evidencian que la comprensión y producción del lenguaje se distribuye en el cerebro a través de una red neuronal con funciones procesadas preferentemente en diferentes áreas con un evidente predominio izquierdo en participantes diestros sanos. La producción del lenguaje se centra en áreas frontales, principalmente en el área de Broca, mientras que las funciones comprensivas del lenguaje se distribuyen en diversas áreas, principalmente en el área de Wernicke, el giro temporal medio, giro temporal inferior posterior y lóbulo parietal

La memoria semántica cuenta con una red distribuida tanto en áreas frontales como temporales del lenguaje. El sistema temporal de memoria que es el principalmente afectado en estos pacientes incluye el giro temporal anterior, el giro lateral posterior (giro temporal superior y medio) y áreas occipitotemporales ventrales. Así, existen diferentes teorías sobre la implicación de las áreas temporales mesiales en este tipo de memoria, pero todas coinciden en relacionar al PT con un área de integración de características semánticas.

En cuanto a la memoria episódica, los modelos actuales centran sus correlatos neurales en una red localizada principalmente en áreas temporales mesiales. En esta red están implicadas los córtex perirrinales y entorrinales, el giro parahipocampal y el hipocampo. También existe una estrecha vinculación con áreas diencefálicas y prefrontales. Los modelos tradicionales de la memoria defienden una especificidad del material (verbal vs no verbal) dependiendo de la lateralización del lóbulo temporal (izquierdo y derecho respectivamente). En

cambio, los modelos actuales aceptan una especialización en tareas sencillas a este nivel, pero defienden una implicación bilateral en tareas más complejas.

La RMf es una novedosa técnica de neuroimagen que dada sus características se está empezando a perfilar como un complemento o incluso un sustituto de otras técnicas invasivas como el test de Wada. La RMf presenta una serie de ventajas como su naturaleza no invasiva, su repetibilidad y aplicabilidad a más tipos de poblaciones. Además es capaz de lateralizar pero también localizar las funciones cognitivas, y consigue una evaluación más precisa por no estar limitada en el tiempo. A pesar de todo esto, el test de Wada ha sido una de las técnicas más utilizada en la evaluación prequirúrgica del lenguaje y la memoria, y por lo tanto, la validación de la RMf pasa por las comparaciones con este tipo de técnica más consolidada. En general, se encuentran buenos índices de correlación, pero la RMf es una técnica clínicamente emergente, y por ello es necesario la optimización de las tareas existentes y la validación de nuevas tareas que la eleven a un status clínico. En cuanto al lenguaje, encontramos tareas funcionales exitosas en la lateralización y localización de las funciones del lenguaje expresivo como la Fluidez Fonética, más dificultades se han encontrado en la evaluación de las funciones receptoras. Los primeros estudios sobre las funciones de la memoria ofrecen resultados prometedores con tareas como la codificación de escenas y el paseo por tu ciudad, pero aún faltan estudios sobre su capacidad predictiva sobre los déficits postquirúrgicos.

Los estudios previos mediante técnicas de RMf evidencian que existe una organización atípica del lenguaje y la memoria en pacientes con ELT secundario a los procesos patológicos ligados a la enfermedad. En cuanto al lenguaje parece ser que existe una organización atípica, con un aumento de la distribución

contralesional en los pacientes con ELTI en áreas homólogas a Broca y una disminución de la actividad frontal izquierda. Además, parece ser que dicha alteración de los patrones normales de dominancia también puede ser intrahemisférica, con activaciones diferenciales en el cerebelo o los ganglios basales. En cuanto a la memoria, los estudios previos evidencian un aumento de la distribución contralesional en los pacientes con respecto a los controles en áreas temporales mesiales, también se encuentran diferencias en áreas frontales.

Así pues, parece ser que existe una reorganización de las funciones tanto del lenguaje como de la memoria en los pacientes de epilepsia y que los perfilan como el modelo humano "in vivo" para el estudio de los mecanismos de plasticidad neuronal. El siguiente paso para la mejora en el conocimiento de estos mecanismos es profundizar en el conocimiento de la naturaleza de esta organización atípica y las consecuencias funcionales de las mismas. En otras palabras, se sabe que hay una organización atípica de las funciones en algunos pacientes, pero se desconoce que implican esos procesos a nivel prequirúrgico y postquirúrgico.

Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo será el estudio de los procesos de reorganización de las funciones tanto del lenguaje como de la memoria en los pacientes con ELT farmacoresistente y de las consecuencias funcionales que tienen dichos mecanismos de plasticidad neuronal tiene bajo estados patológicos crónicos como la epilepsia. Para ello se ha llevado a cabo la evaluación tanto de las funciones del lenguaje expresivo y receptivo como de la memoria en los pacientes con ELT que llegaban de forma consecutiva a la Unidad de Epilepsia de la Fe (Valencia) durante los últimos 2 años. Como paso previo al estudio en los pacientes, se llevo a cabo el diseño y validación de una nueva tarea de lenguaje receptivo en controles, tarea que más tarde sería administrada a los pacientes.

## **3.2.-OBJETIVOS**

Así, nuestros objetivos generales en este trabajo serán 3:

1.-Diseño y validación en sujetos sanos de la tarea de Verificación de Oraciones para la evaluación fiable de las funciones receptoras del lenguaje.

2.-Estudio de la organización cerebral a nivel prequirúrgico de las funciones de lenguaje receptor, lenguaje expresivo y memoria episódica en pacientes con ELT.

3.-Estudio de las consecuencias funcionales de dichos mecanismos de plasticidad mediante el análisis correlacional de las puntuaciones neuropsicológicas con los mapas de activación de las tareas funcionales y los índices obtenidos a partir de las mismas.

Para afrontar estos objetivos, se han diseñado 5 estudios diferentes cuyos objetivos concretos e hipótesis son:

1.- Desarrollo de una tarea para la evaluación del lenguaje receptor: la tarea de Verificación de Oraciones. Hipotetizamos que dicha tarea mostrará activaciones consistentes a nivel individual en áreas temporoparietales con un alto predominio izquierdo tal y como se espera en la muestra de sujetos sanos diestros. Para responder a este objetivo se realizó el Estudio 1.

2.- Implementación del protocolo de estudio para la evaluación de las funciones del lenguaje y la memoria en pacientes con ELT. Para abordar este objetivo seleccionando tres grupos de participantes: pacientes con ELTI, pacientes con ELTD y un grupo control de sujetos sanos.

2.1.-Estudio de la reorganización de las funciones del lenguaje expresivo en pacientes con ELT mediante la tarea de Fluidez Fonética. Con el fin de abordar este objetivo se realizó el Estudio 2.A. Diferenciamos dos subobjetivos:

2.1.1.-Estudio del patrón de activación en los tres grupos de participantes. En la muestra control, dado el componente de lenguaje y de memoria de trabajo de la tarea, esperamos activaciones consistentes de predominio izquierdo en el área de Broca (BAs 44 y 45), así como activaciones vinculadas a la memoria de trabajo en los giros frontales medio y superior y en los ganglios basales. En la comparación de grupos, nuestra hipótesis postula la existencia de una reorganización de las activaciones frontales (Broca) en los pacientes con ELTI de modo que exista un aumento de las activaciones contralesionales y una disminución de las activaciones ipsilesionales con respecto a las activaciones encontradas en la muestra de controles y los pacientes con ELTD.

2.1.2.-Estudio de la correlación de las puntuaciones neuropsicológicas con la activación cerebral producida por la tarea FF. Se espera que los pacientes con ELTI muestren una correlación positiva entre las puntuaciones de los tests neuropsicológicos que evalúan las funciones frontales del lenguaje (Test de Fluidez Fonética) y las activaciones contralesionales consecuencia de los procesos de plasticidad neuronal. No se hipotetizan correlaciones significativas entre variables neuropsicológicas y de neuroimagen para los pacientes con ELTD.

2.2.-Estudio de la reorganización de las funciones del lenguaje receptivo en pacientes con ELT mediante la tarea de Verificación de Oraciones. Para conseguir este objetivo se realizó el estudio 2B. Diferenciamos dos subobjetivos:

2.2.1.-Estudio del patrón de activación en los tres grupos de participantes en las tareas de lenguaje receptivo. En la muestra control se esperan activaciones en áreas frontales, pero principalmente temporoparietales (BAs 41, 42, 39 y 40) de predominio izquierdo. Nuestra hipótesis postula la existencia de una reorganización de las funciones temporoparietales en los pacientes con ELTI de modo que exista un aumento de las activaciones contralesionales en dichas áreas con respecto a las activaciones encontradas en la muestra de controles y los pacientes con ELTD.

2.2.2.-Estudio de la correlación de las puntuaciones neuropsicológicas con la activación cerebral producida por la tarea VO. Se espera que los pacientes con ELTI muestren una correlación positiva entre las puntuaciones de los tests neuropsicológicos que evalúan las funciones temporoparietales del lenguaje (Fluidez Semántica y test de denominación de Boston) y las activaciones contralesionales consecuencia de los procesos de plasticidad neuronal. No se hipotetizan correlaciones significativas entre variables neuropsicológicas y de neuroimagen para los pacientes con ELTD.

2.3.- Estudio de la relación de las activaciones en las tareas de lenguaje y las puntuaciones en el test de memoria verbal (TAVEC). Para responder a este objetivo se realizó el estudio 2C. Se hipotetiza que las activaciones contralesionales tanto en el lenguaje expresivo como receptivo correlacionaran positivamente con las puntuaciones de memoria verbal.

2.4.- Estudio de la reorganización de las funciones de la memoria en pacientes con ELT mediante las tareas de Codificación de Escenas y Paseo por tu Ciudad. Para abordar este objetivo se realizó el estudio 2D. Diferenciamos tres subobjetivos:

2.4.1.-Estudio del patrón de activación en las tareas de memoria. En la muestra control se esperan activaciones bilaterales en áreas temporales mesiales a lo largo del hipocampo, giro parahipocampal, y fusiforme en la tarea de CE, y principalmente centradas en el área parahipocampal de lugar en la tarea de PA. Nuestra hipótesis postula la existencia de una reorganización de las funciones temporales mesiales en los pacientes con ELT de modo que exista un aumento de la asimetría de las activaciones con predominio contralesional en ambos tipos de pacientes con respecto a al patrón bilateral de los controles. También se estudiará las consecuencias de este proceso patológico en las áreas frontales de forma exploratoria.

2.4.2.-Comparación entre ambas tareas. Estudios previos evidencian que no siempre se encuentra una congruencia en los datos clínicos aportados por ambas tareas. Dada la distinta naturaleza de la tarea de CE y PA vinculada a las funciones de memoria de codificación y

recuperación respectivamente, se hipotetiza que es probable encontrar patrones de lateralización divergentes.

2.4.3.-Estudio de la correlación de las puntuaciones neuropsicológicas con la activación cerebral producida por la tarea CE y PA. Se espera que los pacientes con ELT muestren una correlación positiva entre las puntuaciones de los tests de memoria verbal (TAVEC) y las activaciones ipsilesionales en áreas temporales mesiales.



### **3.3.-ESTUDIO 1.- Desarrollo de una tarea para la evaluación del lenguaje receptivo: la tarea de Verificación de Oraciones.**

#### **3.3.1.-Introducción**

Tal como hemos visto en el marco teórico, se han elaborado con éxito diversas tareas de RMf para evaluar el lenguaje expresivo. Entre ellas, las más utilizadas son la Generación de Verbos (Benson y cols., 1999; Lehericy y cols., 2000; Rutten y cols., 2002b; Springer y cols., 1999), la Fluidez Verbal (; Deblaere y cols., 2002; Gaillard y cols., 2000; Hertz-Pannier y cols., 1997) y la Decisión Semántica (Binder y cols., 1996; Sabsevitz y cols., 2003; Springer y cols., 1999). Sin embargo, la tarea óptima para la evaluación de las funciones del lenguaje receptivo está aún por llegar (Vingerhoets y cols., 2004). Muchos factores son relevantes a la hora de diseñar una tarea de RMf con fines clínicos. Quizá los más destacados son la fiabilidad individual y la capacidad para mapear aquellas áreas relevantes para predecir el déficit postquirúrgico. Por tanto, el objetivo de este primer estudio fue validar una tarea que mapeara las áreas relacionadas con el lenguaje receptivo con alta fiabilidad a nivel individual en un grupo de sujetos sanos.

El mapeo de áreas relevantes mediante técnicas de RMf supone un adecuado diseño experimental, tanto en su condición de activación como en la de control. Actualmente, las condiciones de activación más frecuentemente utilizadas en la evaluación del lenguaje receptivo se basan en procedimientos que utilizan un único estímulo, es decir, una única palabra (lectura, denominación, generación de antónimos, etc.). Sin embargo, el lenguaje receptivo depende de muchos sub-componentes como son los procesamientos sintáctico, semántico o léxico. El componente sintáctico del lenguaje supone la computación de reglas gramaticales que codifican relaciones entre palabras. Por lo tanto, es necesario incluir condiciones que analicen oraciones completas, más que a nivel de palabra única.

Dado que el componente léxico se refiere al procesamiento de palabras como un todo (Price, 2000), estará involucrado inevitablemente en el análisis de las palabras que componen las oraciones. Con referencia al procesamiento semántico, éste se vincula a nuestro conocimiento del mundo y, por lo tanto, estará más envuelto en la emisión de juicios de verdadero o falso sobre afirmaciones o comparaciones entre ítems que en el procesamiento de estímulos únicos. Sobre la naturaleza de los estímulos a presentar, se ha evidenciado que los auditivos son más indicados para evaluar el procesamiento del lenguaje, ya que la bibliografía previa señala que el área de Wernicke se activa siempre en la audición de palabras, no así durante su procesamiento visual (Price, 2000). Como resultado de todo esto, hipotetizamos que una buena condición de activación para la evaluación del lenguaje receptivo puede ser aquella que suponga juicios sobre conceptos, contruidos a nivel de oración y presentados de forma auditiva.

Como ya hemos señalado, otro aspecto importante en el diseño de una tarea de RMf es la condición de control. Basándonos en al método de substracción, las activaciones que encontramos en los mapas de RMf no son el resultado de la condición de activación per se, sino más bien la interacción de ésta con la de control. Por lo tanto, la elección de la condición de control no es un aspecto trivial, ya que es la que se encarga de eliminar de los mapas de activación finales aquellas áreas cerebrales implicadas en los procesos cognitivos de la condición de activación pero que son irrelevantes para el objetivo de la tarea. Otro factor importante, especialmente en el procesamiento del lenguaje receptivo, es evitar los llamados estados de reposo. Los estudios previos evidencian que existe cierto solapamiento entre las redes neuronales del lenguaje receptivo y dichos estados (Binder y cols., 2008). Siguiendo la lógica del método de substracción, introducir una condición de control en la que los estímulos son presentados sin demandas concretas o los estados pasivos, puede resultar contraproductivo ya que puede llevar a eliminar de los mapas finales las áreas de interés para el lenguaje receptivo. Consecuentemente, en nuestra tarea escogimos como condición de control una tarea de decisión fonética ya que nos permitía eliminar las funciones cognitivas irrelevantes para el lenguaje receptivo pero implicadas en la condición

de activación (el procesamiento auditivo primario, las demandas atencionales, la toma de decisiones o las respuestas motoras) y, además evitaba en gran medida los estados de reposo.

Además de estos factores, cabe tener presente el tipo de población al que van dirigidas las tareas. En el momento del análisis de los resultados obtenidos tras la evaluación funcional, puede ocurrir que nos encontremos ante poca activación o incluso ausencia de ella en las zonas elocuentes. Este hecho se puede interpretar como ausencia de función en la región de interés, pero no hay que olvidar que también se puede deber a otros factores como la incapacidad del paciente para cooperar en la realización de la tarea. Por lo tanto, es importante tener la posibilidad monitorizar la ejecución de los pacientes en las tareas y asegurar una mínima ejecución de las mismas. Las respuestas verbales abiertas están inevitablemente relacionadas con artefactos de movimiento y pueden invalidar los datos. Por ello, en nuestra tarea seleccionamos una respuesta motora de las manos.

En resumen, el objetivo del presente estudio es la validación de una tarea para localizar y lateralizar las funciones del lenguaje receptivo a nivel individual. El primer paso para ello es estudiar en una muestra de sujetos sanos su fiabilidad a nivel individual para mapear las típicas activaciones de predominio izquierdo vinculadas al lenguaje receptivo. Para ello, construimos una tarea que contaba con una condición de activación basada en juicios semánticos sobre oraciones y una tarea de control que consistía en juicios fonéticos sobre letras. Nuestra hipótesis es que dicha tarea, que denominaremos Verificación de Oraciones (VO), será un buen candidato para ello.

### **3.3.2.-Metodología**

#### **3.3.2.1.- Participantes**

Veintidós participantes fueron sometidos a la evaluación de las funciones del lenguaje receptivo (12 hombres, 10 mujeres). Sus edades variaron en un rango entre 18 y 43 años (Media (DT)=28.82 (7.97)). Todos los participantes eran preferentemente diestros (evaluado mediante el Edinburgh Handedness Inventory, Oldfield, 1971). Se comprobó que todos mostraban una dominancia izquierda para el lenguaje mediante una tarea de Generación de Verbos (Media (DT)=89.27 (12.51), rango 58.44–100). Aquellos participantes con cualquier tipo de historial psiquiátrico o neurológico fueron eliminados de la muestra. El consentimiento informado de los sujetos fue obtenido antes de la participación en la prueba. El proyecto de investigación fue aprobado por el comité ético de la Universitat Jaume I. Los sujetos recibieron una compensación económica por su participación.

#### **3.3.2.2.- Tarea de Verificación de Oraciones**

La tarea de Verificación de Oraciones (VO, Sanjuán y cols., en prensa) consistió en 12 bloques de condiciones alternas de activación y control (6 bloques de cada condición con una duración de 30 segundos por bloque). Durante la condición de activación, los participantes debían evaluar si una oración presentada de forma auditiva era verdadera o falsa (6 oraciones por bloque). Por ejemplo, los sujetos debían decidir si la oración “los gatos ladran” o “las fresas son rojas” eran correctas. Las 36 frases finalmente incluidas en la tarea fueron seleccionadas de una lista de 80 ítems que habían sido previamente evaluadas correctamente en más de un 95% de los casos por un muestra de 15 sujetos. Las oraciones incluían dos categorías: ítems comunes vivos (animales y plantas) o no-vivos (artefactos). Dos tipos de oraciones fueron incluidas: comparaciones entre ítems (p. ej. El elefante es más grande que el ratón) o afirmaciones sobre ellos (p. ej. El tenedor

sirve para comer). Antes de entrar en el escáner, los participantes fueron instruidos con una versión más breve de la misma (2 min), y practicaron la respuesta motora. Si la oración era verdadera, debían levantar la mano derecha, si era falsa la izquierda.

Una tarea de decisión fonética fue incluida como condición de control. Durante esta condición, se presentaban pares de letras de forma auditiva y los participantes fueron instruidos para evaluar si una letra "A" estaba entre ellas (10 pares por bloque). Si la letra "A" aparecía entre el par de letras, debían levantar la mano derecha. En caso contrario, la mano izquierda. El número de respuestas a realizar con cada mano era el mismo.

### **3.3.2.3.-Adquisición de datos funcionales**

Los datos funcionales BOLD fueron adquiridos mediante un escáner de 1'5T (Siemens Avanto, Erlangen Alemania). La exploración fue realizada con el sujeto en posición supina dentro del escáner y sus cabezas fueron inmovilizadas con cojines para reducir los posibles artefactos de movimiento. Los estímulos auditivos fueron presentados directamente mediante un sistema de auriculares (Resonance Technologies, Inc).

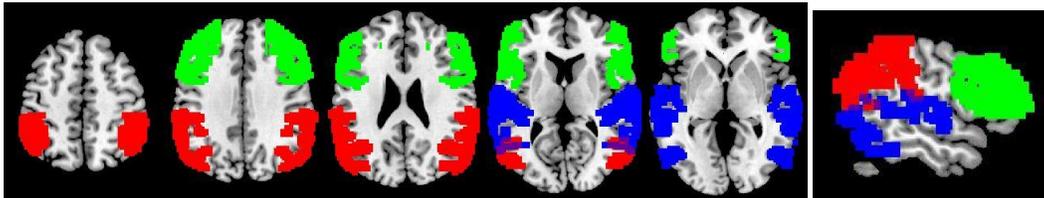
Una secuencia de gradiente eco-planar potenciada en T2\* fue empleada para la adquisición de datos de RMf (TR = 3000 ms., TE = 50 ms., matriz = 64 × 64 × 29, tamaño de vóxel = 3.94 × 3.94 × 6, cortes con 5 mm. de espesor, y un espacio entre cortes de 1mm.). Se adquirieron 29 cortes axiales intercalados paralelos al plano definido por la Comisura anterior-Comisura posterior (CA-CP) de forma que cubrían todo el cerebro. Los dos primeros cortes fueron descartados por los efectos de saturación del escáner. Antes de adquirir los datos funcionales, un volumen anatómico 3D del cerebro fue adquirido usando una secuencia potenciada en T1 (TE = 4.9 ms.; TR = 11 ms.; DFOV = 23.2 × 26.4 cm.; matriz = 256 × 224 × 176; tamaño de vóxel= 1 × 1 × 1)

### **3.3.2.4.-Análisis**

El procesamiento de los datos funcionales se realizó mediante el software SPM5 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London). Después del realineamiento y el correregistro, las imágenes fueron normalizadas ( $2 \times 2 \times 2$  mm.) al espacio MNI (Montreal Neurology Institute) y suavizadas con un filtro gaussiano de FWHM 8 mm. El análisis de los parámetros de traslación y rotación a través de las imágenes mostró que ningún participante se había movido más de 2mm. El modelo lineal general fue aplicado para el análisis estadístico. En el nivel de efectos fijos se incluyeron los parámetros de movimientos como regresores de no interés. En efectos aleatorios se empleó una prueba T de una muestra para el análisis de grupo ( $p < 0.0005$ , corregido bajo un criterio FDR, del inglés False Discovery Rate). Las coordenadas estereotáxicas para los vóxeles con mayor valor en z dentro de los clústers se presentaron en el espacio estándar de Talairach.

Las regiones de interés (ROIs, del inglés Regions of interest) fueron definidas mediante el Toolbox WPU PickAtlas usando los criterios anatómicos de acuerdo a Rutten y cols. (2002b, ver Figura 15).

*Figura 15.- ROI frontal, temporal y parietal elaboradas para el cálculo de los ILs (verde= frontal, azul= temporal, rojo= parietal)*



En ambos hemisferios, las regiones del lenguaje fueron segmentadas de forma que incluían el giro frontal inferior (BAs, del inglés Brodmann Areas, 44 y 45) y áreas adyacentes al surco frontal inferior (BAs 9 y 46) en la ROI denominada Frontal. Las áreas mediales fueron excluidas mediante una caja de epicentro 0, 0,0 y dimensiones 20, 100,100. Dos ROIs parciales fueron creadas para dar cuenta de las áreas temporoparietales. Una ROI temporal que comprendía la parte posterior del giro temporal superior y medio (BAs 22, 37, 41 y 42). La parte anterior del

temporal fue sustraída con una caja de dimensiones 100, 20, 100 epicentro en 0, 20, 0. La ROI parietal incluía el giro angular y supramarginal (BAs 39 y 40). Una ROI temporoparietal, que era la combinación de las dos anteriores, también fue utilizada para calcular los correspondientes ILs.

Los Índices de Lateralización (ILs) fueron calculados para cada participante en el espacio estándar. Los vóxels significativamente activados con un umbral de  $p < 0.001$  sin corregir fueron incluidos. Los ILs, que reflejaban la diferencia entre los vóxels activados en las ROIS izquierda y derechas homólogas, fueron calculados usando la fórmula:  $IL = [(I-D) / (I+D)] \times 100$ , donde I y D eran el número de vóxels activados en el hemisferio izquierdo y derecho respectivamente. Las activaciones sólo se consideraron válidas si 10 o más vóxels superaban el criterio estadístico establecido. En caso contrario, se consideraban valores perdidos. Esta aproximación aportaba ILs en un rango de +100 (fuerte dominancia izquierda) y -100 (fuerte dominancia derecha). Los ILs fueron clasificados de forma posterior como de dominancia izquierda ( $IL > 20$ ), simétricos ( $-20 \geq IL \leq +20$ ) o de dominancia derecha ( $IL < -20$ ) (Springer y cols., 1999).

### **3.3.3.-Resultados**

#### **3.3.3.1.-Resultados conductuales**

Todos los sujetos mostraron un nivel de ejecución aceptable, con un porcentaje de error que variaba desde 18% y 0%, con una media (DT)= 4.89 (5.66) en la condición de activación.

#### **3.3.3.2.-Mapas de activación grupal**

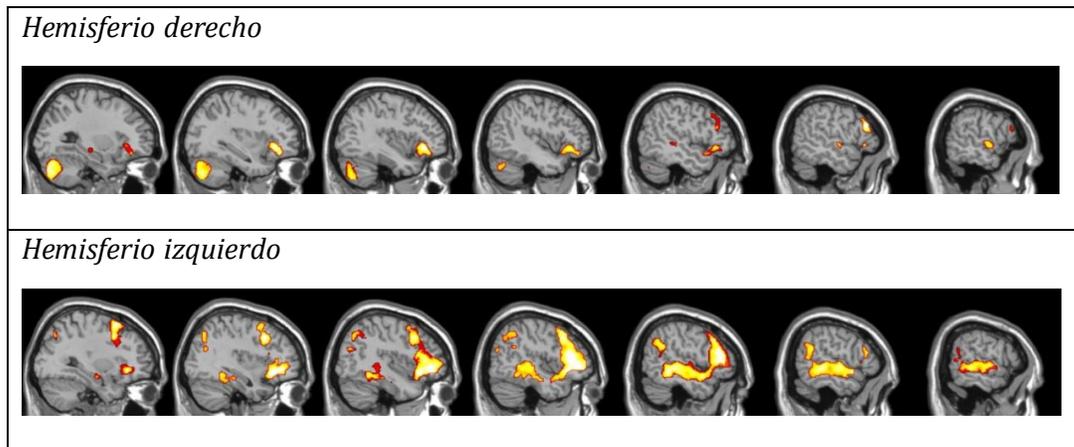
Los mapas de activación grupal se muestran en la Tabla 5 y Figura 16 ( $p < 0.0005$ , FDR). La tarea de VO mostró activaciones tanto en áreas frontales como temporoparietales. Las activaciones frontales izquierdas se ubicaban en el giro

frontal inferior, medio y superior, incluyendo el área de Broca. Las áreas temporales incluían el polo temporal, el giro frontal superior y medio (incluyendo el área de Wernicke) y el giro posterior inferior así como el giro fusiforme. También, se activaron áreas parietales como el giro angular y supramarginal. Finalmente, se mostraron activaciones significativas en el hipocampo y el giro parahipocampal. Además, se obtuvieron activaciones significativas en el hemisferio derecho, que incluían el giro frontal inferior y medio, así como áreas temporales medias y superiores, y el hipocampo y cerebelo derecho.

Tabla 5.-Mapas de activación grupal para la tarea de VO obtenido mediante una prueba t de una muestra (FDR  $p < 0.0005$ ) (I= Izquierda y D= Derecha)

X Y Z	Región de activación	BA	Puntuación Z	Clúster
-4 37 42	Giro frontal medial I D Giro frontal superior I D	6, 8, 9	6.48	937
-36 23 -10	Giro frontal inferior I Giro frontal medio I Giro frontal superior I	6,8,9,44,45,46,47	6.08	5551
-51 -12 -4	Giro temporal superior I Giro temporal medio I	21,22, 37, 42	5.47	
-53 -12 -4	Giro temporal medio I Giro temporal superior I	21,22	5.18	
-40 -44 -10	Giro parahipocampal I Giro temporal inferior I Giro fusiforme I	19, 37	5.16	
-50 4 -16	Giro temporal medio I Giro temporal superior I Polo temporal I	21,22,38	5.01	
53 28 21	Giro frontal inferior D Giro frontal inferior D	45,46,9	5.89	146
38 27 -6	Giro frontal inferior D Giro temporal superior D	47,11,38	5.86	546
14 -77 -25	Cerebelo D		5.58	1445
-51 -49 28	Giro supramarginal I Giro angular I Giro temporal superior I	22, 39, 40	4.92	539
-40 -64 42	Giro parietal inferior I	7		
-8 -6 6	Tálamo I		4.84	40
-44 -73 24	Giro temporal medio I	39	4.80	57
57 -8 -1	Giro temporal superior D	22	4.79	101
-10 57 19	Giro frontal superior I	10	4.68	86
24 -24 -9	Giro parahipocampal D Hipocampo D	28	4.53	28
-30 -14 -13	Giro parahipocampal D Hipocampo D	28	4.49	97
48 -29 0	Giro temporal superior D	22	4.24	12

Figura 16.- Mapas de activación grupal obtenidos en la tarea de VO mediante una prueba t de una muestra. Los datos se muestran como una serie de cortes sagitales a través de todo el cerebro. Todos los mapas se muestran bajo un criterio estadístico de FDR,  $p < 0.0005$



### **3.3.3.3.-Mapas de activación individuales e Índices de Lateralización**

Tal y como se esperaba, la tarea mostró activaciones con fuerte predominio izquierdo para las activaciones del lenguaje evaluadas mediante un criterio estadístico de  $p < 0.001$  no corregido (ver Tabla 6). En la ROI frontal 10 sujetos mostraron dominancia izquierda, 1 bilateral y 2 dominancia derecha ( $M=69.30$ ;  $DT=43.37$ ). La ROI temporoparietal mostró una dominancia izquierda para todos los sujetos ( $M=78.79$ ;  $DT=19.90$ ). Asimismo, las ROIs parciales mostraban principalmente activaciones de dominancia izquierda. Todos los sujetos mostraron una dominancia izquierda en la ROI parietal (Media ( $DT$ )= $87.81$  ( $20.23$ )), y todos menos uno dominancia izquierda en la ROI temporal (Media ( $DT$ )= $70.81$  ( $27.00$ )). El análisis de correlaciones mostró una relación positiva entre las dos ROIs parciales ( $r_{(21)} = 0.546$ ,  $p > 0.05$ ).

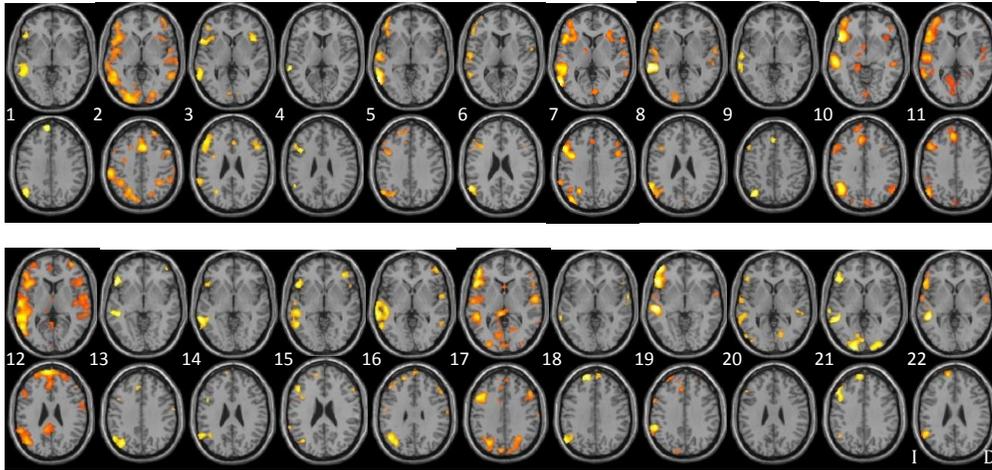
En cuanto a su fiabilidad individual, la tarea mostró activación significativa para todos los participantes en la combinación de ambas ROIs parciales (ver Figura 17 y Tabla 6). La tarea también mostró activaciones significativa en casi todos los participantes en las ROIs parciales de modo que la ROI parietal mostró activación para todos los sujetos menos uno (95.45%) y la ROI temporal para todos ellos (100%).

En referencia a la extensión de clúster, el número de vóxels activados en el hemisferio izquierdo fue significativamente superior a aquél encontrado en el derecho. Para ambas ROIs parciales (ROI parietal,  $t_{(21)} = 5.48$   $p > 0.001$  y ROI Temporal,  $t_{(21)} = 5.24$   $p > 0.001$ ), así como en la ROI temporoparietal ( $t_{(21)} = 5.80$   $p > 0.001$ ).

Tabla 6. – ILs y número de vóxels activados en las diferentes ROIs de ambos hemisferios en la tarea de VO bajo un umbral sin corregir  $p < 0.001$  (I= izquierda, D=derecha, N=número, P=participante).

	ROI PARIETAL			ROI TEMPORAL		
	N vóxels ROI I	N vóxels ROI D	IL ROI parietal	N vóxels ROI I	N vóxels ROI D	IL ROI temporal
P1	259	0	100	184	0	100
P2	1810	1033	27	1356	745	29
P3	543	17	94	248	0	100
P4	22	0	100	72	0	100
P5	536	0	100	975	16	97
P6	542	0	100	622	159	59
P7	2401	0	100	1897	286	74
P8	704	0	100	1037	212	66
P9	229	0	100	158	0	100
P10	1760	268	74	593	204	49
P11	541	0	100	1302	336	59
P12	1624	235	75	3364	816	61
P13	454	0	100	233	97	41
P14	686	0	100	323	0	100
P15	134	31	62	559	14	95
P16	928	41	92	1255	348	57
P17	991	263	58	1783	409	63
P18	597	138	62	64	58	5
P19	593	0	100	394	14	93
P20	0	0		758	272	47
P21	324	0	100	418	10	95
P22	318	0	100	498	95	68
Media	727.09	92.09		822.41	185.95	
Desviación típica	631.76	228.73		781.97	234.174	
Participantes con vóxels activos	21/22	8/22		22/22	17/22	
Predominio izquierdo del lenguaje			22/22			21/22

Figura 17.- Mapas de activación individuales para la tarea de VO obtenida en efectos fijos. Los datos se muestran mediante dos cortes axiales para mostrar las activaciones temporales (arriba) y parietales (abajo). Los mapas se muestran bajo un criterio estadístico de  $p < 0.001$  sin corregir por múltiples comparaciones.



### **3.3.4.-Discusión**

La lateralización y localización de las áreas cerebrales implicadas en el lenguaje puede ayudar a predecir el riesgo de déficit postquirúrgico en los pacientes candidatos a neurocirugía. Este estudio supone el primer paso en la validación de la tarea de VO para la evaluación de las áreas elocuentes del lenguaje receptivo dado que ha producido buenos resultados en la activación de las áreas relacionadas con esta función cognitiva a nivel individual en una muestra de sujetos sanos.

El lenguaje receptivo implica el análisis de oraciones a nivel sintáctico, léxico y semántico. Nuestra tarea, por lo tanto, fue diseñada para incluir tantos aspectos del lenguaje receptivo como fuera posible a través de una tarea de juicios semánticos de oraciones. Además se incluyó una condición de control que permitiera eliminar todos los procesos cognitivos irrelevantes para el objetivo de la tarea. En consecuencia, la VO produjo una activación consistente a nivel de grupo de la porción posterior del giro temporal superior y medio, incluyendo la clásica área de Wernicke, el giro temporal inferior y fusiforme así como el giro

angular y supramarginal. Todas estas áreas se han relacionado de forma previa con el procesamiento léxico y semántico del lenguaje (Price, 2000; Sakai y cols., 2001).

A nivel individual, la tarea mostró alta fiabilidad con activaciones temporoparietales de predominio izquierdo para todos los sujetos. Estas activaciones también se encontraron en las ROIs parciales y confirmaron la alta fiabilidad de la tarea ya que más de un 95% de los sujetos mostraron activaciones fiables en las ROIs temporal y parietal de forma aislada (sólo un participante no mostró activaciones significativas en la ROI parietal parcial).

Sobre la dominancia hemisférica, todos los participantes mostraron un predominio izquierdo, lo que se encuentra en concordancia con los resultados esperados dada la dominancia izquierda en las funciones del lenguaje expresivo (mirar los métodos). Es relevante destacar que la magnitud de los ILs (Media (DT)= 78.79 (19.90)) era similar a aquella mostrada con anterioridad en funciones del lenguaje expresivo (Pujol y cols., 1999; Springer y cols., 1999), y superior a los resultados previos con otras tareas del lenguaje receptivo (Deblaere y cols., 2002; Foki y cols., 2008; Rutten y cols., 2002b).

En las ROIs parciales, las activaciones de predominio izquierdo se encontraron en todos los participantes menos uno (más del 95%). Este participante con distribución bilateral en la ROI parcial, sin embargo, mostraba una distribución de predominio izquierdo en la ROI temporoparietal combinación de las parciales. Es importante señalar, que la extensión de clúster de las activaciones encontradas en el hemisferio izquierdo era significativamente superiores a las encontradas en el derecho, resultando en una media de los ILs de Media (DT) = 78.79 (19.90) indicativa de la buena capacidad de la tarea para lateralizar el lenguaje. Sin embargo, cabe destacar también, que nuestra tarea produjo activaciones en el hemisferio derecho en el 78% de los participantes (36.36% en la ROI parietal y 77.27% en la ROI temporal). Las activaciones derechas se han encontrado previamente en el mapeo de las funciones del lenguaje (Crinion y cols., 2003), y se han relacionado con el procesamiento de la información paralingüística (p. ej. la identidad, sexo o estado emocional del

hablante). Esta activación está, por lo tanto, en los límites de la normalidad y pertenece a las redes implicadas en el procesamiento del lenguaje.

Como ya citamos en el marco teórico hasta el momento sólo se han encontrado 2 estudios que han mostrado una fiabilidad a nivel individual del 100% similar a la nuestra. El estudio de Ramsey y cols. (2002), mediante la combinación de tareas, encontró un 100% de fiabilidad a nivel individual, pero con una ROI que incluía tanto áreas frontales como temporoparietales. Nuestro estudio no sólo las encuentra de forma específica en áreas temporoparietales, sino que además muestra buenos resultados incluso en las ROIs parciales temporales y parietales. El estudio de Foki y cols. (2008) mostró activaciones en el giro temporal medio y superior pero con una media en la activación ( $M=51$ ) inferior a lo encontrado hasta el momento en estudios considerados normativos para el lenguaje expresivo (Springer y cols., 1999, Media = 66.1 y Pujol y cols., 1999 Media = 77), y mucho menor a la hallada con nuestra tarea. Asimismo, y dada la importancia del tiempo en el entorno clínico, la aproximación de Foki duraba aproximadamente 40 minutos. Aunque la tarea aportara información tanto del lenguaje expresivo como receptivo, nuestra tarea combinada con otra de lenguaje expresivo (ej. la Fluidez Fonética) no duraría un tiempo superior a 15 minutos.

La VO parece, por lo tanto, adecuada para la evaluación de las funciones del lenguaje receptivo y mejora las tareas previas ya que: 1) muestra una lateralización del lenguaje receptivo de fuerte predominio izquierdo tal y como se esperaba en la muestra de sujetos controles normales diestros; y 2) muestra una alta fiabilidad a nivel individual para mapear las áreas temporoparietales del lenguaje, incluyendo activaciones en áreas específicas en ROIs temporales y parietales.

A parte de las áreas temporoparietales de interés, los resultados de grupo mostraron otras activaciones relevantes. Encontramos activaciones significativas en el polo temporal previamente relacionada con las alteraciones postquirúrgicas en la denominación (Sabsevitz y cols., 2003), pero con muy baja sensibilidad a nivel individual. Estas activaciones son especialmente relevantes en la evaluación

prequirúrgica de los pacientes con epilepsia farmacoresistente candidatos a cirugía. Estudios futuros son necesarios para evitar los artefactos de susceptibilidad y mejorar la fiabilidad individual de estas activaciones. También se encontraron activaciones significativas en el hipocampo y el giro parahipocampal, que enfatizan la importancia del LTM en el procesamiento semántico (Bartha y cols., 2003). Las activaciones frontales también fueron estudiadas, pero los ILs no mostraron una lateralización izquierda para el lenguaje en algunos participantes, lo que no se encuentra en consistencia con lo esperado en esta muestra de sujetos. Por lo tanto, parece que la VO no es una tarea apropiada para la lateralización de las funciones expresivas del lenguaje, probablemente por la naturaleza motora de la respuesta.

Otro aspecto importante en la aplicación clínica de la tarea es la posibilidad de monitorizar la ejecución. Escogimos una respuesta motora observable con el fin de ser capaces de monitorizar la ejecución de los participantes, y así evitar los artefactos de movimiento relacionados con el habla. Todos los participantes mostraron un nivel de ejecución aceptable y una buena activación relacionada con la tarea como se puede observar en el análisis de los resultados individuales. El siguiente paso (ver estudio 2B) consiste en aplicar la tarea en la población clínica para evaluar la capacidad de cooperar de los pacientes.

En conclusión, la VO puede considerarse una herramienta útil para la evaluación del lenguaje receptivo a nivel individual ya que muestra una buena combinación de activación robusta en áreas temporoparietales y dominancia izquierda del lenguaje. Encontramos activaciones en las ROIs temporoparietales en el 100% de los participantes, así como un 100% de sujetos con una dominancia izquierda del lenguaje receptivo. El próximo paso es validar la tarea en pacientes candidatos a cirugía, con el fin de evaluar su valor predictivo del posible déficit postquirúrgico y estudiar su concordancia con técnicas ya validadas como el test de Wada o la estimulación electrocortical.

### **3.4.- ESTUDIO 2.-Protocolo de estudio para la evaluación de las funciones del lenguaje y la memoria en pacientes con ELT**

Una vez completado el protocolo con la tarea de VO, el siguiente paso fue la aplicación a los pacientes con ELT. Aquellos pacientes que llegaron de forma consecutiva a la Unidad de Epilepsia de la Fe (Valencia), fueron sometidos a la evaluación del lenguaje y la memoria mediante tareas que incluían tanto lenguaje receptivo como expresivo, y los procesos de memoria implicados en la codificación y el recuerdo de la información. La muestra se completó mediante un grupo de controles sanos. En primer lugar, describiremos el protocolo general aplicado en todos los participantes, a continuación analizaremos los resultados obtenidos en cada una de las tareas enfatizando la importancia de los procesos de reorganización funcional y sus consecuencias funcionales.

#### **3.4.1.-Metodología general**

##### **3.4.1.1.- Participantes**

Un total de 47 participantes diestros fueron sometidos a la evaluación de las funciones de memoria y lenguaje mediante técnicas de RMf. Trece pacientes con ELTD y 16 pacientes con ELTI fueron examinados de forma consecutiva como parte del protocolo de evaluación prequirúrgica realizado a los candidatos a neurocirugía de la Unidad de Epilepsia de la Fe. La muestra se completó con 18 sujetos controles sanos (datos poblacionales en Tabla 7). Los análisis estadísticos mostraron que no existían diferencias significativas entre los distintos grupos en cuanto a edad, sexo, nivel de escolaridad, CI, la puntuación obtenida en los Cubos (subtest WAIS-III), edad de inicio y duración de la epilepsia ( $p>0.05$ ). Sin embargo, sí que se hallaron diferencias significativas en la puntuación obtenida en el test de Vocabulario (subtest WAIS-III, ver Tabla 7) de modo que los pacientes con ELTI

mostraban puntuaciones inferiores a los controles y aquéllos con ELTD ( $p < 0.05$ ). El índice de dominancia, calculado mediante el Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971), evidenció que todos eran preferentemente diestros. Además, todos los participantes residían en España, y hablaban el castellano con alta proficiencia. El consentimiento informado de todos ellos fue obtenido antes de su colaboración en el experimento. Los participantes pertenecientes al grupo control obtuvieron una recompensa económica por su participación y se corroboró que no existía ningún historial previo de alteraciones psiquiátricas o neurológicas. El proyecto de investigación fue aprobado por el comité ético de la Universitat Jaume I.

Tabla 7.- Datos poblacionales de la muestra completa (A= años, M (DT)= media (desviación típica), H=hombre, M=mujer, n= tamaño de la muestra)

	Controles(n=18)	ELTD(n=13)	ELTI(n=16)	Diferencias
Edad (A)	35.72(8.84)	41.00(8.76)	41.13(10.63)	ns
Género (H/M)	6/12	5/8	7/9	ns
CI		107.91(12.68)	98.62(18.21)	ns
Años escolaridad(A)	13.22(2.73)	10.77(4.26)	10.88(3.70)	ns
PT vocabulario	11.08(2.35)	11.09(2.59)	8.40(3.13)	C,ELTD > ELTI $p < 0.05$
PT cubos	10.41(2.80)	11.18(2.27)	9.33(3.73)	ns
Edad inicio epilepsia(A)		13.61(10.47)	14.28(10.62)	ns
Duración de la enfermedad (A)		27.38(9.28)	26.61(15.45)	ns
Esclerosis hipocampo		9/13	13/16	ns

### **3.4.1.2.-Tareas funcionales**

Los participantes fueron sometidos a la evaluación de las funciones del lenguaje y la memoria mediante el protocolo diseñado con esa finalidad. La tarea de Fluidez Fonética (FF) se utilizó para evaluar el lenguaje expresivo, y la tarea de VO para el lenguaje receptivo. En cuanto a la memoria, se evaluó mediante la tarea de Codificación de Escenas (CE) para el aprendizaje y el Paseo por tu Ciudad (PA)

para el recuerdo. Las tareas se describen detalladamente en los correspondientes apartados.

### **3.4.1.3.-Adquisición de datos funcionales**

Todas las imágenes fueron adquiridas con un escáner de Resonancia Magnética de 3T (Siemens Trio, Erlangen, Alemania). Los participantes se colocaron en posición supina dentro del escáner y sus cabezas fueron inmovilizadas con cojines para reducir los artefactos de movimiento. Los estímulos fueron presentados de forma visual o auditiva usando el software Presentation (Neurobehavioral Systems, Inc., Albany, Calif, USA) y fueron proyectados mediante un sistema auditivo y de visión de imágenes VisuaStim XGA (Resonance Technology, Northridge, Calif, USA).

En primer lugar se realizó un volumétrico de toda la cabeza. Las imágenes morfológicas 3D de alta resolución se obtuvieron mediante una secuencia gradiente potenciada en T1 de 160 cortes sagitales (TR=19ms., TE= 4.9 ms., matriz=256x256, tamaño de vóxel = 0.98x0.98x1). A continuación se obtuvieron las imágenes de RM funcional para las funciones del lenguaje y la memoria. En cuanto a las tareas del lenguaje, se empleó una secuencia BOLD de imagen ecoplanar (BOLD-EPI) potenciada en T2\* basada en 28 cortes axiales intercalados paralelos a la línea CA-CP de 5 mm. de espesor y una distancia entre cortes de 1 mm. de forma que se recogía todo el cerebro (TR=3000 ms., TE=50 ms., matriz=64x64, tamaño de vóxel = 3.59x3.59x6). Para las tareas de memoria se utilizó una secuencia similar, pero esta vez con 28 cortes coronales intercalados de 5 mm. de espesor y una distancia entre cortes de 1 mm (TR=3000 ms., TE=50 ms., matriz=64x64, tamaño de vóxel = 3.59x3.59x6).

### **3.4.1.4.-Análisis**

El análisis de los datos funcionales se llevó a cabo mediante el programa de mapeo estadístico SPM5 (Statistical Parametric Mapping v5, Wellcome

Department of Imaging Neuroscience, UK). Los dos primeros volúmenes funcionales fueron eliminados por el efecto de saturación. Para cada tarea, en primer lugar todos los volúmenes se realinearon al primero con el fin de corregir las diferencias debidas a la distinta colocación de la cabeza del sujeto durante el tiempo de adquisición de la tarea. A continuación, se realizó el corregistro de la imagen media funcional con la imagen anatómica y se realizó la segmentación de este último con el fin de obtener los parámetros para la normalización. Las imágenes funcionales se sometieron a una normalización al espacio MNI para permitir la posterior comparación entre sujetos y facilitar la localización de las áreas funcionales. Posteriormente, se aplicó un suavizado mediante un filtro gaussiano de 8 mm. Finalmente, se empleó el Modelo Lineal General para determinar las áreas de activación de las tareas. En efectos fijos se construyó una matriz para cada sujeto incluyendo los parámetros de movimiento obtenidos del realineamiento como regresores de no interés. En efectos aleatorios, una prueba t para una muestra se utilizó para el análisis de los resultados de cada grupo en cada tarea, mediante una corrección a nivel de clúster de  $p < 0.05$ , y a nivel de vóxel de  $p < 0.001$  para el lenguaje y  $p < 0.0001$  para la memoria. Asimismo, se empleó una ANOVA con el grupo como factor entre sujetos para el análisis de las diferencias entre grupos ( $p < 0.005$  sin corregir por múltiples comparaciones,  $k=15$ ). En los análisis de comparaciones entre grupos, se empleó una máscara inclusiva que daba cuenta de las activaciones de cada grupo en el contraste condición de activación superior que control ( $p < 0.5$ ) con el fin de evitar obtener diferencias significativas en la tarea de activación por la posible variabilidad de los grupos en la tarea de control. El estudio de las correlaciones de las activaciones y las variables neuropsicológicas se realizó mediante un análisis de regresión ( $p < 0.005$  sin corregir,  $k=20$ ) restringido a las regiones de interés.

Las ROIs incluyeron las áreas implicadas en la ejecución de las tareas según los estudios previos. Aquellas ROIs finalmente incluidas en cada tarea se describirán en los apartados correspondientes. Los ILs fueron calculados para cada sujeto en las ROIs correspondiente tal y como explicamos en el apartado anterior. La elección del criterio estadístico para delinear las activaciones cerebrales fue

$p < 0.001$  sin corregir por múltiples comparaciones en el caso del lenguaje y de  $p < 0.01$  en la memoria.

Los análisis estadísticos realizados sobre los ILs, el número de vóxeles y los datos neuropsicológicos fueron realizados mediante el paquete estadístico SPSS. La prueba de Kolmogorov-Smirnov se realizó para comprobar la normalidad de las variables. En las comparaciones entre grupos, se utilizó una ANOVA de 1 factor, y contrastes *a priori* para las comparaciones entre 2 grupos cuando se tenían hipótesis. Las comparaciones entre los vóxeles activados en los diferentes hemisferios para los diferentes grupos se analizaron mediante el Modelo Lineal General, con un análisis de medidas repetidas utilizando la variable grupos como factor entre sujetos. El coeficiente de correlación de Pearson se aplicó para el estudio de la relación entre las variables.



## **3.4.2- ESTUDIO 2A.- Reorganización de las funciones del lenguaje expresivo en pacientes con ELT**

### **3.4.2.1-Metodología**

#### **3.4.2.1.1- Participantes**

Un total de 45 participantes fueron incluidos en el estudio de las funciones expresivas del lenguaje (18 participantes control, 13 pacientes con ELTD y 14 pacientes con ELTI). Los datos de dos de los pacientes con ELTI fueron excluidos (n final 14) por una evidente dificultad para ejecutar la tarea. La muestra final no mostraba diferencias significativas entre los distintos grupos en cuanto a edad, sexo, nivel de escolaridad, CI, puntuación obtenida en los Cubos y el Vocabulario, edad de inicio y duración de la epilepsia.

#### **3.4.2.1.2.-Evaluación neuropsicológica**

Todos los pacientes fueron sometidos a una evaluación neuropsicológica extensa como parte de la evaluación prequirúrgica. Como parte de la batería, el test de Fluidez Fonética (F, A, S, abreviado FFO, del Controlled Oral Word Association Test, COWAT, Loonstra y cols., 2001) fue realizado para evaluar las funciones del lenguaje. En dicha tarea, el número total de palabras obtenidas fue la variable utilizada en los análisis de correlación.

#### **3.4.2.1.3.- Tarea de Fluidez Fonética (FF)**

Los participantes realizaron la tarea de lateralización de las funciones expresivas del lenguaje de FF. Todos los participantes fueron instruidos para realizar las respuestas de forma silente con el fin de evitar posibles artefactos de movimiento. La tarea presentaba un diseño de bloques y los estímulos fueron

presentados de forma visual. De forma previa a la evaluación dentro del scanner, los participantes fueron entrenados en la realización de la tarea con una versión más breve de la misma (2 min.).

Durante la condición de activación, se instruyó a los participantes para que pensarán palabras a lo largo de todo el bloque comenzadas por una determinada letra (p. ej., palabras que empiecen por “F de Francia” a lo que los participantes deben contestar: fuente, felicidad, frío...etc.). Durante la condición de control, los participantes recibieron la instrucción de repetir la palabra “casa” continuamente a lo largo de todo el periodo de duración del bloque.

Cada participante realizó 12 bloques, 6 bloques de cada condición presentados alternativamente. Después de un periodo de fijación de 6 segundos, se completaron los 6 minutos de bloques alternativos de 30 seg. cada uno hasta completar las letras F, A, S, C, L y P, que fueron escogidas por su sencillez y para evitar posibles errores ortográficos.

#### 3.4.2.1.5.-Análisis

La ROI frontal, que posteriormente también se utilizaría para el cálculo individual de los ILs, se definió de acuerdo con los criterios utilizados en la bibliografía previa (Rutten y cols., 2002b) tal y como se indicó en el estudio 1. Asimismo, se realizó una ROI para el análisis de las correlaciones de los mapas de activación con las variables del lenguaje en el caudado y el cíngulo anterior.

#### 3.4.2.2.-Resultados

##### 3.4.2.2.1.-Resultados conductuales

Los resultados de la evaluación neuropsicológica realizada a los pacientes a nivel prequirúrgico mostraron una M(DT) en la tarea de FFO para los pacientes con ELTI de 26.14(12.65) y en el caso de aquéllos con ELTD de 31.54(13.20). El

estudio estadístico evidenció que no existían diferencias significativas en las puntuaciones obtenidas en el test de FFO entre los grupos de pacientes.

#### 3.4.2.2.2.-Mapas de activación grupal

En la tarea de FF, cada uno de los grupos mostró las activaciones esperadas para este tipo de tareas (ver Tabla 8 y Figura 18). De acuerdo con nuestras hipótesis, en el grupo control (extensión de clúster mínima de 143 para una corrección a nivel de clúster de  $p= 0.049$ ) se encontraron las activaciones vinculadas al lenguaje expresivo en el giro frontal izquierdo inferior, medio y superior (BAs 44 y 45 entre otras), así como en la ínsula, el caudado y el putamen. También se observaron activaciones consistentes en el cíngulo anterior y el giro frontal medio (BAs 24 y 32 entre otras), así como en la ínsula y giro frontal inferior derecho (BAs 13 y 45 entre otras). Asimismo, se hallaron activaciones en el lóbulo parietal inferior y giro supramarginal izquierdo (BAs 7 y 40) y en el precúneo (BA 7). Cabe destacar, finalmente, las activaciones cerebelares izquierdas.

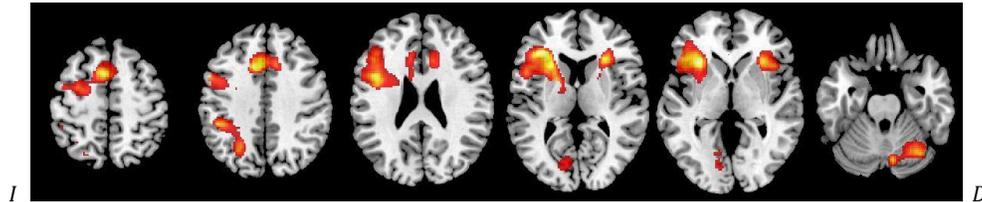
En el análisis para el grupo de pacientes con ELTI (extensión de clúster mínima de 121 para una corrección a nivel de clúster de  $p= 0.049$ ) se obtuvo un patrón similar en áreas frontales aunque con menor intensidad en la izquierda y mayor en la derecha. Cabe señalar la ausencia de activaciones temporoparietales y una activación bilateral en el cerebelo. Por último, los pacientes con ELTD mostraron activaciones muy similares a los controles en toda la red implicada en el lenguaje tradicionalmente en este tipo de tareas (extensión de clúster mínima de 104 para una corrección a nivel de clúster de  $p= 0.049$ ).

Tabla 8.- Resultados del análisis de la prueba t de una muestra obtenida para cada grupo durante la tarea de FF bajo un umbral  $p < 0.001$ , corregido a nivel de clúster  $p < 0.05$  (I= Izquierda, D=derecha).

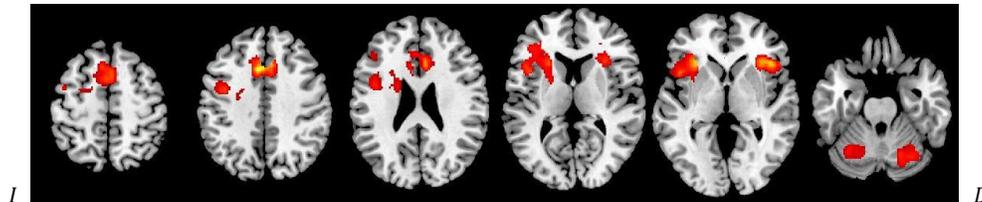
X Y Z	Región de activación	BA	Puntuación Z	Clúster
<b>Grupo Control</b>				
-10 16 43	Cingulado Anterior I, D Giro Cingulado I, D Giro Frontal Medial I, D, C Giro Precentral I	6, 8, 9, 24, 32	6.62	7612
-32 25 2	Giro Frontal Superior, Medio e Inferior I Ínsula I Putamen I Núcleo Caudado I	13, 44, 45, 46, 47, Núcleo Caudado y Putamen	6.25	
26 24 6	Ínsula D Giro Frontal Inferior D	13, 45, 47	4.88	833
20 8 12	Putamen D	Putamen	3.24	
32 -63 -19	Cerebelo D		5.47	499
-44 -35 40	Lóbulo Parietal Inferior I Giro Supramarginal I	40	5.21	848
-24 -56 40	Lóbulo Parietal Superior I Precúneo I	7	4.95	
-10 -75 17	Cúneo I Giro Lingual I	18, 17	4.32	345
-10 -66 -3	Cerebelo I		3.41	
<b>Pacientes con ELTI</b>				
-4 19 38	Giro Cingulado I, D, C Cingulado Anterior I, D, C	24, 32	5.62	2741
44 21 -1	Giro Frontal Superior, Medio e Inferior D	6, 8, 9, 45, 47	4.91	
34 23 1	Ínsula D Putamen D	13, Putamen	4.78	
-30 23 -1	Ínsula I Putamen I	13, Putamen	4.82	2627
-48 13 -4	Giro Frontal Superior, Medio e Inferior I	9, 10, 44, 45, 46, 47	4.59	
-38 -2 33	Giro Precentral I Cingulado I	6, 9	4.48	
30 -59 -21	Cerebelo D		4.23	372
-22 -63 14	Cerebelo I		3.95	413
-24 -2 46	Giro Frontal Medio I	6	3.67	151
-20 2 39	Giro Cingulado Medial I	24	3.43	
<b>Pacientes con ELTD</b>				
-36 22 15	Ínsula I, D Cingulado Anterior I, D, C Giro Frontal Superior, Medio y Medial I D, C	6, 8, 9, 13, 24, 32	5.57	9022
-34 33 6	Giro Frontal Inferior I, D, C Giro Frontal Medio I, D, C	44, 45, 46, 47	5.35	
-38 41 -2	Giro Frontal Inferior I, D, C Tálamo I, C Caudado I, C Putamen I, C	44, 45, Caudado, Tálamo, Putamen	5.25	
-8 -76 -11	Cerebelo I		4.69	997
26 -59 -22	Cerebelo D Giro Lingual D	18	4.46	
-22 -61 -17	Cerebelo I Giro Fusiforme I	19	4.00	189
-26 -64 44	Lóbulo Parietal Superior I	7	3.95	113

Figura 18.-Mapas cerebrales mostrando los resultados de las pruebas t de una muestra obtenidos en la tarea de FF para cada uno de los grupos de participantes. Los resultados se muestran a través de una serie de cortes axiales, bajo un umbral  $p < 0.001$ , corregido a nivel de clúster  $p < 0.05$ . (I=Izquierda, D=derecha)

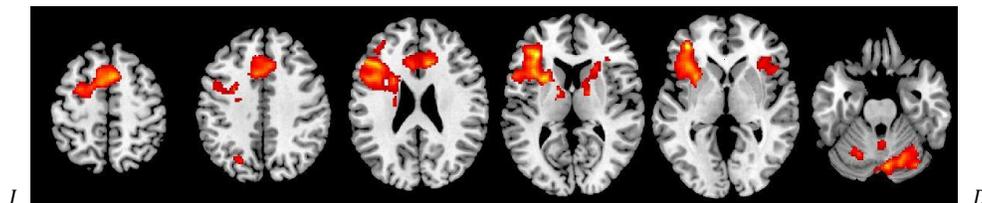
*GRUPO CONTROL*



*PACIENTES CON ELTI*



*PACIENTES CON ELTD*



3.4.2.2.3.-Comparaciones entre grupos

Se realizó una prueba ANOVA para la comparación de grupos. En la comparación entre los sujetos control y los pacientes con ELTI (ver Tabla 9 y Figura 19), los primeros sólo mostraron una activación significativamente superior en el caudado izquierdo al nivel estadístico establecido. Cabe señalar que a un umbral de significación menos conservador de  $p < 0.01$ , se encontraron activaciones significativas también en el giro frontal inferior izquierdo (BA 45,  $z = 2.81$ ,  $k = 20$ ). El contraste inverso (pacientes con ELTI > controles), mostró mayores activaciones

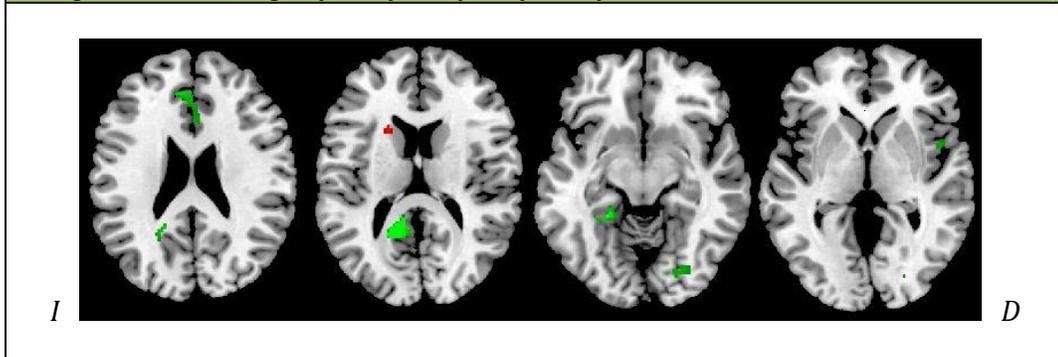
para los primeros en la ínsula derecha (BA 13). Asimismo, mostraron mayor activación en el cíngulo anterior (BAs 24 y 32) y el giro frontal medial y superior izquierdo (BA 8 y 9). También el cerebelo bilateral (predominio izquierdo), el cíngulo posterior, cíngulo y precúneo (BAs 29, 30 y 31) mostraron mayor activación en pacientes que controles. Finalmente, también se obtuvieron diferencias significativas en el giro parahipocampal, lingual y fusiforme izquierdo (BAs 18, 19 y 36).

Tabla 9.- Activaciones cerebrales resultado de la comparación entre los controles y los pacientes con ELTI en la tarea de FF obtenidas mediante una ANOVA de un factor ( $p < 0.005$ ,  $k=15$ ) (I=izquierda, D= derecha).

X Y Z	Región de activación	BA	Puntuación Z	Clúster
<b>Controles &gt; pacientes con ELTI</b>				
-20 16 14	Caudado I		3,05	16
<b>Pacientes con ELTI &gt; controles</b>				
-16 -50 17	Cíngulo Posterior I Precúneo I	29, 30	5,18	240
-20 -49 26	Giro Cíngulo I	31	3,21	
-24 -41 -5	Giro Parahipocampal I	19, 36	3,78	54
-4 49 40	Giro frontal Medial I Giro Frontal Superior I	8	3,59	26
-18 -74 -13	Cerebelo I		3,42	385
-8 40 20	Giro Frontal I	9	3,35	99
4 23 23	Cíngulo Anterior D	24, 32	2,84	
24 -78 -10	Giro Lingual D Giro Fusiforme D	18, 19	3,10	131
24 -78 2	Giro Occipital Medio D	18	2,84	
24 -77 -16	Cerebelo D		3,07	115
46 4 3	Ínsula D	13, 22	3,06	22

Figura 19.- Mapa cerebral mostrando las activaciones significativamente diferentes entre controles y pacientes con ELTI en la tarea de FF obtenido mediante una ANOVA de un factor. Los resultados se muestran bajo un umbral  $p < 0.005$ ,  $k=15$  (I=izquierda, D= derecha).

El contraste Controles > pacientes con ELTI (rojo) muestra las activaciones superiores en el caudado izquierdo. El contraste Pacientes con ELTI > controles (verde) muestra las activaciones superiores en el cíngulo anterior, el giro parahipocampal izquierdo y la ínsula derecha.

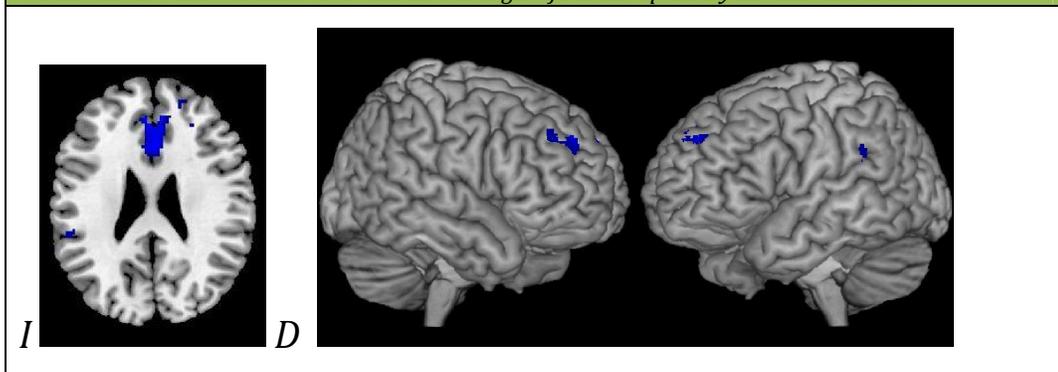


En cuanto a la comparación de los controles con los pacientes con ELTD (ver Tabla 10 y Figura 20), los primeros no mostraron activaciones significativamente superiores a los pacientes con ELTD. En el contraste inverso, los pacientes mostraron mayor activación que los controles en el cíngulo anterior (BAs 24 y 32), así como en el giro frontal superior y medial de forma bilateral (BAs 9 y 10) y el cerebelo izquierdo y tálamo bilateral. Finalmente, encontramos mayor activación en el parietal inferior izquierdo (BA 40).

Tabla 10.- Activaciones cerebrales en las que los pacientes con ELTD muestran una mayor activación que los sujetos control en la tarea de FF obtenidas mediante una ANOVA de un factor ( $p < 0.005$ ,  $k=15$ ) (I=izquierda, D= derecha).

X Y Z	Región de activación	BA	Puntuación Z	Clúster
<b>Controles &gt; Pacientes con ELTD</b>				
No hay diferencias				
<b>Pacientes con ELTD &gt; controles</b>				
-2 42 20	Giro Frontal Medial I, D, C Giro Frontal Superior I	9	4,56	678
2 21 27	Giro Cingulado D	24, 32	4,34	
0 34 20	Cingulado Anterior I	24, 32	4,13	
18 50 31	Giro Frontal Superior D Giro Frontal Medio D Giro frontal Medial D	9, 10	3,94	98
-16 -82 -13	Cerebelo I		3,91	235
-18 -84 -8	Giro Occipital Medio I Giro Lingual I	18	3,05	15
24 -23 12	Tálamo D	*	2,92	18
0 -23 16	Tálamo I	*	2,88	17
-55 -34 26	Lóbulo Parietal Inferior I	40	2,85	18

Figura 20.- Mapas cerebrales mostrando las activaciones más consistentes en los pacientes con ELTD que los controles en la tarea de FF obtenidos mediante una ANOVA de un factor. Los resultados se muestran bajo un umbral  $p < 0.005$ ,  $k=15$  (I=izquierda, D= derecha). En el corte axial podemos observar la activación en el cíngulo anterior y el giro parietal inferior. En la imagen volumétrica se muestran las activaciones en el giro frontal superior y medial bilateral.

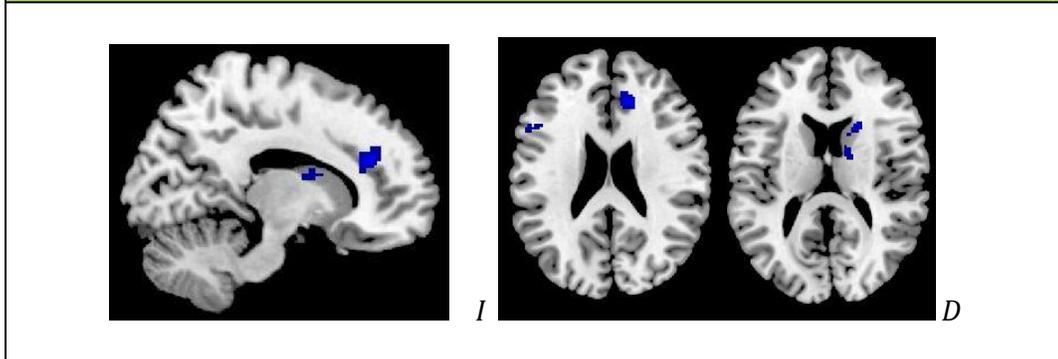


En las comparaciones entre ambos grupos de pacientes (ver Tabla 11 y Figura 21), los pacientes con ELTI no mostraron activación alguna superior a la de los pacientes con ELTD. Aquéllos con ELTD presentaban activaciones superiores en el frontal inferior o medio izquierdo (BAs 9 y 44), el cíngulo y cíngulo anterior (BA 32) y el caudado derecho.

Tabla 11.- Activaciones cerebrales en la que los pacientes con ELTD muestran una mayor activación que aquéllos con ELTI en la tarea de FF obtenidas mediante una ANOVA de un factor ( $p < 0,005$ ,  $k=15$ ) (I=izquierda, D= derecha).

X Y Z	Región de activación	BA	Puntuación Z	Clúster
<b>Pacientes con ELTI &gt; pacientes con ELTD</b>				
No hay diferencias				
<b>Pacientes con ELTD &gt; pacientes con ELTI</b>				
12 34 19	Cíngulo Anterior D Cíngulo D	32	3,68	127
16 31 32	Giro Frontal Medial D	9	3,12	
20 18 12	Caudado D	Cuerpo Caudado	3,30	59
-55 17 23	Giro Frontal Inferior I	9, 44	2,78	42

Figura 21.- Mapas cerebrales mostrando las activaciones más consistentes en los pacientes con ELTD que en aquéllos con ELTI en la tarea de FF obtenidos mediante una ANOVA de un factor. Los resultados se muestran bajo un umbral  $p < 0,005$ ,  $k=15$  (I=izquierda, D= derecha). En el corte sagital podemos ver el cíngulo anterior y el caudado. En el primer corte axial observamos la activación frontal inferior izquierda, y por último, en el segundo corte axial podemos observar la activación del caudado derecho.



En resumen, existe una reorganización interhemisférica de las funciones del lenguaje en ambos tipos de pacientes, de modo que tanto los pacientes con ELTI como aquéllos con ELTD muestran un aumento de las activaciones contralesionales en áreas de Broca o sus homólogas. En los pacientes con ELTI,

este patrón de reorganización va acompañado de una disminución de la actividad ipsilesional. Asimismo, encontramos una activación diferencial con respecto a los controles comunes en ambos tipos de pacientes en los ganglios basales (disminución del caudado izquierdo en los pacientes con ELTI y aumento de la activación del caudado derecho en pacientes con ELTD) y en las áreas del cíngulo anterior y el córtex prefrontal dorsolateral (izquierdo para los pacientes con ELTI y bilateral para los pacientes con ELTD). También, se encuentra un aumento de la activación en el cerebelo en ambos tipos de pacientes (bilateral para ELTI e izquierdo en pacientes con ELTD). Finalmente, los pacientes con ELTD muestran un aumento de las activaciones temporoparietales izquierdas y tálamo bilateral y los pacientes con ELTI en áreas temporales mesiales izquierdas y precúneo izquierdo

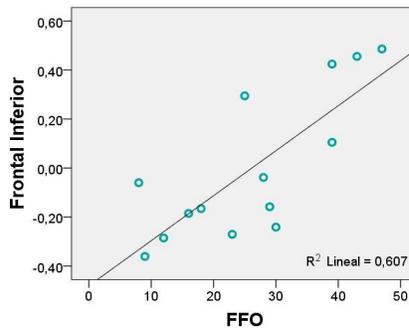
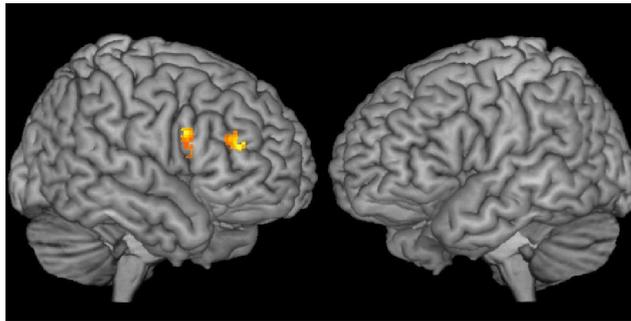
#### 3.4.2.2.4.- Correlaciones funcionales

A continuación, se realizó el estudio de las correlaciones entre las variables neuropsicológicas y las activaciones funcionales en los pacientes con ELTI a partir de las regiones de interés previamente definidas: ROI frontal, caudado y cíngulo anterior (para los resultados de todo el cerebro ver el Anexo I). Los resultados de la correlación de las activaciones cerebrales durante la tarea de FF con los resultados de la prueba neuropsicológica FFO (ver Tabla 12 y Figuras 22) muestran una correlación positiva con el giro frontal inferior y medio derecho (BAs 45 y 10). No se hallaron correlaciones negativas significativas. En cuanto a los pacientes con ELTD, no se encontraron correlaciones significativas en las regiones de interés.

Tabla 12.- Activaciones cerebrales en la que los pacientes con ELTI muestran una correlación entre las activaciones de la FF y las puntuaciones obtenidas en la FFO ( $p < 0,005$ ,  $k=20$ ) (I=izquierda, D=derecha).

X Y Z	Región de activación	BA	Puntuación Z	Clúster
<b>Correlaciones positivas</b>				
<b>ROI frontal</b>				
46 24 4	Giro frontal inferior D	45	3,29	98
40 45 11	Giro frontal medio D	10	3,22	48
<b>Correlaciones negativas</b>				
No se encontraron				

Figura 22-Mapas cerebrales mostrando las correlaciones entre las activaciones de la tarea de FF y las puntuaciones obtenidas en la FFO. Los resultados se muestran bajo un umbral  $p < 0,005$ ,  $k=20$ .  
Correlaciones positivas: en la imagen volumétrica vemos las activaciones en el giro frontal inferior y medio derecho. La gráfica muestra las correlaciones entre las puntuaciones de la FFO y las activaciones obtenidas en la FF



### 3.4.2.2.5.-Índices de lateralización

Los resultados obtenidos para cada una de los índices obtenidos en los diferentes grupos se muestran en la Tabla 13 y Figura 23. Tal como esperábamos, todos los controles mostraron predominio izquierdo. Los pacientes con ELTD mostraron predominio izquierdo para todos los sujetos menos uno (92.3%). En cuanto a los pacientes con ELTI, 12 mostraron una distribución de predominio izquierdo (87.7%), 1 era bilateral y 1 de predominio derecho. El análisis estadístico de los ILS mostró que no existían diferencias significativas entre grupos.

El estudio de los vóxels activados en ambos hemisferios por la tarea mostró diferencias significativas en los vóxels activados en la izquierda y la derecha ( $F(1, 42)=93.14, p<0.001$ ), y una tendencia a la diferencia en la interacción de la lateralidad de los vóxels y el grupo ( $F(2, 42)=2.41, p=0.102$ ). Los análisis realizados para comprobar nuestras hipótesis mostraron que la diferencia en la interacción se debía a una diferencia entre pacientes ( $F(1,25)=42.40, p=0.04$ ) y a una tendencia a la diferencia entre controles y pacientes con ELTI ( $F(1, 30)=49.83, p=0.062$ ) de modo que los pacientes con ELTI activaban menos vóxels en la izquierda y más en la derecha que los controles y los pacientes con ELTD.

Figura 23 Representación gráfica de los ILS de cada sujeto (izquierda) y la media del número de vóxels activados en las ROIS (derecha) para la tarea de FF.

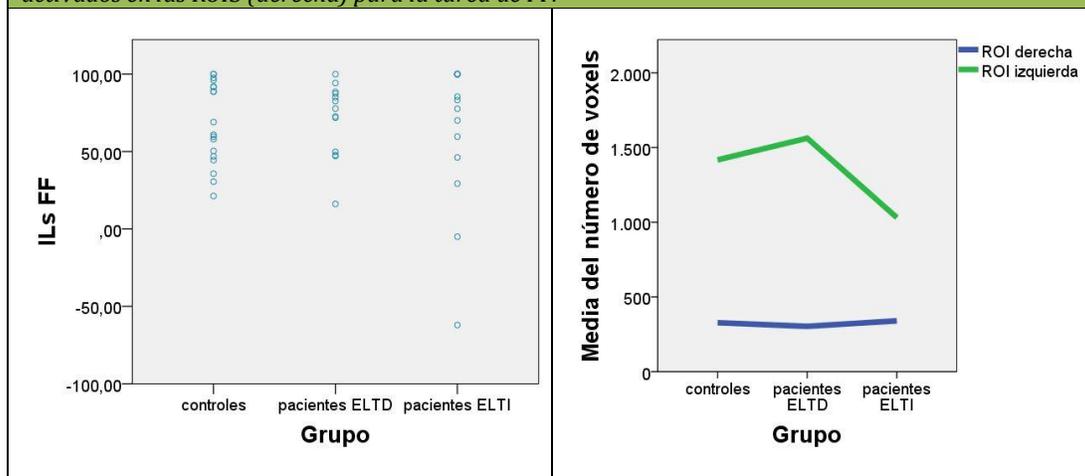


Tabla 13.- Media y desviación típica de los ILs y número de vóxels activados por hemisferio en las ROIs frontales para la tarea de FF bajo un umbral de significación de  $p < 0.001$  sin corregir (ns= no significativas).

FF	controles	ELTD	ELTI	Diferencias
Vóxels izquierda	1417.50(567.38)	1562.77(834.65)	1031.07(849.19)	ns
Vóxels derecha	327.22(319.29)	303.23(312.84)	339.93(413.74)	ns
ILs	68.40(26.42)	70.83(23.99)	63.18(47.81)	ns

En conclusión, los ILs de la tarea de FF siguieron el patrón esperado, aunque no se encuentran diferencias significativas entre ellos. Así, muestran mayores ILs los pacientes con ELTD, seguido de los controles y finalmente los pacientes con ELTI. El estudio del número de vóxels activados en cada uno de los hemisferios muestra para los pacientes con ELTI un aumento de las activaciones contralesionales, así como una disminución de la activación ipsilesional.

#### 3.4.2.2.6.- Correlaciones con las variables neuropsicológicas

A continuación se realizó el estudio correlacional con el fin de evaluar la relación entre la variable neuropsicológica y los ILs y número de vóxels activados en la tarea de FF en la ROI frontal (ver Tabla 14). Cabe señalar que en los pacientes con ELTD existían una tendencia a la correlación positiva entre el número de vóxels activados en la ROI izquierda y la FFO ( $r_{(13)} = 0.45$ ,  $p = 0.063$ ).

Tabla 14.- Estudio de las correlaciones entre las variables neuropsicológicas y los índices obtenidos a partir de la tarea de FF en ambos grupos de pacientes

ELTI	FFO
Vóxels izquierda	-0.02
Vóxels derecha	0.54*
ILs	-0.63**
ELTD	FFO
Vóxels izquierda	0.45
Vóxels derecha	-0.04
ILs	0.28

\* Correlación significativa al nivel  $p < 0.05$

\*\* Correlación significativa al nivel  $p < 0.001$

Por lo tanto, el estudio correlacional mostró en los pacientes con ELTI una correlación positiva con los vóxels activados en el hemisferio derecho, mientras que ésta era negativa para los ILs. Asimismo, los pacientes con ELTD mostraron una tendencia a la correlación positiva entre los vóxels activados en la izquierda y la FFO. En conclusión, se evidencia que el aumento de las activaciones contralesionales está directamente relacionado con las mejores ejecuciones en las tareas neuropsicológicas.

### **3.4.2.3.-Discusión**

En resumen, nuestros resultados confirman las hipótesis previas en los pacientes con ELTI y muestran nuevos datos sobre la reorganización de las funciones del lenguaje en los pacientes con ELTD. Observamos que existe una reorganización de las funciones del lenguaje expresivo en los pacientes, de modo que tanto los pacientes con ELTI como aquéllos con ELTD presentan un aumento de las activaciones contralesionales al área de Broca y su homólogo derecho, acompañada en el caso de los pacientes con ELTI de una disminución de la activación ipsilesional. Además, este aumento de las activaciones contralesionales es funcional, de modo que resulta beneficiosa cognitivamente ya que son aquéllos con mejores puntuaciones en las evaluaciones neuropsicológicas los que muestran mayor reorganización. Analizaremos estos patrones de reorganización detenidamente y sus consecuencias funcionales a continuación, explicando también la implicación en este proceso de reorganización de otras áreas que participan en la ejecución de las tareas.

#### **3.4.2.3.1.- Resultados de la tarea de FF para cada grupo de sujetos**

La tarea de FF mostró la activación esperada en el grupo de controles en concordancia con los estudios previos (Gaillard y cols., 2000; Gauthier y cols., 2009; Sanjuán y cols., 2010). La literatura previa sobre la tarea FF la relacionaba con dos componentes cognitivos básicos: el lenguaje y la memoria de trabajo. Así,

normalmente la tarea produce activaciones en el giro frontal inferior de claro predominio izquierdo por la implicación de tanto el componente semántico como fonológico del lenguaje, a la vez que se observa una activación que se extiende a áreas frontales mesiales (incluyendo el cíngulo anterior), medias y superiores y en los ganglios basales por su componente de búsqueda y secuenciación de la información. Los estudios previos también encuentran activaciones consistentes en esta tarea en el cerebelo derecho previamente vinculado a la planificación, la formación de estrategias y el aprendizaje de procedimientos (Leggio y cols., 2000) y en áreas temporoparietales relacionadas con el componente semántico de la tarea (Price y cols., 2000).

Los pacientes con ELTD mostraron un patrón de activación muy similar a los controles en ambas tareas, mientras que los pacientes con ELTI, de acuerdo con nuestras hipótesis, mostraron menor intensidad y extensión en áreas frontales izquierdas y mayor en las derechas. También destacaron la representación bilateral del cerebelo y la falta de activaciones temporales. Estos resultados se corroboraron en la comparación directa entre grupos que pasamos a comentar a continuación.

#### 3.4.2.3.2.- Reorganización de las funciones del lenguaje expresivo

De acuerdo con nuestras hipótesis, los pacientes con ELTI mostraron un aumento de las activaciones contralesionales y una disminución de la actividad ipsilesional. El análisis de los ILs muestra una distribución de los ILs similar en controles (100%) y pacientes con ELTD (92.3%) acompañado de una aumento de la organización atípica del lenguaje en los pacientes con ELTI (87.7%). La media de los ILs, a pesar de que no existían diferencias significativas entre ellos, seguían el patrón esperado, de modo que los pacientes con ELTD tenían la mayor media, seguidos de los controles y finalmente los pacientes con ELTI. La bibliografía previa ha mostrado patrones similares, y al igual que en nuestro caso, muchas de estas publicaciones tampoco han encontrado diferencias significativas entre los grupos (Brázdil y cols., 2005; Springer y cols., 1999; Szaflarski y cols., 2002). En

nuestro estudio, la falta de diferencias significativas puede deberse a diversos factores. Quizá los más evidentes son el pequeño tamaño de la muestra y, al igual que en otros estudios, las características de los propios pacientes. Ya en los primeros estudios de Springer y cols. (1999) se demostró que eran aquéllos con una edad de inicio de la epilepsia menor los que mostraban una mayor reorganización de las funciones del lenguaje. De hecho, cuando se incluía toda la muestra no existían diferencias significativas entre los grupos de pacientes. Sin embargo, cuando se separaban a los grupos según la edad de inicio de la epilepsia, eran aquéllos con una edad de inicio de la epilepsia anterior los que mostraban una mayor organización atípica del lenguaje (28% mostraban una distribución bilateral y 8% derecha), frente a aquéllos en los que se había producido una lesión cerebral o una primera crisis epiléptica después de los 5 años (4% bilateral y 4% derecha). Nuestros pacientes presentan una media de inicio de la epilepsia de 14,28 (10,62), de modo que sólo 3 pacientes con ELTI presenta una edad de inicio anterior a los 5 años. Así, la organización atípica del lenguaje en un 12.3% de los sujetos no es muy diferente al 8% encontrada en los pacientes de Springer y puede explicar la falta de diferencias significativas entre ellos.

A pesar de que la diferencia entre los ILs no sea significativa, el estudio de los vóxels activados mostró una interacción grupo por lateralidad, de modo que parece que los pacientes con ELTI activaban menos vóxels en el hemisferio izquierdo y más en el derecho que los controles y los pacientes con ELTD. Asimismo, la comparación entre grupos de los mapas de activación mostró una activación superior de los controles en el giro frontal inferior izquierdo (bajo un umbral menos conservador de  $p < 0.01$ ), y una mayor activación de los pacientes con ELTI en la ínsula derecha. La comparación con los pacientes con ELTD también muestra menor activación de aquéllos con ELTI en el giro frontal izquierdo.

Todos estos datos confirman nuestra hipótesis y confluyen hacia una misma conclusión. Se evidencia la existencia de un aumento de las activaciones contralesionales en los pacientes con ELTI y de la disminución de las activaciones ipsilesionales. Así se postula que en los pacientes con ELTI existe una

reorganización de las funciones del lenguaje expresivo con un aumento de la activación de las áreas frontales inferiores contralesionales, que unidas a la disminución en las áreas ipsilesionales dan cuenta de la alteración de las redes neuronales normales implicadas en el lenguaje y los procesos de reorganización que se desarrollan de forma secundaria a la patología.

En cuanto a los pacientes con ELTD, y aunque de manera más sutil, también encontramos una reorganización de las funciones. La comparación entre pacientes con ELTD y ELTI muestra una activación superior en los primeros en el giro frontal inferior izquierdo, diferencia no encontrada entre pacientes con ELTI y controles. Esta activación diferencial da cuenta de la reorganización atípica del lenguaje en los pacientes con ELTD debido un aumento de la activación contralesional.

Estudios previos han mostrado de un patrón similar en pacientes con ELTI. Así, se ha afirmado que existe una reorganización de las redes neuronales que sustentan el lenguaje en este tipo de pacientes, con un aumento de las activaciones contralesionales y una disminución de las activaciones ipsilesionales (Adcock y cols., 2003; Brázdil y cols., 2005; Carpenter y cols., 2001, Janszky y cols., 2006; Powell y cols., 2007, Rosenberger y cols., 2009). En cuanto a los pacientes con ELTD, el aumento de las activaciones contralesionales no ha sido informado de una forma consistente, de modo que normalmente no ha habido diferencias significativas en las activaciones encontradas entre los controles y los pacientes. Si bien cabe señalar, que en numerosas ocasiones, no se encontraban diferencias significativas entre pacientes con ELTI y controles, pero sí entre los grupos de pacientes (Thivard y cols., 2005), dando cuenta implícitamente de aumento de la activación de Broca en los pacientes con ELTD.

Estudios previos postulan la existencia de una red bilateral del lenguaje que bajo condiciones normales se va especializando y lateralizando a la izquierda con el crecimiento (Hertz-Pannier y cols., 2002). Se acepta que se produce una especialización del hemisferio dominante que como hemos visto en el 96% de los diestros será el izquierdo. No obstante, se puntualiza que ésta ocurre más como un continuo que como un fenómeno de todo o nada. Es decir, con la participación del

hemisferio derecho en condiciones normales. Así, el lenguaje se lateraliza con un fuerte predominio izquierdo, pero el hemisferio derecho también participa en esta red, aunque con una menor aportación y con funciones normalmente relacionadas con procesamiento de características paralingüísticas (Crinion y cols., 2003). En los pacientes con ELTI, el estado patológico produce una alteración de esta red, y se produce una reorganización a áreas contralesionales. Este efecto, como hemos visto es más probable cuando las lesiones se adquieren de forma temprana antes de la especialización hemisférica del lenguaje. En cuanto a los pacientes con ELTD y teniendo en cuenta la participación del hemisferio derecho en condiciones normales, este efecto podrá producirse también. El hemisferio patológico no podrá asumir sus funciones normales, y por lo tanto, no es de extrañar que se produzca un aumento de la señal contralesional al área de Broca como consecuencia de la enfermedad. Si bien es cierto, que el hemisferio dominante para el lenguaje es el izquierdo y, por lo tanto, esta reorganización en paciente con ELTD será mucho más sutil que en los pacientes con ELTI.

#### 3.4.2.3.3.-Correlaciones funcionales

Son diversos los datos que avalan que la activación contralesional a nivel frontal en ELTI es funcional a nivel cognitivo. En primer lugar, las correlaciones con los mapas de activación mostraron la existencia de una correlación positiva entre las variables neuropsicológicas y las activaciones en el giro frontal inferior y medio derecho (homólogo a Broca) en los pacientes con ELTI. Por otra parte, el estudio de los vóxels y los ILs, mostró una correlación positiva en la tarea de FF entre la FFO y los vóxels activados en la derecha, así como correlación inversa con los ILs. Por lo tanto, la reorganización de las funciones del lenguaje a áreas cotralesionales sería funcionalmente beneficiosa para los pacientes, ya que aquellos pacientes con mejores ejecuciones en la evaluación neuropsicológica de las funciones del lenguaje muestran un aumento de las activaciones en estas áreas.

Por otra parte, los pacientes con ELTD mostraron una tendencia a la correlación positiva entre los vóxels activados en la izquierda y la FFO. Dado que la

reorganización es menor en estos pacientes, no es de extrañar que las correlaciones sean menores. Pero sin embargo, se vuelve a confirmar que son las activaciones contralesionales las que correlacionan positivamente con las puntuaciones neuropsicológicas.

Los pocos estudios previos que existen al respecto parecen mostrar la misma tendencia. Thivard y cols. (2005) hallaron una mejor ejecución en la evaluación neuropsicológica (incluyendo FFO y FSE) en aquellos pacientes con ELTI con una organización atípica del lenguaje en contraposición a aquéllos con una organización normal. Dada la pequeña muestra de pacientes con ELTI(n=7), se recomendaba la replicación de los resultados. Wong y cols.(2009) mostraron, para sus 19 pacientes y mediante una tarea de GV, que existía una correlación positiva en los pacientes con ELTD entre las activaciones contralesionales y las puntuaciones obtenidas en los tests neuropsicológicos( test de denominación de Boston y Western Aphasia Battery). En este estudio, sin embargo, los pacientes con ELTI no mostraron correlaciones significativas.

Por lo tanto, nuestro estudio corrobora y mejora los resultados encontrados de forma previa. El aumento de las activaciones contralesionales tanto en pacientes con ELTI como aquéllos con ELTD es funcionalmente beneficioso para los pacientes.

#### 3.4.2.3.4.-Reorganización de otras áreas implicadas en la ejecución de las tareas de lenguaje

Más allá de nuestras regiones de interés, nuestros datos evidencian un patrón de reorganización de las funciones en otras áreas en los pacientes con ELT con respecto a los controles. Por ejemplo, encontramos un aumento de las activaciones del cíngulo anterior y del córtex prefrontal (bilateral en los pacientes con ELTD e ipsilesional en los pacientes con ELTI). Algunos estudios previos muestran la existencia de esta reorganización atípica en el cíngulo anterior y el córtex prefrontal dorsolateral en los pacientes con ELTI (Billingsley y cols., 2001; Brázdil y cols., 2003). Hasta donde sabemos, no existen estudios al

respecto que evidencien lo mismo en los pacientes con ELTD. Se hipotetiza que estas activaciones se relacionan con el aumento de las demandas atencionales en los pacientes en relación a los controles al resultar en mayor dificultad para los primeros (Billingsley y cols., 2001). Efectivamente, dichas activaciones se han observado en otros estudios en la ejecución de tareas similares, pero no se vinculan directamente con el lenguaje, sino más bien con las funciones ejecutivas y de control cognitivo (MacDonald y cols., 2000). En concreto, el cíngulo anterior se ha relacionado en la bibliografía previa con la monitorización de la ejecución y el córtex prefrontal dorsolateral con la implementación de ese control (Carter y Van Veen, 2007). El cíngulo anterior se ha visto implicado en la atención selectiva, la selección de respuestas, la monitorización de respuestas conflictivas, la detección de errores y la iniciación de acción (Fu y cols., 2002). Una vez detectado el conflicto por parte del cíngulo anterior, éste se encargaría de involucrar al córtex prefrontal para que lo resolviera. Así, se ha evidenciado que en la ejecución de tareas como la FF la activación del cíngulo anterior aumenta cuando se incrementa la dificultad en la misma (Fu y cols., 2002). Esta misma relación se ha encontrado entre áreas prefrontales dorsolaterales y tareas para evaluar funciones ejecutivas como la Torre de Londres (Baker y cols., 1996).

Asimismo encontramos un patrón diferencial en los ganglios basales de modo que los pacientes con ELTI mostraron una disminución de la activación del caudado ipsilesional en la comparación con los controles, mientras que los pacientes con ELTD mostraron un aumento de las activaciones en el caudado derecho en la comparación entre pacientes. Los ganglios basales han sido vinculados a las funciones atencionales en tareas de lenguaje en la literatura previa, en concreto en la supresión de respuestas competitivas (junto con el cíngulo) y la secuenciación temporal de las mismas (Price, 2010). Sin embargo, no se ha podido distinguir entre las funciones diferenciales según la lateralización del mismo. En referencia a los estudios previos en pacientes con ELT, pocos analizan la implicación diferencial de estas áreas en los pacientes de epilepsia. Así, el estudio de Köylü y cols. (2006) muestra un aumento de la implicación del putamen bilateral en los pacientes con ELTI en comparación a los controles. Brázdil y cols.

(2005) también estudiaron el patrón diferencial en los ganglios basales y hallaron un aumento de la actividad en el mismo, en concreto en el putamen izquierdo. Nuestros resultados en cuanto a los pacientes van en contra de lo encontrado de forma previa. Además, encontramos implicaciones diferentes según el tipo de pacientes. Este patrón diferencial de activación puede sugerir la mayor capacidad de los pacientes con ELTD para involucrar áreas ipsilesionales para compensar los déficits, mientras que los pacientes con ELTI, cuya red vinculada al lenguaje por ser el hemisferio dominante se encuentra más alterada, ven disminuida.

En cuanto al cerebelo, se muestra un aumento de la activación izquierda en los pacientes con ELTD y bilateral de predominio izquierdo en los pacientes con ELTI. Los últimos estudios reclaman una nueva perspectiva de las funciones del cerebelo, implicándolo estrechamente con las funciones del lenguaje (Murdoch y cols., 2009). Estudios previos implican al cerebelo en tarea de lenguaje como la Fluidez Fonética y semántica, y evidencian la alteración del lenguaje en los pacientes con lesiones cerebelares. Así, se postula que el cerebelo se relaciona bidireccionalmente con áreas prefrontales contralesionales (Broca y homólogo derecho) y que su función estaría relacionada con la planificación, la formación de estrategias y el aprendizaje de procedimientos (Leggio y cols., 2000).

Finalmente, los pacientes con ELTD mostraron un aumento de las activaciones del tálamo bilateral y áreas parietales izquierdas, y los pacientes con ELTI en áreas temporales mesiales y el precúneo izquierdo. Estudios previos han relacionado las lesiones en el tálamo con alteraciones del lenguaje (Johnson y Ojemann, 2000) sobre todo en lo relacionado con la memoria semántica evaluado mediante tareas de denominación. También es evidente la relación de las áreas temporoparietales izquierdas con la memoria semántica. Por lo tanto un aumento de la señal en estas áreas también podría indicar el aumento del reclutamiento de estas funciones de forma compensatoria.

En cuanto a las activaciones superiores en pacientes con ELTI en las áreas del precúneo y cíngulo posterior, no ha sido la primera vez que se evidencian. Brázdil y cols. (2003) lo encontraron en su muestra de pacientes con ELTI. Köylü y

cols. (2006) reportaron un aumento de la señal en estas áreas en ambos tipos de pacientes. Poco caso se ha realizado en la literatura previa a estas activaciones. En nuestra opinión se relacionan con los llamados estados de reposo y su alteración en los pacientes con ELT. Los últimos estudios evidencian la existencia de una alteración de la llamada “red por defecto” en los pacientes con ELT en comparación a otros pacientes con epilepsias extratemporales, con especial énfasis precisamente en el precúneo así como el cíngulo posterior (Laufs y cols., 2007). Las implicaciones que esta alteración sobre las funciones es aún desconocida, futuros estudios serán necesarios para averiguar la importancia de estos estados de reposo en la ELT. Finalmente, las activaciones en áreas temporales mesiales izquierdas se han relacionado con tareas de denominación, y por lo tanto, con la memoria semántica.

En conclusión, podemos afirmar que existe una reorganización de las funciones del lenguaje expresivo en los pacientes con ELT. Aquéllos con ELTI muestran tanto un aumento de las activaciones contralesionales, como una disminución de la activación ipsilesional, mientras que aquéllos con ELTD muestran un aumento de la activación contralesional. Además nuestro estudio evidencia que el aumento de la actividad contralesional resulta funcionalmente beneficiosa ya que correlaciona positivamente con la mejor ejecución en las pruebas neuropsicológicas.



### **3.4.3.- ESTUDIO 2B.-Reorganización de las funciones del lenguaje receptivo en pacientes con ELT**

#### **3.4.3.1.-Metodología**

##### **3.4.3.1.1.-Participantes**

Un total de 44 participantes fueron incluidos en el estudio de las funciones receptoras del lenguaje (17 sujetos control, 15 pacientes con ELTI y 12 pacientes con ELTD). Los datos de uno de los controles se perdieron por factores técnicos. Uno de los pacientes con ELTI y otro con ELTD no fueron capaces de completar la tarea por evidentes dificultades en la ejecución de la misma (tasa de error de respuesta superior a 50%). La muestra final no mostraba diferencias significativas entre los distintos grupos en cuanto a edad, sexo, nivel de escolaridad, CI, puntuación obtenida en los Cubos, edad de inicio y duración de la epilepsia ( $p>0.05$ ). Sin embargo, se encontraron diferencias significativas en las puntuaciones obtenidas en el vocabulario ( $F(2, 41)=7.96, p<0.001$ ), mostrando los pacientes con ELTI una ejecución menor que aquéllos con ELTD.

##### **3.4.3.1.2.-Evaluación neuropsicológica**

De la extensa batería aplicada en la evaluación neuropsicológica, el test de fluidez semántica (abreviado FSE, con animales y frutas, Ardila y cols., 2006) y el test de denominación de Boston (abreviado BNT, Kaplan y cols., 1983) fueron seleccionados para el análisis de correlación. El número total de ítems producidos en la fluidez semántica fue seleccionado para las correlaciones.

### 3.4.3.1.3.-Evaluación funcional

La función del lenguaje receptivo fue evaluada mediante la tarea de Verificación de Oraciones (abreviado VO, Sanjuán y cols., en prensa), tal y como ha sido descrita en el Estudio 1.

### 3.4.3.1.4.-Análisis de datos funcionales

La ROI temporoparietal, que posteriormente también se utilizaría para el cálculo individual de los ILs, se definió de acuerdo con los criterios utilizados en la bibliografía previa (Rutten y cols., 2002b) tal y como se indicó en el Estudio 1. Asimismo, se realizó una ROI para el análisis de las correlaciones de los mapas de activación con las variables neuropsicológicas en áreas frontales (ROI frontal descrita en el Estudio 1), el caudado, el cíngulo anterior y el polo temporal (BA 38, dilata 1 mm).

## **3.4.3.2.-Resultados**

### 3.4.3.2.1.-Resultados conductuales

Los resultados de la evaluación neuropsicológica realizada a los pacientes a nivel prequirúrgico se muestran en la Tabla 15. El estudio estadístico evidenció que no existían diferencias significativas en las puntuaciones obtenidas en los test FSE y BNT entre los grupos de pacientes. Los resultados obtenidos de la ejecución en la tarea de VO se muestran en la Tabla 16. La comparación entre grupos no mostró diferencias significativas entre ellos.

*Tabla 15.- Resultados de la evaluación neuropsicológica para evaluar el lenguaje en los pacientes con ELTI y ELTD para la muestra de pacientes finalmente incluida en el estudio de la VO (ns= no significativa).*

	<i>ELTI(n=15)</i>	<i>ELTD(n=12)</i>	<i>Diferencias</i>
<i>BNT</i>	<i>49.80(12.80)</i>	<i>53.25(9.27)</i>	<i>ns</i>
<i>FSE</i>	<i>19.53(8.59)</i>	<i>25.00(11.14)</i>	<i>ns</i>

Tabla 16.- Porcentaje de acierto de los tres grupos de sujetos en la ejecución de la tarea de VO (*ns= no significativa*).

	<i>Controles</i>	<i>ELTI</i>	<i>ELTD</i>	<i>Diferencias</i>
Porcentaje aciertos	97.09(5.01)	88.35(16.07)	88.42(17.23)	<i>ns</i>

#### 3.4.3.2.2.-Mapas de activación grupal

Los resultados de los tres grupos se pueden ver en la Tabla 17 y Figura 24. En el grupo control (con una extensión de clúster mínima de 131 para una corrección a nivel de clúster de  $p= 0.049$ ) se encontraron las activaciones vinculadas al lenguaje receptivo en el giro temporal medio y superior, así como en los giros angulares y supramarginales izquierdos y en el lóbulo parietal inferior (BAs 7, 19, 21, 22, 39 y 40). También, encontramos activaciones consistentes en el giro frontal inferior, medio y superior izquierdas (BAs 6, 9, 44, 45, 46 y 47), así como en el cíngulo anterior izquierdo y frontal medial y superior (BAs 6, 8, 9 y 32). En el hemisferio derecho, cabe señalar la activación en el giro frontal inferior y medio (BA 47), así como en el cerebelo y el precúneo (BAs 7, 18 y 19).

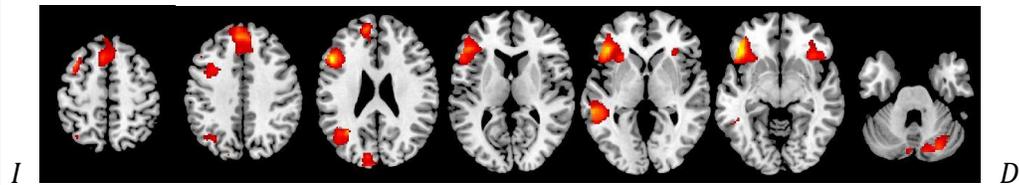
Los pacientes con ELTI mostraron un patrón similar a los controles aunque con menor extensión e intensidad en áreas frontales, y mayor extensión en el parietal izquierdo (extensión de clúster mínima de 104 para una corrección a nivel de clúster de  $p= 0.049$ ). Finalmente, los resultados de los pacientes con ELTD (extensión de clúster mínima de 131 para una corrección a nivel de clúster de  $p= 0.049$ ) mostraron un patrón de activación similar a los controles aunque es remarcable la activación más discreta en áreas frontales, pero sobre todo la ausencia de activación en áreas frontales derechas. También cabe destacar que las áreas temporales izquierdas posteriores desaparecen y encontramos un nuevo foco de activación en áreas temporales medias más anteriores.

Tabla 17.- Activaciones cerebrales de las distintas muestras de sujetos durante la tarea de VO obtenidas mediante una t de una muestra bajo un umbral  $p < 0.001$ , corregido a nivel de clúster  $p < 0.05$  (I=izquierda, D=derecha).

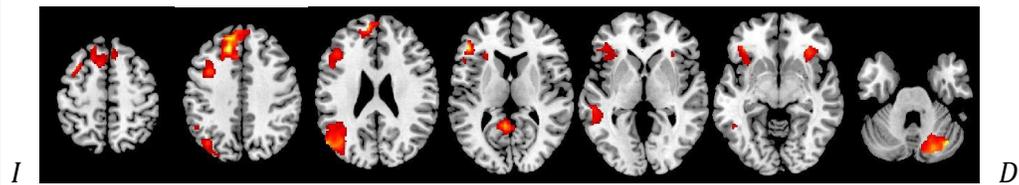
X Y Z	Región de activación	BA	Puntuación Z	Clúster
<b>Grupo Control</b>				
-44 25 -5	Giro Frontal Inferior I	44, 45, 46, 47	5,56	3101
-50 23 25	Giro Frontal Superior y Medio I	6, 9, 46,	5,53	
-36 -57 30	Giro Temporal Superior y Medio I Giro Angular y Supramarginal I	39, 40	5,45	676
-38 -66 49	Lóbulo Parietal Superior e Inferior I	7, 19	4,26	
-32 -62 36	Precúneo I	39, 19	4,03	
-6 45 40	Giro Frontal Medial I, D Giro Cingulado I	6, 8, 9, 32	5,33	1966
-6 22 56	Giro Frontal Superior I, D, C	6, 9	4,78	
-57 -37 2	Giro Temporal Superior y Medio I	21, 22	5,00	398
-10 -92 27	Cúneo I Precúneo I	7, 18, 19	4,76	363
40 23 -10	Giro Frontal Medio e Inferior D	47	4,54	336
30 -71 -23	Cerebelo I, D		4,48	484
<b>Pacientes con ELTI</b>				
-16 33 35	Giro Frontal Medial I Giro Cingulado I	8, 9, 32	5,82	2338
-10 18 54	Giro Frontal Superior y Medio I, D, C	6, 9, 10	5,23	
-46 32 9	Giro Frontal Medio e Inferior I	9, 44, 45, 46	5,36	1101
-38 29 -8	Giro Frontal Inferior I Ínsula I	13, 44, 45, 47	4,39	
-53 -67 27	Giro Temporal Superior y Medio I	39, 40	4,90	1425
-40 -67 25	Giro Angular y Supramarginal I Lóbulo Parietal Inferior I	7, 39, 40	4,71	
-38 -68 42	Precúneo I	7, 19	4,26	
-6 -50 14	Cingulado Posterior I, D, C	23, 29, 30	4,77	395
32 31 -7	Giro Frontal Medio e Inferior D Ínsula D	13, 47	4,28	177
-51 -35 4	Giro Temporal Medio	22	3,97	182
-53 -45 1	Giro Temporal Superior y Medio I	21, 22	3,69	
34 -69 -15	Cerebelo D		3,96	218
<b>Pacientes con ELTD</b>				
-44 -53 25	Giro Temporal Superior y Medio I	22, 39	4,75	508
-44 -74 33	Giro Angular y Supramarginal I Precúneo I	39, 19	3,66	
4 28 52	Giro Frontal Superior I, D, C Giro Frontal Medio I	6, 8, 9	4,75	1627
-14 35 41	Giro Frontal Medial I, D Giro Cingulado I, D	6, 8, 9, 32	4,59	
-50 22 10	Giro Frontal Medio e Inferior I	45, 46	4,56	1429
-42 19 -8	Giro Frontal Inferior I Ínsula I	13, 44, 45, 46, 47	4,38	
-51 -6 -11	Giro Temporal Superior y Medio I	21, 22, 38	4,54	150
34 -69 -15	Cerebelo D	*	4,27	529
-40 10 42	Giro Frontal Medio I	6, 8, 9	3,96	221

Figura 24.- Mapas cerebrales mostrando las activaciones obtenidas en la tarea de VO para cada uno de los grupos de sujetos obtenidos mediante una *t* de una muestra. Los resultados se muestran a través de una serie de cortes axiales, bajo un umbral  $p < 0.001$ , corregido a nivel de clúster  $p < 0.05$  (I= izquierdo, D= derecho).

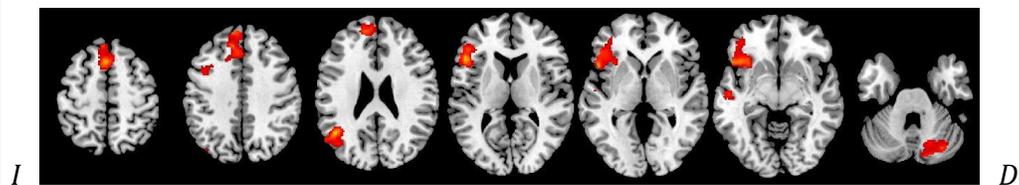
*CONTROLES*



*PACIENTES CON ELTI*



*PACIENTES CON ELTD*



### 3.4.32.3.-Comparaciones entre grupos

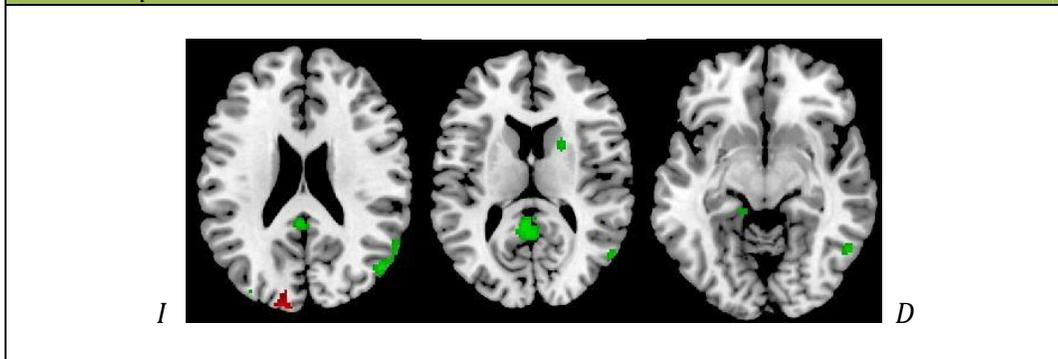
Las comparaciones entre los distintos grupos se realizaron mediante una ANOVA de un factor. Las comparaciones de los controles con los pacientes con ELTI (ver Tabla 18 y Figura 25) sólo mostraron que los primeros tenían una mayor activación en el cúneo (BAs 18 y 19). En el contraste inverso (pacientes con ELTI > controles), los pacientes mostraron mayor activación en el giro angular y temporal medio izquierdo (BA 39, extensión de clúster 87), así como en el temporal superior y medio y angular y supramarginal derecho (BAs 39 y 40, extensión de clúster 141). También encontramos mayor activación en el giro temporal inferior y medio derecho (BAs 19 y 37), así como en el giro parahippocampal izquierdo (BAs 30 y 35). Se encontraron activaciones mayores en el cíngulo, el cíngulo posterior

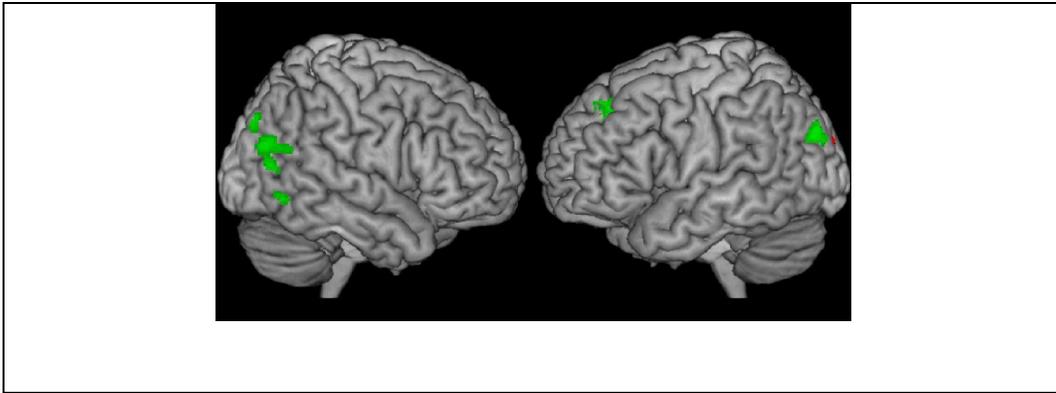
así como en el precúneo (BAs 23, 29, 30 y 31), y en el giro frontal medial, superior y medio izquierdo (BA 9) y putamen derecho.

Tabla 18.- Activaciones cerebrales mostrando las diferencias entre los controles y los pacientes con ELTI en la tarea de VO obtenidas mediante una ANOVA de un factor ( $p < 0,005$ ,  $k=15$ ) (I=izquierda, D=derecha).

X Y Z	Región de activación	BA	Puntuación Z	Clúster
<b>Controles &gt; pacientes con ELTI</b>				
-14 -90 27	Cúneo I	18, 19	3,61	63
<b>Pacientes con ELTI &gt; controles</b>				
-2 -43 32	Giro Cingulado I, D, C	23, 31	3,85	558
-4 -44 15	Cingulado Posterior I, D, C Precúneo I, D, C	29, 30, 31	3,50	
-40 -76 30	Giro Angular I Giro Temporal Medio I	39	3,51	87
-34 -82 26	Giro Occipital Superior I Precúneo I	19	3,07	
-20 37 33	Giro Frontal Superior y Medio I	9	3,47	204
-12 41 38	Giro Frontal Medial I	8	3,35	
50 -67 25	Giro Temporal Medio D	39	3,36	141
57 -57 23	Giro Temporal Superior D Giro Supramarginal D	39, 40	2,98	
38 -76 37	Precúneo D Giro Angular D	19, 39	3,23	27
53 -58 -4	Giro Occipital Medio D Giro Temporal Medio e Inferior D	19, 37	3,21	26
22 8 11	Putamen D	Putamen	2,97	29
-14 -35 -8	Giro Parahipocampal I Culmen I	30, 35	2,89	24

Figura 25-Mapas cerebrales mostrando el resultado de las comparaciones entre los controles y los pacientes con ELTI en la tarea de VO obtenidos mediante una ANOVA de un factor. Los resultados se muestran bajo un umbral  $p < 0,005$ ,  $k=15$ . En el contraste controles > pacientes con ELTI (rojo) podemos observar la activación en el cuneus. En el contraste pacientes con ELTI > controles podemos observar las activaciones en el putamen derecho y al giro parahipocampal izquierdo, así como en áreas temporoparietales bilaterales, con mayor extensión en la derecha, y frontales superiores y mediales izquierdas.



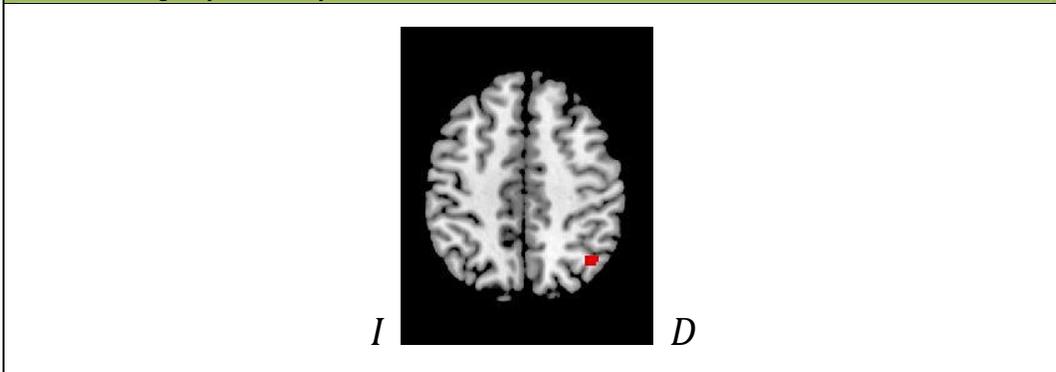


En la comparación de las activaciones entre los controles y los pacientes con ELTD (ver Tabla 19 y Figura 26), los sujetos control mostraron mayor activación que los pacientes en el giro parietal superior e inferior derecho (BAs 7 y 40), y el cuneo izquierdo (BA 18). En el contraste inverso (pacientes con ELTD > Controles), no se encontraron diferencias significativas.

Tabla 19.- Activaciones cerebrales mostrando las diferencias entre los controles y los pacientes con ELTD en la tarea de VO obtenidas mediante una ANOVA de un factor ( $p < 0,005$ ,  $k=15$ ) (I=izquierda, D=derecha).

X Y Z	Región de activación	BA	Puntuación Z	Clúster
<b>Controles &gt; pacientes con ELTD</b>				
42 -58 49	Lóbulo Parietal Superior e Inferior D	7, 40	3,23	22
-12 -82 24	Cúneo I	18	3,06	17
<b>Pacientes con ELTD &gt; controles</b>				
No hay diferencias significativas				

Figura 26.- Mapas cerebrales mostrando las activaciones más consistentes en los controles que en los pacientes con ELTD en la tarea de VO obtenidas mediante una ANOVA de un factor. Los resultados se muestran bajo un umbral  $p < 0,005$ ,  $k=15$ . En el corte axial podemos observar la activación en giro parietal superior derecho.

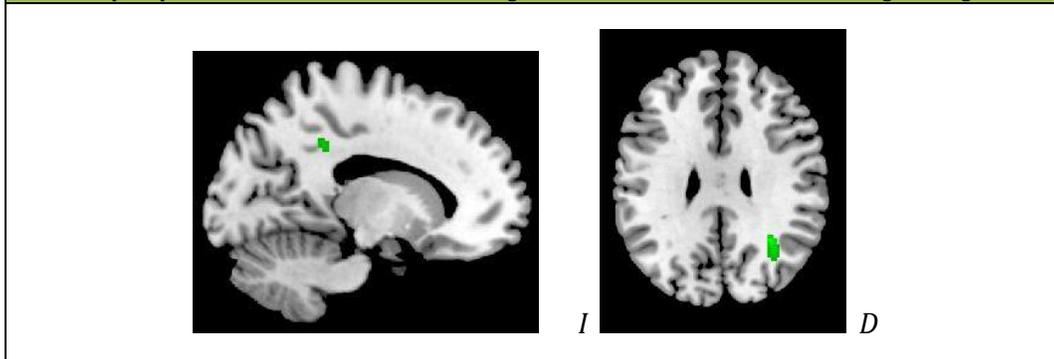


En la comparación entre pacientes, aquéllos con ELTD no mostraron activaciones significativamente superiores a los pacientes con ELTI. Sin embargo en el contraste contrario (pacientes con ELTI>pacientes con ELTD, ver Tabla 20 y Figura 27), los primeros mostraron activaciones superiores en áreas temporales superiores y mediales derechas, así como en el giro angular derecho (BA 39). También encontramos activaciones superiores en el giro cingulado (BA 31).

Tabla 20- Activaciones cerebrales mostrando las diferencias entre los pacientes con ELTI y ELTD en la tarea de VO obtenidas mediante una ANOVA de un factor ( $p<0.005$ ,  $k=15$ ) (I=izquierda, D=derecha).

X Y Z	Región de activación	BA	Puntuación Z	Clúster
<b>Pacientes con ELTI&gt;pacientes con ELTD</b>				
32 -5 32,0	Giro Temporal Superior D Giro Angular D	39	106	3,56
38 -65 25,0	Giro Temporal Medio D	39		2,83
-16 -37 37,0	Giro Cingulado I	31	25	2,90
<b>Pacientes con ELTD&gt;pacientes con ELTI</b>				
No se encontraron diferencias significativas				

Figura 27.-Mapas cerebrales mostrando las activaciones más consistentes en los pacientes con ELTI que aquéllos con ELTD en la tarea de VO obtenidos mediante una ANOVA de un factor. Los resultados se muestran bajo un umbral  $p<0.005$ ,  $k=15$ . En el corte axial observamos las activaciones en el temporoparietales derechos, en el corte sagital observamos la activación en el giro cingulado.



En conclusión, los pacientes con ELTI mostraron una reorganización de las funciones del lenguaje receptivo en áreas temporoparietales a nivel intrahemisférico, pero sobre todo, interhemisférico que se extendía hasta áreas temporales inferiores. Asimismo, los pacientes con ELTD muestran una disminución de las activaciones ipsilesionales, aunque en menor medida que los pacientes con ELTI. Los pacientes con ELTI también mostraron activaciones

diferenciales a los controles en el giro parahipocampal izquierdo, así como en el córtex prefrontal dorsolateral izquierdo y el putamen derecho. Finalmente, también se observó una activación superior en el cíngulo posterior y precúneo.

#### 3.4.3.2.4.- Correlaciones funcionales

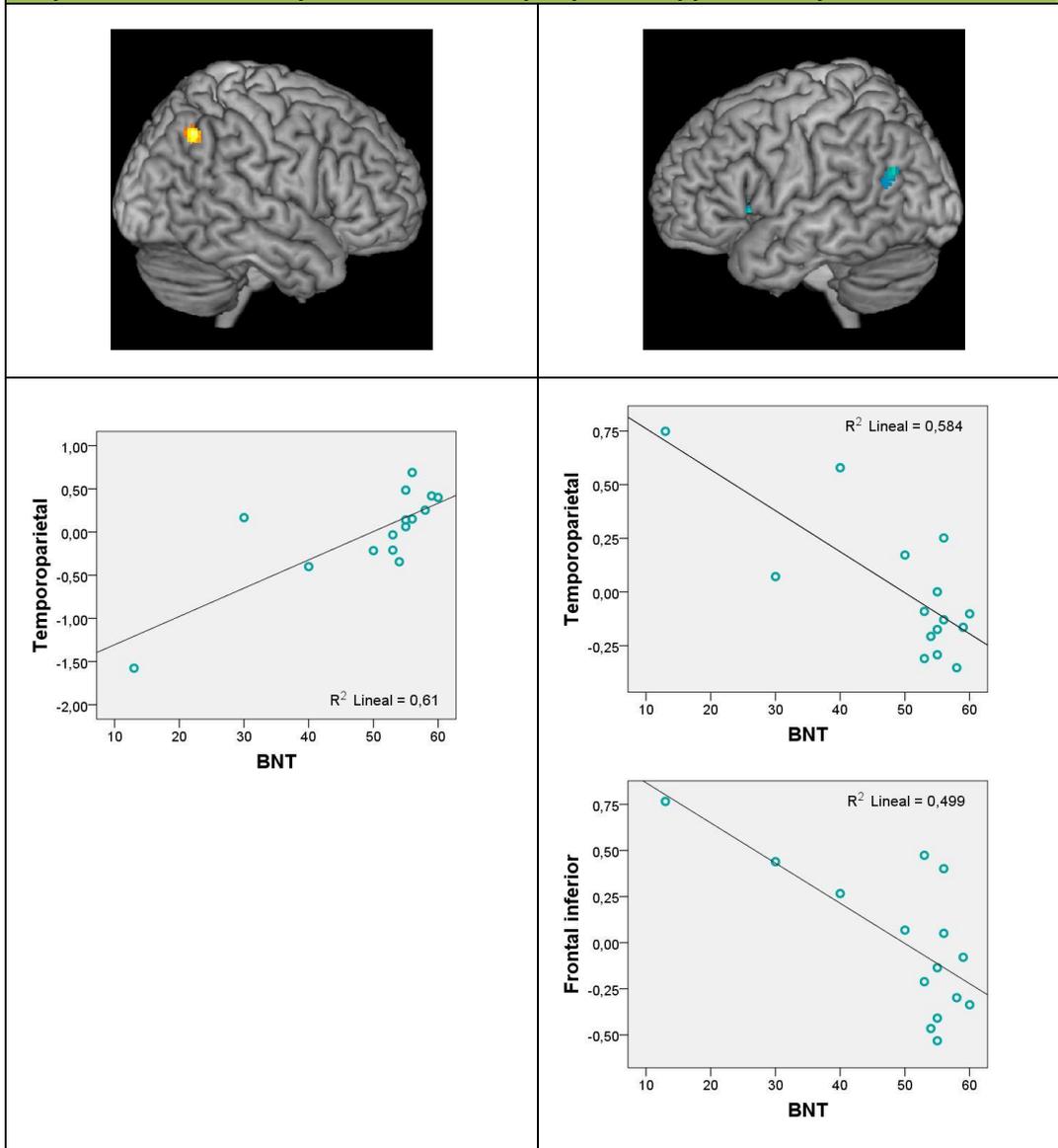
##### 3.4.3.2.4.- Correlaciones funcionales con las puntuaciones del lenguaje

A continuación, se realizó el estudio de las correlaciones entre las variables neuropsicológicas y las activaciones funcionales para la tarea de VO en las distintas ROIs especificadas (para todo el cerebro ver el Anexo II). Los resultados de la correlación con el BNT (ver Tabla 21 y Figuras 28) en los pacientes con ELTI muestran una correlación positiva con el giro parietal inferior angular (BA 40). Las correlaciones negativas mostraron activaciones localizadas en el giro temporal izquierdo (BA 39), así como el giro inferior izquierdo e ínsula (BAs 45y 13). No se encontraron correlaciones significativas en las ROIs en los pacientes con ELTD.

Tabla 21.- Activaciones cerebrales en la que los pacientes con ELTI muestran una correlación entre las activaciones de la VO y las puntuaciones obtenidas en el BNT ( $p < 0,005$ ,  $k=20$ ) (I=izquierda, D=derecha).

X Y Z	Región de activación	BA	Puntuación Z	Clúster
<b>Correlaciones positivas</b>				
<b>ROI temporoparietal</b>				
42 -56 45	Lóbulo parietal inferior D Giro angular D	40	3,44	106
<b>Correlaciones negativas</b>				
<b>ROI temporoparietal</b>				
-55 -63 27	Giro temporal superior I	39	3,32	40
<b>ROI frontal</b>				
-44 16 1	Giro frontal inferior I	45	3,28	55
-30 22 4	Ínsula I	13	3,02	

*Figura 28.-Mapas cerebrales mostrando las correlaciones entre las activaciones de la tarea de VO y las puntuaciones obtenidas en la BNT. Los resultados se muestran bajo un umbral  $p < 0.005$ ,  $k = 20$ . Correlaciones positivas (colores cálidos): En el volumétrico podemos observar las activaciones temporoparietales derechas. La gráfica muestra la correlación positiva entre las puntuaciones de la BNT y las activaciones temporoparietales derechas. Correlaciones negativas (colores fríos): en la imagen volumétrica observamos las activaciones temporales izquierdas y frontal inferior izquierda. La gráfica muestra la correlación negativa entre las puntuaciones de la BNT y las activaciones temporoparietales y frontales izquierdas*



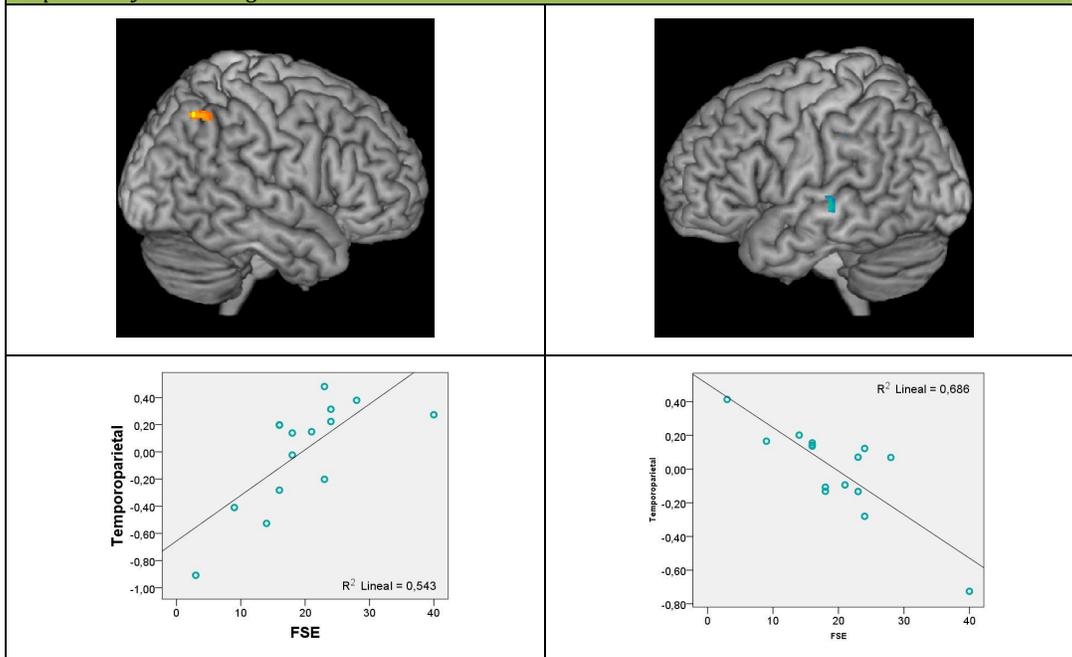
Finalmente, se estudió la correlación de la VO con la FSE (ver Tabla 22 y Figura 29). En los pacientes con ELTI, se evidenció que existía una correlación positiva con el lóbulo parietal inferior y giro angular derecho (BAs 39y 7). En cuanto a las correlaciones negativas, encontramos correlaciones con el giro

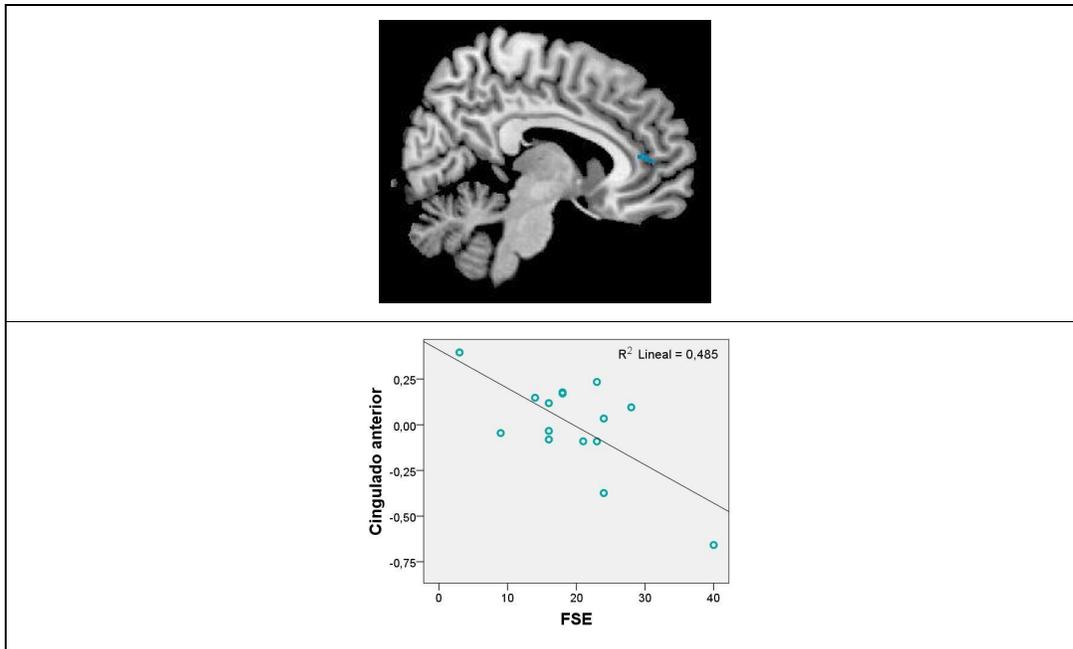
cingulado anterior (BAs 32 y 24), así como parietales inferiores y temporales izquierdas (BAs 40 y 21). No se encontraron correlaciones significativas en las ROIs en aquéllos con ELTD.

Tabla 22.- Activaciones cerebrales en la que los pacientes con ELTI muestran una correlación entre las activaciones de la VO y las puntuaciones obtenidas en el FSE ( $p < 0,005$ ,  $k=20$ ) (I=izquierda, D=derecha).

X Y Z	Región de activación	BA	Puntuación Z	Clúster
<b>Correlaciones positivas</b>				
<b>ROI temporoparietal</b>				
40 -58 49	Lóbulo parietal inferior D Giro angular D	7, 40	3,13	38
<b>Correlaciones negativas</b>				
<b>ROI temporoparietal</b>				
-38 -33 44	Lóbulo parietal inferior I	40	2,59	85
-61 -23 -1	Giro temporal superior I	21	3,13	21
<b>Cingulado anterior</b>				
6 41 7	Cingulado anterior	24 y 32	2,89	22

Figura 29.- Mapas cerebrales mostrando las correlaciones entre las activaciones de la tarea de VO y las puntuaciones obtenidas en la FSE. Los resultados se muestran bajo un umbral  $p < 0,005$ ,  $k=20$ . Correlaciones positivas (colores cálidos): en la imagen volumétrica podemos observar las activaciones en áreas parietales derechas. La gráfica muestra la correlación positiva entre las puntuaciones (FSE) y las activaciones temporoparietales derechas. Correlaciones negativas (colores fríos): en la imagen volumétrica podemos observar la activación del temporal izquierdo. El corte sagital muestra la correlación en el cingulado anterior. Las gráficas muestran la correlación positiva entre las puntuaciones (FSE) y las activaciones temporales izquierdas y con el cingulado.





En resumen, el estudio de las correlaciones entre los mapas de activación y las variables neuropsicológicas muestra que la reorganización de las funciones a áreas contralesionales temporoparietales en los pacientes con ELTI es funcionalmente beneficiosa, dado que correlaciona con una mejor ejecución en la evaluación neuropsicológica tanto para el BNT como para la FSE. Además, las correlaciones negativas mostraron activaciones en áreas temporoparietales izquierdas para ambas variables. Asimismo, mostraron relación con el giro cingulado anterior para la FSE y el frontal inferior para la BNT. No se encontraron correlaciones significativas en las ROIs en los pacientes con ELTD.

#### 3.4.32.5.-Índices de lateralización

Los resultados obtenidos para cada una de los índices obtenidos y los grupos se muestran en Tabla 23 y Figura 30. Todos los controles menos uno (94.1%) mostraron predominio izquierdo. Entre los pacientes con ELTI, 12 mostraron una distribución de predominio izquierdo (86.7%), 1 era bilateral y 1 de predominio derecho. En cuanto a los pacientes con ELTD mostraron predominio izquierdo para todos los sujetos (100%). Cabe señalar que uno de los

pacientes con ELTD se eliminó dado que no se obtenía ningún vóxel significativo bajo el umbral especificado a pesar de no mostrar una ejecución tan deficiente en la misma (89% de acierto).

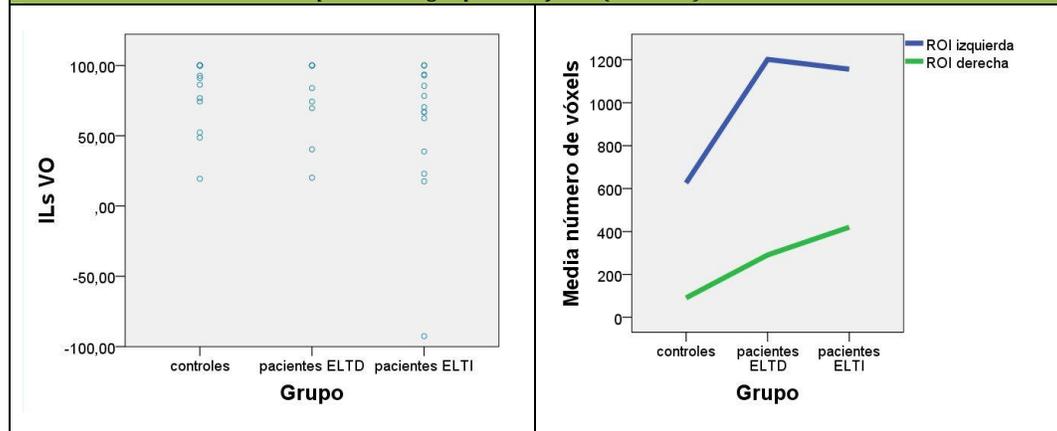
De acuerdo con nuestras hipótesis, el análisis de la ANOVA de un factor con contrastes a priori mostró que los pacientes con ELTI mostraban ILs inferiores que los controles ( $t_{(40)} = 1.93$ ,  $p = 0.03$ ) y una tendencia a la diferencia entre pacientes con ELTI y aquéllos con ELTD ( $t_{(40)} = 1.44$ ,  $p = 0.08$ ).

El estudio de los vóxeles activados en ambos hemisferio por la tarea mostró diferencias significativas en los vóxeles activados en la izquierda y la derecha ( $F(1, 40) = 78.79$ ,  $p < 0.001$ ), y una tendencia a la diferencia entre los grupos ( $F(2, 40) = 2.26$ ,  $p = 0.117$ ). Los análisis posteriores mostraron que la diferencia entre grupos se debía a una tendencia a la diferencia entre controles y pacientes con ELTI ( $F(1, 40) = 4.029$ ,  $p = 0.059$ ) de manera que los controles mostraban un número de vóxeles activados menor que el resto de grupos.

Tabla 23.- Media y desviación típica de los ILs y número de vóxeles activados por hemisferio en las ROIs temporales para la tarea de VO bajo un umbral de significación de  $p < 0.001$  sin corregir ( $ns =$  no significativas).

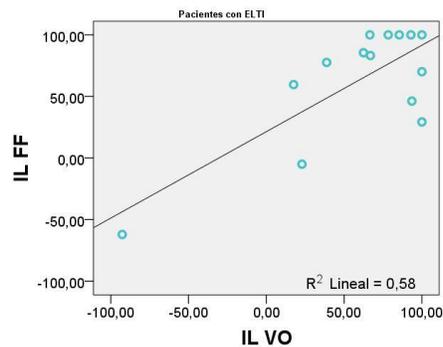
VO	Controles	ELTI	ELTD	Diferencias
Vóxeles izquierda	625.88(384.29)	1156.20(1020.326)	1202.09(946.74)	ns
Vóxeles derecha	90.76(218.33)	420.07(723.97)	290.91(517.67)	ns
ILs	84.79(23.71)	60.20(50.08)	80.74(27.76)	ns

Figura 30: Representación gráfica de los ILs de cada sujeto (izquierda) y la media del número de vóxeles activados en las ROIs para cada grupo de sujetos (derecha) en la tarea VO



La comparación con los ILs de las tareas de lenguaje expresivo y receptivo mostró que no existían diferencias significativas en las puntuaciones obtenidas en las diferentes tareas en ningún grupo. El estudio de las correlaciones, mostró que únicamente aquellos pacientes con ELTI mostraban una correlación significativa. ( $r_{(14)} = .76$   $p < 0.01$ ). Esta correlación se debe básicamente a que aquel paciente con una dominancia derecha del lenguaje en la tarea de FF, también mostraba esta distribución atípica en la VO (ver Figura 31).

Figura .31.- Correlación entre los ILs obtenidos en las tareas de FF y VO en los pacientes con ELTI.



Por lo tanto, se evidenció una reorganización de las funciones en los pacientes con ELTI, mostrando unos ILs inferiores a los controles. Además, los controles mostraron una activación en ambos hemisferios inferior a los pacientes con ELTI. Cabe señalar que no existieron diferencias significativas entre los ILs obtenidos en las tareas de lenguaje receptivo y expresivo en ningún grupo, y que de hecho fueron los pacientes con ELTI los que mostraron una correlación positiva entre ambas.

#### 3.4.3.2.6.- Correlaciones con las variables neuropsicológicas

No se encontraron correlaciones significativas entre las variables neuropsicológicas y los ILs y el número de vóxeles activados en ningún grupo de pacientes (ver Tabla 24).

Tabla 24.- Estudio de las correlaciones entre las variables neuropsicológicas y los índices obtenidos a partir de la tarea de FF en ambos grupos de pacientes

<b>ELTI</b>	<b>BNT</b>	<b>FSE</b>
Vóxels izquierda	-0.11	-0.08
Vóxels derecha	0.13	0.13
ILs	-0.21	-0.08
<b>ELTD</b>	<b>BNT</b>	<b>FSE</b>
Vóxels izquierda	0.027	-0.12
Vóxels derecha	0.16	-0.08
ILs	-0.21	-0.027

\* Correlación significativa al nivel  $p < 0.05$

\*\* Correlación significativa al nivel  $p < 0.001$

### **3.4.3.3.-Discusión**

Nuestros resultados mostraron la existencia de una reorganización de las funciones del lenguaje receptivo en los pacientes con ELTI. Así, se obtuvo un aumento de las activaciones temporoparietales bilaterales aunque con un mayor predominio derecho con respecto a los controles y únicamente derechas con respecto a los pacientes con ELTD. Estos pacientes están sujetos a procesos de reorganización intrahemisférica, aunque sobre todo, y de acuerdo con nuestras hipótesis, interhemisférica. En cambio los pacientes con ELTD, muestran una disminución de las activaciones temporoparietales derechas con respecto a los controles, por lo que también están sujetos a cierta reorganización. Además, en los pacientes con ELTI la reorganización es funcional, de modo que son las activaciones contralesionales las que correlacionan positivamente con la ejecución en la evaluación neuropsicológica y las ipsilesionales con peores ejecuciones. En cambio, la reorganización en los pacientes con ELTD no muestra relación alguna con las variables neuropsicológicas. A continuación pasaremos a describir más detalladamente los resultados obtenidos.

#### **3.4.3.3.1.-Redes neuronales implicadas en la tarea de VO**

En el grupo control se encontraron las activaciones esperadas vinculadas al lenguaje receptivo de predominio izquierdo tanto en áreas frontales como temporoparietales (Price y cols., 2000; Sanjuán y cols., en prensa). Las áreas

temporales incluían la unión temporoparietal en el giro temporal posterior medio y superior, así como en el giro angular y supramarginal izquierdos. Estas activaciones se extendían hasta áreas temporales inferiores y todas ellas se relacionan con la recuperación de los significados de las palabras y, consecuentemente, con la memoria semántica. En cuanto a las áreas frontales, encontramos activaciones consistentes en el giro frontal inferior, medio bilateral, así como el superior, medial y el cíngulo izquierdo. Las activaciones frontales se relacionan con el componente de lenguaje expresivo, así como con el procesamiento de la sintaxis. Finalmente también encontramos una activación consistente en el cerebelo bilateral (predominio derecho) vinculado probablemente a la planificación y la formación de estrategias de respuesta. Cabe señalar, que sin embargo no se obtuvieron activaciones significativas en el polo temporal, como observamos en la tarea evaluada del Estudio 1. Dicha falta de activación puede deberse a los artefactos de susceptibilidad que sufren las áreas temporales anteriores, que son más evidentes si cabe en escáners de mayor campo (el Estudio 1 se realizó en una máquina de 1.5T, sin embargo este estudio se realizó en un escáner de 3T).

Los pacientes con ELTI mostraron un patrón similar a los controles aunque con menor extensión e intensidad en áreas frontales, y mayor extensión en el parietal izquierdo. Se observa pues la primera evidencia de reorganización intrahemisférica en estos pacientes Finalmente, los pacientes con ELTD mostraron una disminución generalizada de las activaciones frontales, especialmente en el hemisferio derecho, que da cuenta de la interrupción de la función en el hemisferio ipsilesional.

#### 3.4.3.3.2.-Reorganización de las funciones receptoras del lenguaje.

Los resultados mostraron una reorganización interhemisférica, y en menor medida intrahemisférica de las funciones del lenguaje receptoras en áreas temporoparietales. En cuanto a la activación contralesional, y de acuerdo a nuestras hipótesis previas, los pacientes con ELTI obtuvieron una mayor

activación que los controles y los pacientes con ELTD en áreas temporoparietales derechas que se extendían hasta áreas temporales inferiores. Esta reorganización interhemisférica se confirmó además en el análisis de los ILs, en los que los pacientes con ELTI mostraban una tendencia a presentar puntuaciones inferiores que los controles. En cuanto a la reorganización intrahemisférica, los pacientes con ELTI mostraron mayores activaciones en áreas temporoparietales que los controles en los mapas de activación. Por otra parte, los pacientes con ELTD mostraron activaciones inferiores en áreas básicamente parietales en el hemisferio derecho que los controles.

En conclusión, existe una reorganización de las funciones del lenguaje receptivo, especialmente en los sujetos con ELTI. Dichos pacientes muestran un aumento de las activaciones ipsilesionales, pero de forma más contundente en áreas contralesionales. En cuanto a los pacientes con ELTD, muestran una disminución de las activaciones ipsilesionales. Existen pocos estudios que estudien la reorganización del lenguaje receptivo en la bibliografía previa. El estudio de Rosenberg y cols. (2009) mediante una tarea de descripción de palabras muestra una reorganización intrahemisférica con un aumento de las activaciones a nivel temporal pero no a nivel frontal, e interhemisférica con aumento de las activaciones homólogas contralesionales en ambas regiones. Dicho estudio estaría en concordancia con nuestros resultados tanto en áreas frontales como temporales, ya que nuestros datos con las tareas de lenguaje expresivo y receptivo verifican el mismo patrón. Thivard y cols. (2005) utilizaron una tarea de FF, repetición de oraciones y escucha de historias. En las dos últimas encontró una disminución significativa de los ILs en los pacientes con ELTI con respecto a los pacientes con ELTD, mientras que la FF sólo mostró una tendencia que no era significativa. Estos datos son, por tanto, relativamente consistentes con los obtenidos en el presente estudio. Köylü y cols. (2006) estudiaron los patrones de lateralización de áreas temporoparietales mediante una tarea de decisión semántica. Observaron un aumento de las activaciones de forma bilateral en pacientes con ELTI, y un aumento de la distribución izquierda en los pacientes con ELTD. De nuevo, debemos destacar la concordancia con nuestros resultados.

Finalmente, Weber y cols. (2006) mostraron mediante una tarea de FF en pacientes con epilepsia adquirida en los primeros años de vida que aquellos pacientes con ELTI y esclerosis hipocampal(n=48), mostraban mayores activaciones contralesionales en áreas tanto temporoparietales como frontales inferiores que pacientes con epilepsias debidas a lesiones frontales (n=13) o temporales laterales(n=28). En conclusión, encontramos patrones similares a los obtenidos en los estudios previos, con una reorganización interhemisférica y en menor medida intrahemisférica en los pacientes con ELTI de las funciones temporoparietales, e intrahemisférica en los pacientes con ELTD.

En cuanto al debate sobre la posible divergencia en las reorganizaciones frontales y temporales, nuestros datos apoyan la existencia de reorganización en ambas regiones en los estudios de grupo, aunque sujeto a algunas especificaciones. No se encontraron diferencias significativas entre los ILs en ningún grupo, y además, los pacientes con ELTI mostraron una correlación entre ambas. Este hecho se debe principalmente a que aquel paciente con una distribución derecha del lenguaje en la FF también mostraba el mismo patrón para la VO. Además, los mapas evidenciaron un aumento de de la activación contralateral en los pacientes con ELTI tanto en el estudio de las áreas frontales como temporoparietales del lenguaje. Esto nos indica que el patrón de reorganización a áreas contralesionales es similar y congruente en las dos tareas. Dicho patrón, además, se encuentra en concordancia con los estudios de Rosenberg y cols. (2009) y Weber y cols. (2006).

Nuestros resultados también mostraron que, sin embargo, a nivel ipsilesional existen divergencias en los patrones de reorganización, con una reducción de la activación en áreas frontales y un pequeño aumento en las áreas temporoparietales. Asimismo, los pacientes con ELTD mostraron un aumento de las activaciones contralesionales en las funciones del lenguaje expresivo, pero una disminución de la actividad ipsilesional en las funciones del lenguaje receptivo. Todo ello se traduce en una disminución de los ILs en pacientes con ELTI y un aumento en los pacientes con ELTD, pero partiendo de hechos distintos. ¿A qué se puede deber esto hecho? Bueno, principalmente se puede deber a la naturaleza de

las tareas y las consecuencias que la difusión de las crisis tiene sobre las regiones de interés. Parece ser que existe una especial interrupción de la actividad frontal inferior que fuerza la reorganización de las funciones, aspecto que en áreas temporoparietales sigue una dinámica distinta. La activación se ve aumentada en general, probablemente por la necesidad de aumentar las demandas en estas áreas dada la interrupción de las áreas temporales mesiales, que desde los modelos de la memoria declarativa se relaciona directamente con la memoria semántica. Futuros estudios serán necesarios para aclarar este punto.

Cabe señalar también un fenómeno curioso; la diferencia en los patrones de reorganización en las distintas áreas según la tarea estudiada. En nuestros datos se evidencia un patrón de reorganización diferente en áreas temporoparietales y frontales si estudiamos tareas de lenguaje expresivo o receptivo. En áreas frontales los pacientes con ELTI muestran un aumento de la activación contralesional y una disminución de la actividad ipsilesional en la tarea de lenguaje expresivo, que no se evidencia en las tareas receptivas. Así, en cuanto a las activaciones temporoparietales, las tareas de lenguaje expresivo muestran ausencia de diferencias en áreas temporoparietales, mientras que el estudio de las funciones del lenguaje receptivo muestra un pequeño aumento ipsilesional, pero sobre todo una marcada reorganización contralesional. Por lo tanto, es importante tener en mente la importancia de los diseños experimentales en el estudio de las funciones cognitivas. Tareas que tienen objetivos de estudio distinto, pueden resultar en conclusiones distintas, en la línea de las reflexiones de Saling (2009) sobre la especificidad de las tareas en el estudio de la memoria.

#### 3.4.3.3.3.- Correlaciones funcionales

Las correlaciones mostraron relaciones positivas en áreas temporoparietales derechas con ambas puntuaciones de lenguaje (BNT y FSE). Por lo tanto, se evidencia que la reorganización de las funciones del lenguaje receptivo a áreas contralesionales es funcional. Aquellos sujetos con mejor ejecución en la evaluación neuropsicológica de las funciones del lenguaje muestran un aumento de

la señal en áreas temporoparietales contralesionales. En cuanto a las correlaciones negativas, encontramos para ambas puntuaciones activaciones en áreas temporoparietales izquierdas que evidencian que el hemisferio ipsilesional no es capaz de ejecutar eficazmente la tarea. De nuevo encontramos poca bibliografía al respecto de la funcionalidad de los procesos de plasticidad en áreas temporoparietales. Encontramos el estudio de Thivard y cols. (2005) que muestra que la mayor reorganización supone mejor ejecución en las tareas tal y como explicamos para el lenguaje expresivo. Por lo tanto, nuestro estudio resulta novedoso a la hora de aportar datos que evidencian que son las activaciones contralesionales las que se relacionan con una mejor ejecución de las tareas en tareas de lenguaje receptivo, mientras que las activaciones ipsilesionales no conseguían mejorar la ejecución.

Cabe señalar también, que los pacientes con ELTI mostraron correlación negativa con el cíngulo anterior para la FSE que se ha relacionado con las funciones de supervisión de control cognitivo y detección de errores. Por lo tanto, parece ser que estas funciones de supervisión del control cognitivo no consiguen mejorar la ejecución.

En resumen e intentando compendiar los estudios del lenguaje expresivo y receptivo, observamos que existe una reorganización tanto de las funciones del lenguaje en los pacientes con ELTI. Estos pacientes muestran un aumento de las activaciones contralesionales como una disminución de las activaciones ipsilesionales en áreas frontales, mientras que muestran un aumento de la actividad intrahemisférica, pero especialmente interhemisférica en áreas temporoparietales. Los pacientes con ELTD muestran también un patrón de reorganización de las funciones, aunque mucho más sutil con un aumento de la actividad contralesional en áreas frontales, y una disminución de la actividad ipsilesional en áreas temporales. En cuanto a la funcionalidad de estos procesos de plasticidad cognitiva, tanto en pacientes con ELTD como en aquéllos con ELTI en el caso de las activaciones frontales, como en los pacientes con ELTI en las temporoparietales, se evidencia que las activaciones contralesionales resultan

funcionalmente beneficiosas de modo que se relacionan con una mejor ejecución en las tareas.

#### 3.4.3.3.4.- Reorganización en otras áreas implicadas en la ejecución de la tarea

Los pacientes con ELTD no mostraron activaciones diferenciales a los controles en ninguna de las áreas. Sin embargo, fueron los pacientes con ELTI los que mostraron este patrón de reorganización en otras zonas cerebrales. Así los pacientes con ELTI mostraron activaciones mayores a los controles en el córtex prefrontal dorsolateral izquierdo y el putamen derecho, que pueden dar cuenta del aumento de las funciones de control cognitivo. Es curioso, sin embargo, que no exista un aumento de la señal en el cíngulo anterior. También se encontraron activaciones superiores en el giro parahipocámpal izquierdo previamente vinculado a la red de la memoria semántica y, por lo tanto, al lenguaje receptivo. Finalmente, también encontramos un aumento de la actividad en el cíngulo posterior y precúneo, probablemente vinculada a la alteración del estado de reposo en los pacientes.

En cuanto a la comparación de los patrones de la reorganización en estas áreas cuando comparamos las tareas de FF y VO encontramos puntos en común y algunos divergentes. Ambas tareas coinciden en la alteración de las redes implicadas en los estados de reposo. Sin embargo, no ocurre lo mismo con aquellas más vinculadas a las funciones ejecutivas. En la tarea de VO no se encuentran activaciones diferenciales entre controles y pacientes en el cíngulo anterior ni el cerebelo y además, sólo los pacientes con ELTI muestran un aumento de las activaciones en áreas dorsolaterales prefrontales y los ganglios basales. Como ya hemos comentado anteriormente, la tarea de FF se ha demostrado sensible a dos componentes básicos: el lenguaje y la memoria de trabajo. Por lo tanto, no es de extrañar que exista un mayor componente de memoria de trabajo en la FF reflejado en el aumento de dichas demandas en ambos grupos de pacientes. En cuanto a la diferencia en la tarea de VO entre pacientes con ELTD y ELTI, son los

últimos los que muestran una mayor alteración de las redes del lenguaje por ser el hemisferio dominante, por lo tanto, necesitarán mayor monitorización y control de la ejecución.

### **3.4.4.- ESTUDIO 2C.- Estudio de las relaciones entre las tareas de lenguaje y las variables neuropsicológicas de memoria verbal**

#### **3.4.4.1.-Introducción**

El estudio del lenguaje en la evaluación prequirúrgica de los pacientes con ELT siempre ha tenido un doble objetivo. Por una parte intentar predecir la probabilidad de deterioro de las funciones del lenguaje de forma postquirúrgica, por otra, determinar la dominancia hemisférica del lenguaje. Uno de los factores pronósticos del mayor riesgo de alteraciones de memoria verbal en los pacientes con ELT es la lateralización del foco epileptógeno, de modo que se ha demostrado que aquellos pacientes que van a ser sometidos a la resección del hemisferio dominante para el lenguaje muestran mayor riesgo de deterioro cognitivo en memoria verbal a nivel postquirúrgico. De hecho, existen estudios previos que han utilizado tareas de lenguaje como la decisión léxica para intentar predecir las alteraciones postquirúrgicas de memoria con resultados prometedores (Binder y cols., 2008,2009; Everts y cols., 2009; Köylü y cols., 2008) Por lo tanto, parece evidente que la memoria episódicaverbal y el lenguaje están estrechamente vinculados.

El objetivo de este estudio fue estudiar la naturaleza de la relación entre la memoria verbal y la reorganización de las funciones del lenguaje. Para ello, recolectamos la información disponible sobre las tareas de lenguaje expresivo y comprensivo obtenido en los pacientes con ELT y analizamos su relación con las puntuaciones obtenidas en la evaluación neuropsicológica de la memoria verbal. Los Estudios 2A y 2B muestran que existe un aumento de la activación contralesional en los pacientes de ELT en las tareas de lenguaje expresivo acompañado, en el caso de los pacientes con ELTI, de una disminución ipsilesional. Asimismo, el lenguaje receptivo mostró un aumento de la activación bilateral pero de marcada relevancia en áreas contralesionales.

Por lo tanto, hipotetizamos que el aumento de la actividad contralesional en las tareas del lenguaje expresivo en los pacientes con ELT y bilateral pero de dominancia contralesional en las de lenguaje receptivo en los pacientes con ELTI, se encontrará positivamente relacionado con la ejecución de las tareas de memoria verbal en los pacientes con ELTI.

### **3.4.4.2-Metodología**

#### **3.4.4.2.1- Participantes**

Los datos de un total de 45 participantes fueron incluidos en el estudio de las funciones expresivas del lenguaje (18 participantes control, 13 pacientes con ELTD y 14 pacientes con ELTI) y de 44 en el estudio de las funciones receptivas (17 sujetos control, 15 pacientes con ELTI y 12 pacientes con ELTD) tal y como se describió en los estudios previos.

#### **3.4.4.2.2.-Evaluación neuropsicológica**

El test de de aprendizaje verbal España-Complutense (TAVEC) fue realizado para evaluar la memoria verbal. De él, obtuvimos tres puntuaciones de memoria verbal: la memoria libre a corto plazo (MCP), memoria libre a largo plazo (MLP) y la curva de aprendizaje (CA). El TAVEC consta de una lista de aprendizaje (Lista A), una lista de interferencia (Lista B) y una lista de reconocimiento. Las listas A y B constan de 16 palabras distribuidas en cuatro categorías semántica. La prueba comienza con el aprendizaje verbal de las palabras de la lista A a través de 5 ensayos (de la suma de estos cinco ensayos obtenemos la CA). Tras el quinto ensayo de la lista A, se lee la lista B de interferencia y el sujeto debe intentar recordar los elementos que la componen. Inmediatamente después de haber concluido el ensayo de la lista B se solicita el recuerdo libre a corto plazo de las palabras de la lista A (la suma de todas las palabras recordadas en este momento de la lista A conforma la puntuación de MCP). A continuación se realiza una prueba

de recuerdo con claves semánticas a corto plazo. Pasados 30 minutos se aplica la prueba de recuerdo a largo plazo de la lista A (la suma de los ítems recordados en este momento de la lista A conforma la puntuación de la MLP). Finalmente, se pasa el recuerdo con claves semánticas a largo plazo y las listas de reconocimiento.

#### 3.4.4.2.3.- Tareas funcionales y análisis

Se recolectaron los resultados de las tareas de FF y VO. La ROI frontal se utilizó para la tarea de lenguaje expresivo y la ROI temporoparietal para el lenguaje receptivo con fines correlacionales.

### **3.4.4.3.-Resultados**

#### 3.4.4.3.1.-Resultados conductuales

Los resultados de la evaluación neuropsicológica realizada a los pacientes a nivel prequirúrgico en la muestra incluida en la tarea de FF se muestran en la Tabla 25 y para la VO en la Tabla 26. El estudio estadístico evidenció que no existían diferencias significativas en las puntuaciones obtenidas en el test de memoria verbal entre los grupos de pacientes.

*Tabla. 25- Resultados de la evaluación neuropsicológica de la memoria en la muestra finalmente incluida en el estudio de la FF. Los valores se indican mediante su media (desviación típica). Ns= no significativas.*

	<i>ELTI(n=14)</i>	<i>ELTD(n=13)</i>	<i>Diferencias</i>
CA	46.86(11.84)	46.77(12.38)	ns
MCP	8.64(3.48)	10.08(3.99)	ns
MLP	9.50(4.26)	10.08(4.21)	ns

*Tabla. 26.- Resultados de la evaluación neuropsicológica de la memoria en la muestra finalmente incluida en el estudio de la VO. Los valores se indican mediante su media (desviación típica). Ns= no significativas.*

	<i>ELTI(n=15)</i>	<i>ELTD(n=12)</i>	<i>Diferencias</i>
CA	45.27(12.96)	48.45(11.34)	ns
MCP	8.13(3.89)	10.58(3.96)	ns
MLP	8.87(4.78)	10.50(3.85)	ns

3.4.4.3.2- Correlaciones funcionales

3.4.4.3.2.1- Correlaciones funcionales en la tarea de FF

En primer lugar mostraremos los resultados del estudio correlacional con la tarea de FF. Los pacientes con ELTI (ver Tabla 27 y Figura 32) mostraron para todas las puntuaciones de memoria verbal una correlación positiva con el giro frontal inferior derecho (BAs 45 y 47). En cuanto a los pacientes con ELTD (ver Tabla 28 y Figura 33), fueron la CA y a MLP las que evidenciaron la correlación positiva con el giro frontal inferior izquierdo (BAs 44 Y 45). No se hallaron correlaciones negativas significativas para ningún grupo de pacientes.

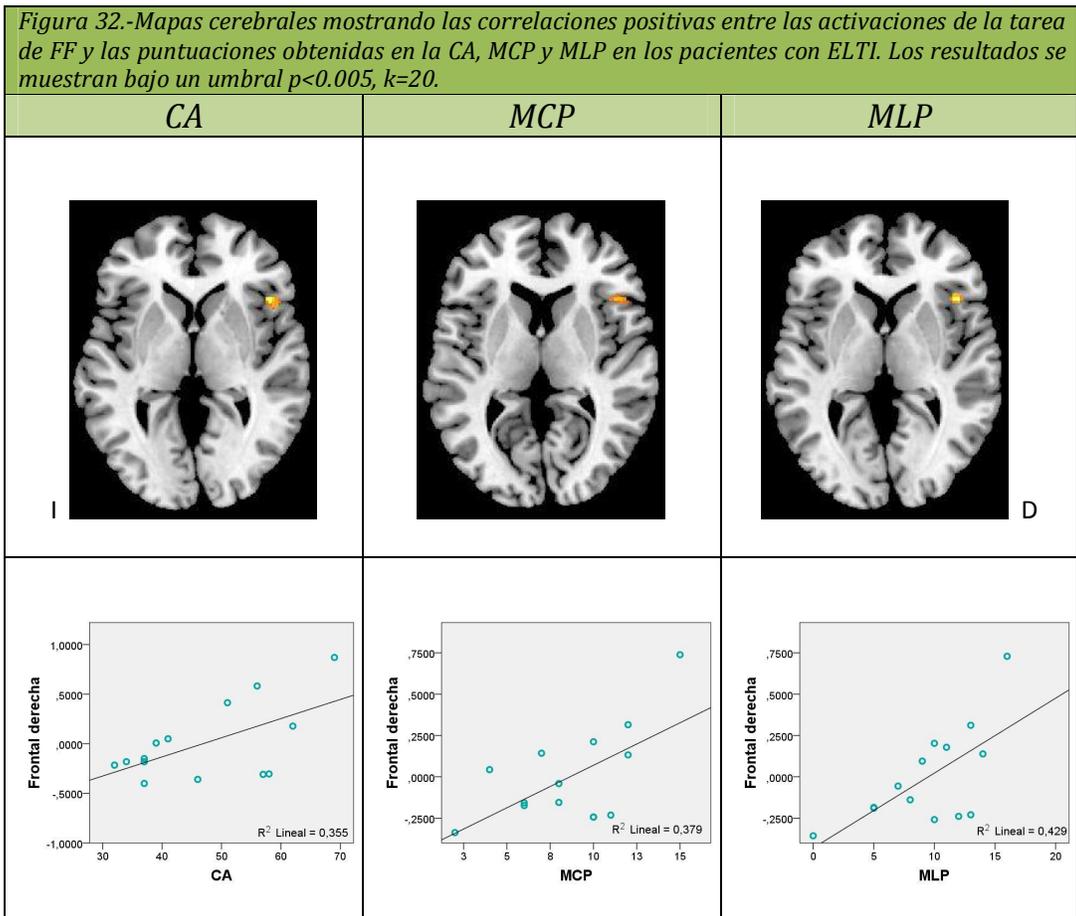


Tabla 27.- Activaciones cerebrales en la que los pacientes con ELTI muestran una correlación entre las activaciones de la FF y las puntuaciones de memoria verbal (CA, MCP y MLP) ( $p < 0,005$ ,  $k=20$ ) (I=izquierda, D= derecha).

X Y Z	Región de activación	BA	Puntuación Z	Clúster
<b>Correlaciones positivas CA</b>				
46 21 1	Giro frontal Inferior D	45, 47	3.38	31
<b>Correlaciones positivas MCP</b>				
44 21 3	Giro frontal Inferior D	45	3.14	30
<b>Correlaciones positivas MLP</b>				
44 21 3	Giro frontal Inferior D	45	3.57	22

Figura 33.-Mapas cerebrales mostrando las correlaciones positivas entre las activaciones de la tarea de FF y las puntuaciones obtenidas en la CA y MLP en los pacientes con ELTD. Los resultados se muestran bajo un umbral  $p < 0.005$ ,  $k=20$ .

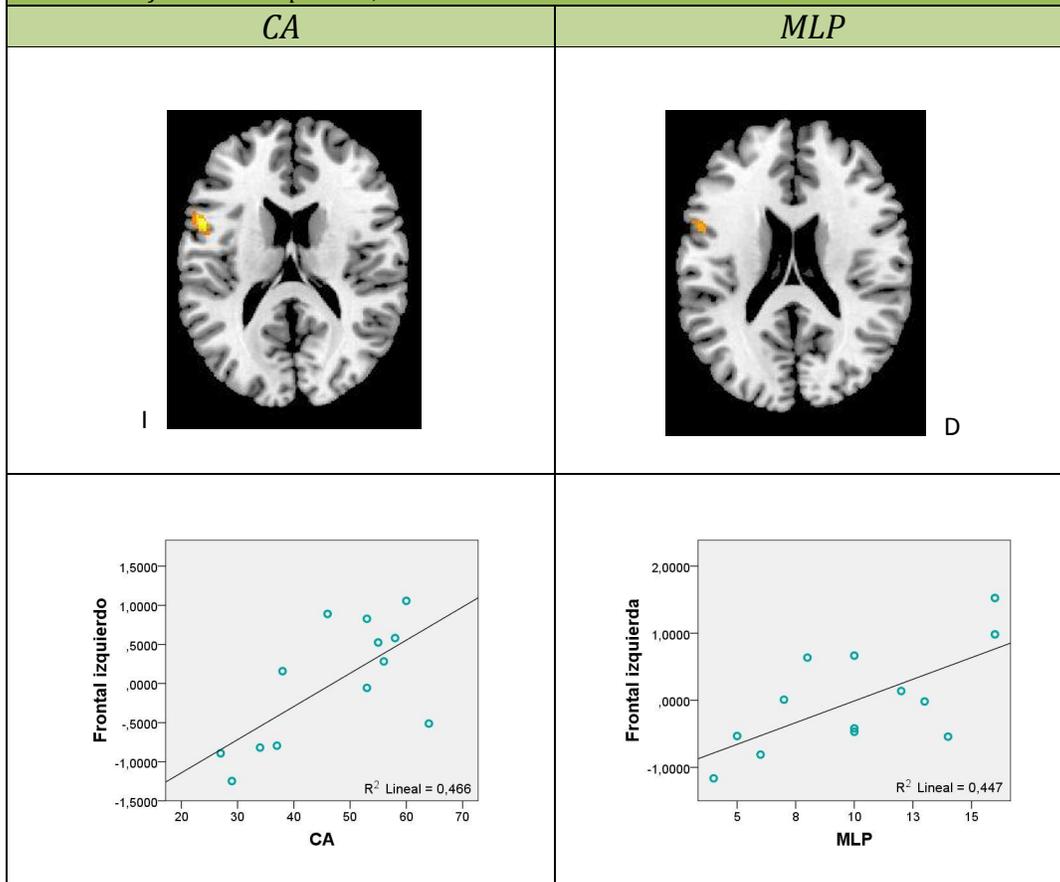


Tabla 28.- Activaciones cerebrales en la que los pacientes con ELTD muestran una correlación entre las activaciones de la FF y las puntuaciones de memoria verbal (CA y MLP) ( $p < 0.005$ ,  $k=20$ ) (I=izquierda, D= derecha).

X Y Z	Región de activación	BA	Puntuación Z	Clúster
<b>Correlaciones positivas CA</b>				
-53 8 14	Giro frontal inferior I	44, 45	3.32	62
<b>Correlaciones positivas MCP</b>				
No se encuentran correlaciones significativas				
<b>Correlaciones positivas MLP</b>				
-53 9 18	Giro frontal inferior I	44, 45	2.83	34

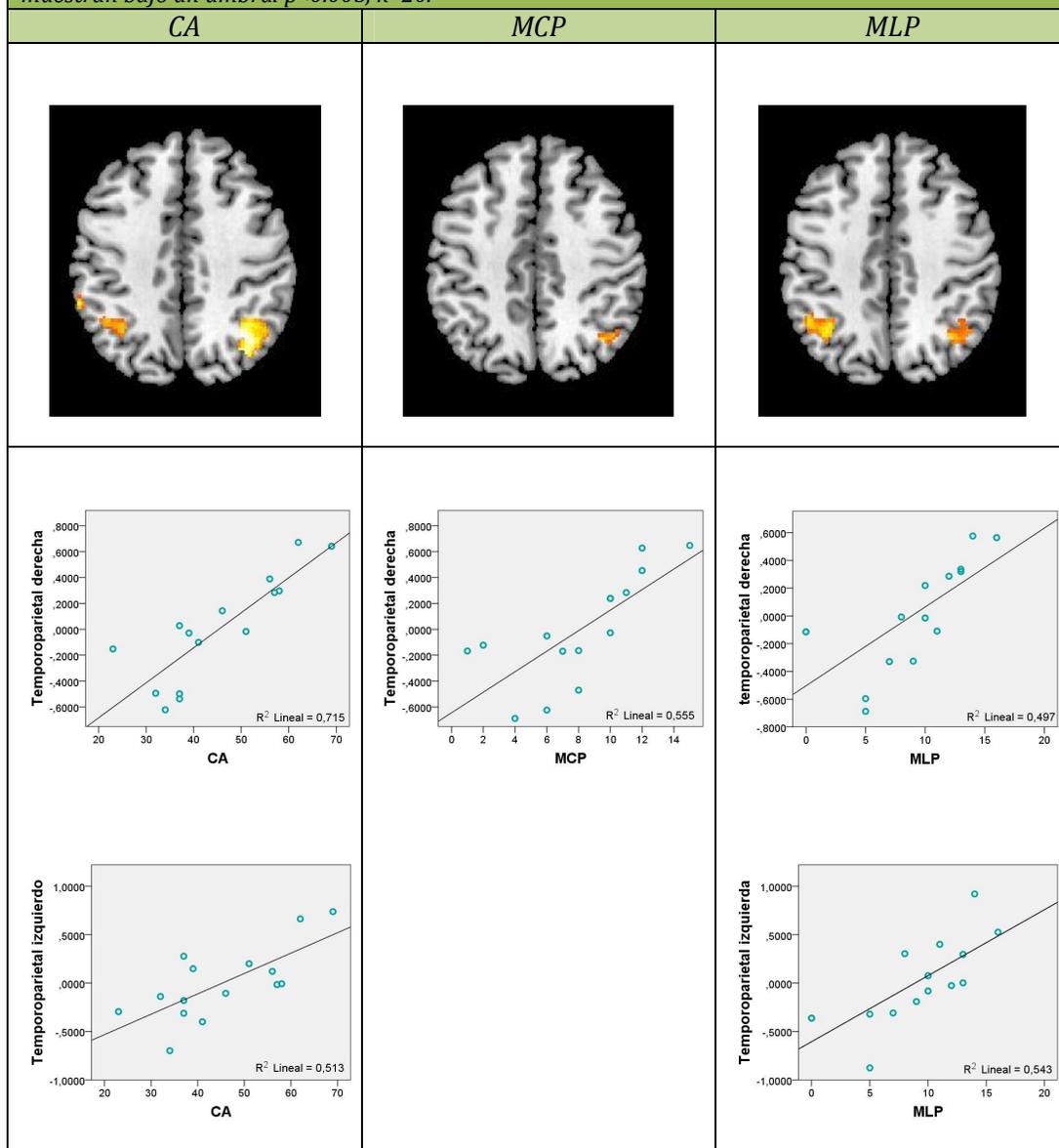
### 3.4.4.3.2.2- Correlaciones funcionales en la tarea de VO

A continuación, se realizó el estudio de las correlaciones entre las puntuaciones de memoria y las activaciones funcionales para la tarea de VO en la ROI temporoparietal. Los pacientes con ELTI mostraron correlaciones significativas con las tres variables (CA, MCP y MLP, ver Tabla 29 y Figuras 34). Observamos una correlación con áreas temporoparietales de predominio derecho con las variables de CA y MCP, y de predominio izquierdo con la MLP. No se encontraron correlaciones negativas significativas.

Tabla 29.- Activaciones cerebrales en la que los pacientes con ELTI muestran una correlación entre las activaciones de la VO y las puntuaciones de memoria verbal (CA, MCP y MLP,  $p < 0.005$ ,  $k=20$ ) (I=izquierda, D=derecha)

X Y Z	Región de activación	BA	Puntuación Z	Clúster
<b>Correlaciones positivas CA</b>				
-38 -57 -9	Giro Fusiforme I Giro temporal inferior I	37, 19	4.00	83
-57 -39 39	Lóbulo parietal inferior I	40	3.25	37
-32 -58 36	Giro angular I Lóbulo parietal Inferior I	39, 40	3.14	226
-32 -74 31	Giro angular I	39	3.01	33
38 -58 47	Lóbulo parietal superior D Lóbulo parietal inferior D Giro angular D	7, 40	4.16	425
<b>Correlaciones positivas MCP</b>				
38 -58 45	Lóbulo parietal inferior D Giro angular D	7, 40	3.11	49
<b>Correlaciones positivas MLP</b>				
-38 -56 47	Lóbulo parietal inferior I Giro angular I	40	3.40	268
36 -58 47	Lóbulo parietal inferior D Giro angular D	7, 40	3.96	125

Figura 34.-Mapas cerebrales mostrando las correlaciones positivas entre las activaciones de la tarea de VO y las puntuaciones obtenidas en la CA, MCP y MLP en los pacientes con ELTI. Los resultados se muestran bajo un umbral  $p < 0.005$ ,  $k = 20$ .

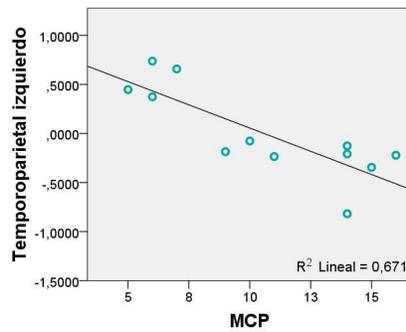
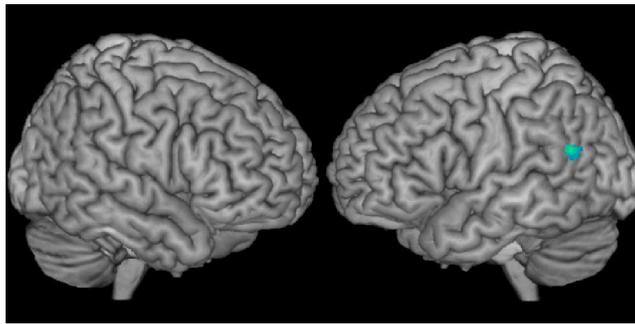


Finalmente, se analizaron las correlaciones funcionales de los pacientes con ELTD en la tarea de VO con las puntuaciones de memoria (CA; MCP, MLP). Únicamente, la MCP mostró una correlación negativa con áreas temporoparietales izquierdas (ver Tabla 30 y Figura 35).

Tabla 30.- Activaciones cerebrales en la que los pacientes con ELTD muestran una correlación entre las activaciones de la VO y las puntuaciones de memoria verbal (CA. MCP y MLP,  $p < 0.005$ ,  $k=20$ ) (I=izquierda, D=derecha)

X Y Z	Región de activación	BA	Puntuación Z	Clúster
<b>Correlaciones CA</b>				
No se encuentran correlaciones significativas				
<b>Correlaciones negativas MCP</b>				
-57 -53 23	Giro supramarginal I Giro temporal superior I	39, 40	3.27	39
<b>Correlaciones MLP</b>				
No se encuentran correlaciones significativas				

Figura 35.-Mapas cerebrales mostrando las correlaciones negativas entre las activaciones de la tarea de VO y las puntuaciones obtenidas en la MCP en los pacientes con ELTD. Los resultados se muestran bajo un umbral  $p < 0.005$ ,  $k=20$ .



### 3.4.4.3.3- Estudio de las correlaciones con los ILs y los números de vóxeles

En primer lugar se mostrarán los resultados del estudio de correlación entre las puntuaciones obtenidas en la memoria verbal y los Índices obtenidos a partir de la tarea de FF (ver Tabla 31). Cabe señalar que los pacientes con ELTI mostraron una tendencia a la correlación positiva entre los vóxeles activados en la derecha y la variable de MCP ( $r_{(14)}=0.40$ ,  $p=0.08$ ) y tendencia a la correlación negativa entre los ILs y la MLP ( $r_{(14)}=-0.44$ ,  $p=0.06$ ). Los pacientes con ELTD mostraban una tendencia a la correlación positiva entre los ILs y la CA ( $r_{(13)}=0.45$ ,  $p=0.06$ ).

Tabla 31.- Estudio de las correlaciones entre las variables neuropsicológicas y los índices obtenidos a partir de la tarea de FF en ambos grupos de pacientes

ELTI	CA	MCP	MLP
Vóxeles izquierda	-0.14	0.00	0.16
Vóxeles derecha	0.15	0.40	0.36
ILs	-0.31	-0.50*	-0.44
ELTD			
Vóxeles izquierda	0.31	0.17	0.22
Vóxeles derecha	-0.35	-0.34	-0.3
ILs	0.45	0.32	0.35

\* Correlación significativa al nivel  $p<0.05$

\*\* Correlación significativa al nivel  $p<0.001$

A continuación se realizó el estudio de correlación entre las puntuaciones obtenidas en la memoria verbal y los Índices obtenidos a partir de la tarea de VO (ver Tabla 32). Cabe señalar que los pacientes con ELTI mostraron una tendencia a la correlación positiva entre los vóxeles activados en la derecha y la variable de CA ( $r_{(15)}=0.41$ ,  $p=0.06$ ) y tendencia a la correlación negativa entre los ILs y la MLP ( $r_{(15)}=-0.35$ ,  $p=0.10$ ) y la MCP ( $r_{(15)}=-0.36$ ,  $p=0.09$ ).

Tabla 32.- Estudio de las correlaciones entre las variables neuropsicológicas y los índices obtenidos a partir de la tarea de VO en ambos grupos de pacientes

ELTI	CA	MCP	MLP
Vóxeles izquierda	0.29	0.14	0.16
Vóxeles derecha	0.41	0.28	0.32
ILs	-0.34	-0.36	-0.35
ELTD			
Vóxeles izquierda	-0.38	-0.22	-0.22
Vóxeles derecha	-0.16	-0.21	-0.16
ILs	0.15	0.08	0.07

\* Correlación significativa al nivel  $p<0.05$

\*\* Correlación significativa al nivel  $p<0.001$

#### **3.4.4.4.-Discusión**

Los resultados mostraron correlaciones significativas con las variables de memoria verbal tanto en las tareas de lenguaje expresivo como receptivo. El lenguaje expresivo muestra un claro patrón en el que las mayores activaciones contralesionales tanto en pacientes con ELTI como en aquéllos con ELTD, correlacionaban positivamente con la mejor ejecución. En cuanto al lenguaje receptivo, los pacientes con ELTI mostraron un patrón de correlaciones localizado en áreas temporoparietales bilaterales en el estudio de los mapas de activación. El estudio de los ILs mostró, sin embargo, que era la activación contralesional la más relacionada con las mejores ejecuciones.

Por lo tanto, se confirma la relación entre la reorganización del lenguaje tanto receptivo como expresivo con la memoria verbal y lo que es más importante, se aporta información relevante sobre la naturaleza de esta relación. Nuestros resultados mostraron que esta reorganización es positiva, siendo las activaciones contralesionales en el lenguaje expresivo en ambos grupos de pacientes, y bilaterales con predominio contralesional en el lenguaje receptivo en los pacientes con ELTI, las que se vinculan a las mejores puntuaciones de memoria verbal. Esta ligera diferencia en el patrón de correlación con las puntuaciones de memoria puede ser un reflejo de los distintos procesos de reorganización intrahemisférica a las que se ve sometido el lenguaje expresivo y receptivo. En los pacientes con ELTI el lenguaje expresivo muestra un claro patrón de reorganización con aumento de la activación contralesional y es esta activación contralesional la que correlaciona positivamente con las ejecuciones tanto del lenguaje como de la memoria. En cuanto al lenguaje receptivo, se observó un aumento de la activación especialmente interhemisférica pero también intrahemisférica, lo que se refleja en las correlaciones en áreas temporoparietales bilaterales, aunque con mayor predominio contralesional.

Pocos estudios han profundizado sobre la relación de las activaciones en tareas funcionales de lenguaje y la evaluación de la memoria a nivel prequirúrgico en adultos. Un reciente estudio de Everts y cols (2009) investigó la relación del

lenguaje y la memoria verbal mediante una tarea de FF en una muestra infantil de pacientes con epilepsia frontal y temporal (13 pacientes con ELTD, 13 con ELTI y 9 con epilepsia frontal). Hallaron que el aumento de la actividad contralesional (ROI frontal, temporal y parietal) en los pacientes correlacionaba positivamente con la mejor ejecución en la evaluación de la memoria. Por otra parte, el estudio de Thivard y cols (2005) ya comentado anteriormente, mostró que aquellos pacientes con una organización atípica del lenguaje mostraban mejor ejecución en la evaluación de las funciones del lenguaje pero también en puntuaciones de memoria verbal inmediata y demorada. Por lo tanto, nuestros resultados van en la línea de los estudios previos y confirman la relación entre la reorganización de las funciones del lenguaje tanto expresivo como receptivo y la preservación de la memoria verbal en la población adulta.

Pero ¿a qué se debe esta relación? Un estudio que nos parece especialmente interesante para la comprensión de estos procesos de plasticidad es el de Weber y cols (2006). En él, mostraron que los pacientes con esclerosis del hipocampo tenían mayor probabilidad de organización atípica del lenguaje que aquéllos con epilepsias frontales o temporales laterales. Ofrecían dos explicaciones para ello. Por un parte, el hecho de que aquellos pacientes con ELT con esclerosis hipocampal parecían tener más actividad interictal, lo que podría causar mayor disrupción de las redes neuronales que sustentan las diferentes funciones cognitivas a nivel global del cerebro. Por otra parte, y la que nos parece más interesante, la relevancia del hipocampo en la determinación de la lateralidad de las funciones del lenguaje. Así, explicaban que una lesión temprana en el hipocampo producía un aumento de la organización atípica del lenguaje dada su importancia en la adquisición del léxico mental. La lesión en el hipocampo, transfería parte de estas funciones a áreas contralesionales, y por lo tanto, implicaba al hemisferio derecho en las funciones del lenguaje.

Nuestros resultados apoyan esta visión de la importancia del hipocampo en la determinación de la lateralidad del lenguaje. Desde los modelos de la memoria declarativa se postula que el hipocampo juega un papel fundamental en la

adquisición de la memoria semántica, de modo que ésta se produce por procesos de semantización de la memoria episódica. Un hipocampo disfuncional no está capacitado para ejercer dichas funciones, y en consecuencia puede implicar al hipocampo contralesional en este proceso de adquisición de información episódica. Consecuentemente, las redes neuronales que se encuentran en el hemisferio contralesional se ven implicadas en la semantización de las informaciones episódicas, y por lo tanto, se refuerza su importancia en el lenguaje tanto a nivel expresivo como receptivo.

Además, esta estrecha relación entre las funciones del hipocampo y el lenguaje se ha evidenciado también en sujetos sanos (Weber y cols., 2007a). En este estudio mostraron la correlación entre los ILs de las tareas de memoria y de lenguaje en sujetos sanos diestros y zurdos, y por lo tanto con mayor variabilidad de la organización del lenguaje. Aquellos sujetos con mayor activación derecha en el lenguaje, mostraban también mayor actividad en el hemisferio derecho en tareas de memoria verbal. Se hipotetizó que, por lo tanto, existía una estrecha relación en la lateralización del lenguaje y la especificidad del material a codificar. Este estudio, sin embargo, no encontró relaciones significativas entre la ejecución de las tareas y el patrón de reorganización.

En resumen, la reorganización del lenguaje se relaciona con la preservación de las funciones de la memoria verbal en los pacientes con ELTI, de modo que las activaciones contralesionales correlacionan con las mejores puntuaciones de memoria verbal. Desde los modelos de la memoria declarativa, este hecho se podría explicar desde la reorganización de las funciones de memoria verbal que darían lugar a la reorganización del lenguaje.

### **3.4.5- ESTUDIO 2D.-Reorganización de las funciones de la memoria en pacientes con ELT**

#### **3.4.5.1.-Metodología**

##### **3.4.5.1.1.-Participantes**

Todos los sujetos fueron incluidos en el estudio de la CE (18 participantes control, 13 pacientes con ELTD y 16 pacientes con ELTI). Uno de los pacientes con ELTD tuvo que ser excluido del estudio de la PA debido a la incapacidad del paciente para realizar la tarea en la fase de práctica fuera del escáner.

##### **3.4.5.1.2.-Evaluación neuropsicológica**

Todos los pacientes fueron sometidos a una batería neuropsicológica como parte del protocolo de evaluación prequirúrgica. Con el fin de realizar los estudios de correlación, se seleccionaron las 3 variables de memoria verbal (MCP, MLP y CA) descritas en el estudio previo.

##### **3.4.5.1.3.- Evaluación funcional**

Los participantes realizaron la tarea de Codificación de Escenas (CE, basada en Detre y cols., 1998) con el fin de evaluar los procesos más relacionados con la codificación de información en memoria, y la tarea de “Paseo por tu Ciudad” (PA, basada en Jokeit y cols., 2001) con el fin de evaluar la capacidad de evocación de la información ya almacenada en la memoria

La tarea CE consistió en 12 bloques de 30 segundos, alternando condición de control y activación (ver Figura 36). Durante la condición de activación, los estímulos consistían en fotos de escenas complejas de paisajes exteriores. En la

condición de control, una única imagen distorsionada se mostraba de forma repetida. En ambas condiciones, se mostraron 10 imágenes por bloque, con una duración de 2500 ms y 500 ms de intervalo interestimular. Los sujetos fueron instruidos para memorizar las imágenes, y se les informó de un test de reconocimiento posterior una vez finalizada la sesión de resonancia. También se les indicó, que las imágenes distorsionadas simplemente debían ser observadas. El test de reconocimiento consistió en 32 escenas presentadas anteriormente y 24 distractores.

*Figura 36.- Esquema visual de la tarea de CE con las correspondientes condiciones de control y activación.*



En la tarea de PA se obtiene para cada individuo 8 puntos estratégicos de la ciudad donde vive el participante separados por distancias que se puedan realizar a pie. Estos puntos son facilitados por el propio participante. El experimentador establece 6 recorridos entre ellos juntándolos al azar. Durante la condición de activación, se instruye al participante para que se imagine que va caminando por esos recorridos y se le pide que rememore tanta información como sea posible de ellos. Así, el participante debe informar de por dónde pasa, que sitios se encuentra, los posibles recuerdos autobiográficos vinculados a ellos, etc. La condición de control consiste en contar de dos en dos a partir de 21. La tarea también es un diseño de bloques, de 6 minutos de duración con 6 bloques de 30 segundos por condición. Antes de entrar en el escáner, el participante es entrenado en esta tarea,

con una versión más abreviada de la misma, y poniendo ejemplos de cómo realizarla por parte del experimentador. Una vez dentro del scanner, se instruye al paciente para que realice toda la tarea de forma silente para evitar posibles artefactos de movimiento.

#### 3.4.5.1.4.-Análisis

Los análisis se realizaron con el SPM5 siguiendo el mismo protocolo que en los estudios previos. Los resultados a nivel de grupo se mostraron bajo una corrección más estricta que en el estudio de las funciones del lenguaje dado que las activaciones en estas tareas eran más consistentes. Se seleccionó una  $p < 0.0001$  sin corregir a nivel de vóxel, y corregida a nivel de clúster con  $p < 0.05$ . Los ILs se calcularon siguiendo el mismo procedimiento que en apartados anteriores pero con un umbral de significación  $p < 0.01$  sin corregir. Además se modificaron las ROIs de modo que incluían el hipocampo y el giro parahippocampal según el WPU Pickatlas para el cálculo de los ILs y los vóxels activados en cada hemisferio. También se crearon dos ROIs más para las correlaciones de acuerdo a las áreas activadas en este tipo de tareas descritas en la bibliografía previa (Ávila y cols., 2006). En el caso de la CE, dicha ROI incluía el hipocampo, el giro parahippocampal, fusiforme y lingual, en la tarea de PA el hipocampo, el giro parahippocampal y fusiforme.

#### 3.4.5.2.-Resultados

##### 3.4.5.2.1.-Resultados conductuales

Los resultados obtenidos en las pruebas de memoria se muestran en la Tabla 33. El análisis estadístico evidenció que no existían diferencias significativas entre los grupos en ninguna de las pruebas para evaluar las funciones de memoria.

Tabla 33.- Resultados de la evaluación neuropsicológica para evaluar la memoria en los pacientes con ELTI y ELTD (ns= no significativa).

	ELTI	ELTD	Diferencias
MCP	8.19(3.76)	10.08(4.21)	ns
MLP	9.00(4.50)	10.08(3.99)	ns
CA	46.06(12.92)	46.77(12.38)	ns

### 3.4.5.2.2.-Mapas de activación grupal

#### 3.4.5.2.2.1-Tarea de CE

Las activaciones mostradas por cada uno de los grupos en la tarea de CE se presentan en la Figura 37 y Tabla 34. Los controles obtuvieron las activaciones esperadas en la tarea de CE. Con una corrección a nivel de vóxel de  $p < 0.0001$  y con una extensión de clúster mínima de 31 que nos proporciona una corrección a nivel de clúster de  $p = 0.047$ , los controles mostraron activaciones en el hipocampo, el giro fusiforme y parahippocampal de forma bilateral así como en el lóbulo occipital (BAs 17, 18, 19, 27, 28, 30 y 37). Dichas activaciones subían por el giro temporal medial hasta el lóbulo parietal superior (BAs 7, 39, 40). También se encontraron activaciones consistentes en el caudado, tálamo y putamen de forma bilateral, y en el precúneo y cíngulo posterior (23 y 31). En áreas frontales, destacan la ínsula y el giro frontal inferior y medio de forma bilateral (BAs 6, 9, 13, 45, 46 y 47), así como en el cíngulo y frontal medial (32). Cabe señalar la activación bilateral del cerebelo.

En cuanto a los pacientes con ELTI (extensión de clúster mínima de 30 para una corrección a nivel de clúster de  $p = 0.048$ ) mostraron un patrón de activación similar a los controles pero menos consistente, lo que provoca activaciones temporales mesiales más posteriores especialmente en el hemisferio izquierdo y con una disminución de las activaciones parietales superiores especialmente en la derecha. En pacientes con ELTD (tamaño de clúster mínimo de 25, para una corrección a nivel de clúster de  $p = 0.047$ ) observamos un patrón de activación similar a los controles, pero también con una evidente disminución de la activación general, que en el lóbulo temporal mesial hace que las activaciones no lleguen a

áreas tan anteriores de forma evidente en la derecha y no lleguen a áreas parietales superiores con tanta intensidad especialmente en la izquierda. Por otra parte, parece existir una mayor activación temporal media y superior de forma bilateral.

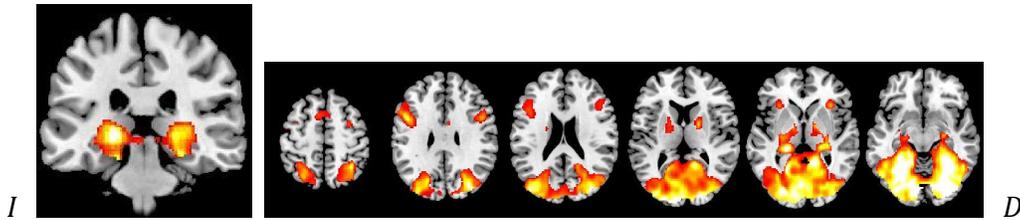
Tabla 34.- Activaciones cerebrales de los diferentes grupos de sujetos en la tarea de CE obtenidas mediante una *t* de una muestra bajo un umbral  $p < 0.0001$  sin corregir a nivel de vóxel, corregido a nivel de clúster  $p < 0.05$

<i>X Y Z</i>	<i>Región de activación</i>	<i>BA</i>	<i>Puntuación Z</i>	<i>Clúster</i>
<b>Grupo Control</b>				
26 -76 -5	Giro Parahipocampal y Fusiforme I, D Hipocampo I, D Giro Temporal Medio I, D Lóbulo Parietal Superior I, D Caudado y putamen I, D Tálamo I, D	7, 19, 27, 28, 30, 37, 39, 40	7,41	26860
	Giro Occipital Medio e Inferior I, D, C Cúneo y Precúneo I, D, C Cingulado Posterior I, D, C	17, 18, 19, 23, 31	7,35	
-48 9 27	Giro Frontal Inferior I	45, 46, 9	5,78	967
-46 6 35	Giro Frontal Medio I Giro Precentral I	6, 9	5,26	
46 9 29	Giro Frontal Inferior D	45, 46, 9	5,33	548
38 6 35	Giro Precentral D	6, 9	5,07	
28 4 46	Giro Frontal Medio D	6	4,80	
0 -56 -29	Cerebelo I, D	*	5,26	82
34 23 -1	Insula D Giro Frontal Inferior D	13, 45, 47	5,02	124
-28 21 3	Ínsula y giro Frontal Inferior I	13, 45, 47	4,95	126
-10 18 43	Giro Cingulado I, D	32	4,89	284
8 14 45	Giro Frontal Superior y Medial I, D, C	6, 8	4,69	
-36 5 55	Giro Frontal Medio I	6	4,08	37
<b>Pacientes con ELTI</b>				
6 -76 0	Cingulado Posterior I, D, C Cúneo y Precúneo I, D, C Giro Occipital Medio e Inferior I, D	17, 18, 19, 23, 29, 30, 31	5,87	11930
-26 -51 -8	Giro Fusiforme I, D Giro Parahipocampal I, D Giro Lingual I, D Giro Temporal Medio I, D Tálamo I, D Putamen I, D	27, 37, 39, Tálamo y Caudado	5,71	
-42 24 19	Giro Frontal Medio e Inferior I	9, 45, 46	5,19	319
-28 -2 41	Giro Frontal Medio I	6	4,78	45
-22 16 49	Giro Frontal Superior, Medio y Medial I	6, 8	4,26	37
50 32 15	Giro Frontal Medio e Inferior D	46	4,24	66
-26 -61 53	Lóbulo Parietal Superior Precúneo I	7	4,21	45

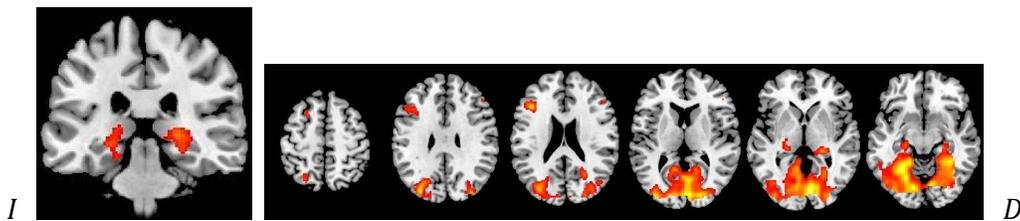
<i>X Y Z</i>	<i>Región de activación</i>	<i>BA</i>	<i>Puntuación Z</i>	<i>Clúster</i>
<b>Pacientes con ELTD</b>				
-18 -95 1	Cingulado Posterior I, D, C Cúneo y Precúneo I, D, C Giro Temporal Superior y Medio I, D Lóbulo Parietal Inferior I, D	7, 23, 30, 31	6,60	14848
-12 -90 -4	Giro Parahipocampal y Fusiforme I, D Giro Lingual, I, D	19, 20, 2, 37, 39	6,46	
-22 -84 -4	Giro Occipital Medio e Inferior I, D, C	17, 18	6,33	
-40 5 26	Giro Frontal Inferior I Giro Precentral I	6, 9	4,40	121
-40 5 26	Giro Frontal Inferior I	9	4,40	121
34 -54 54	Lóbulo Parietal Superior e Inferior D Precúneo D	7, 40	4,12	105

Figura 37.- Mapas de activación de los tres grupos de sujeto durante la tarea de CE obtenidos mediante una prueba t de una muestra. Las activaciones se muestran con una serie de cortes axiales de las áreas de interés bajo un umbral  $p < 0.0001$  sin corregir a nivel de vóxel, corregido a un  $p < 0.05$  a nivel de clúster.

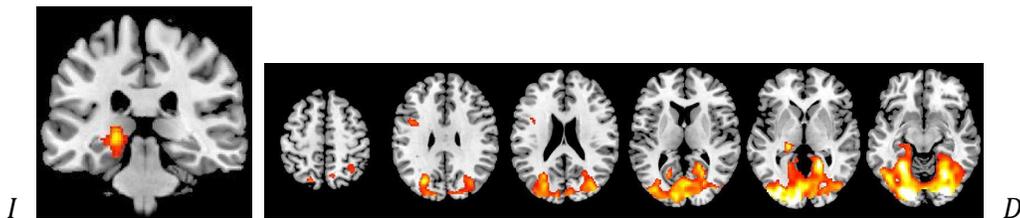
**GRUPO CONTROL**



**PACIENTES CON ELTI**



**PACIENTES CON ELTD**



#### 3.4.5.2.2.2.-Tarea de PA

Los resultados de cada uno de los grupos en la tarea de PA se muestran en la Figura 38 y la Tabla 35. Los controles mostraron las activaciones esperadas en dicha tarea. Con una corrección a nivel de vóxel de  $p < 0.0001$  sin corregir, y con una extensión de clúster mínima de 33 que nos proporciona una corrección a nivel de clúster de  $p = 0.048$ , los controles mostraron activaciones en el giro parahippocampal, fusiforme y lingual de forma bilateral, además de activaciones parietales inferiores, temporales superiores y medias así como en el precúneo y cíngulo posterior y cíngulo bilateral (BAs 7, 19, 22, 23, 29, 30, 36, 37, 39 y 40). En cuanto a las áreas más frontales, encontramos activaciones en el frontal superior y medio bilateral, así como en el frontal medial y cíngulo anterior, y la ínsula izquierda (BAs 6, 8, 9, 10, 32, 44 y 45). También encontramos activaciones consistentes en el globo pálido y putamen derecho, el tálamo bilateral así como en el cerebelo derecho y las áreas occipitales derechas (BAs 18 y 19).

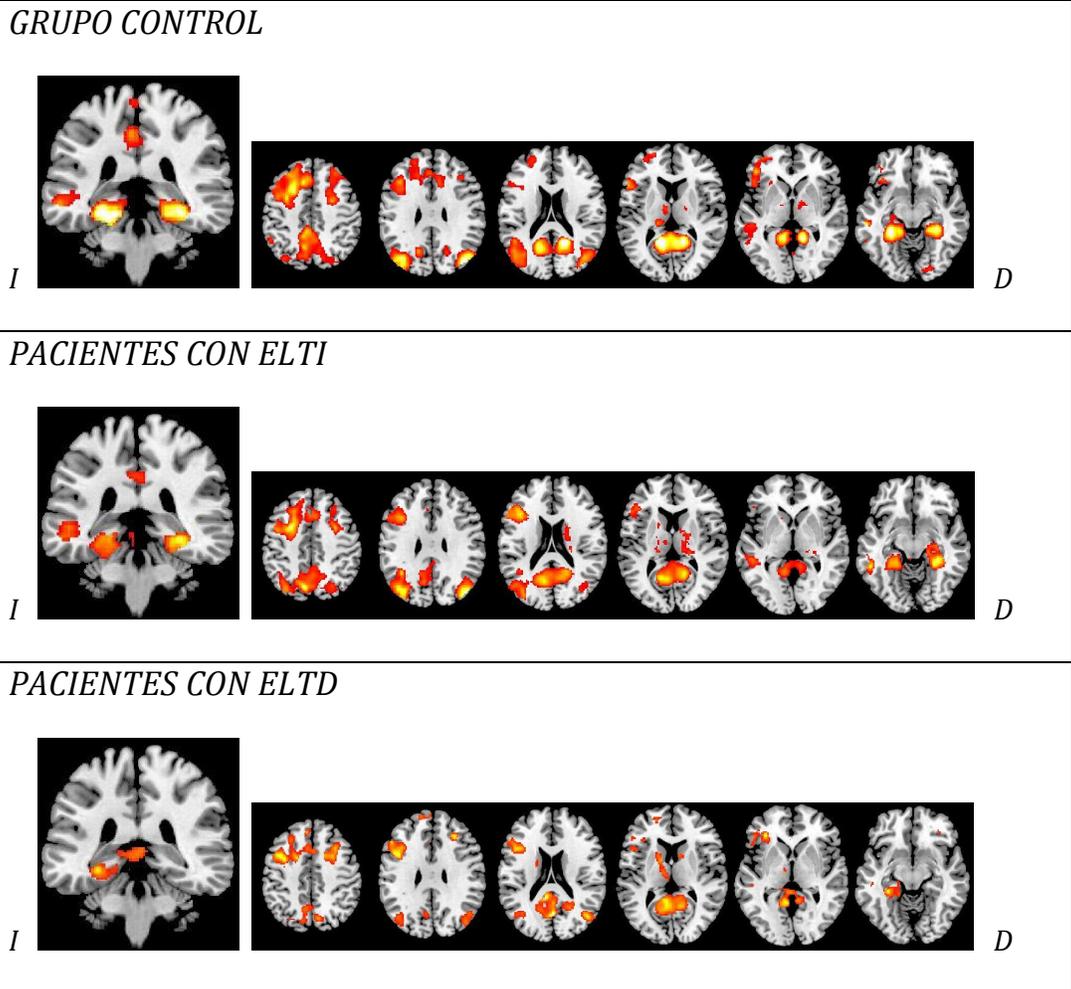
Los pacientes con ELTI (tamaño de clúster mínimo de 30, para una corrección a nivel de clúster de  $p = 0.050$ ) muestran un patrón de activación similar a los controles pero con menor significación en las áreas temporales mesiales, especialmente en el hemisferio izquierdo. En cuanto a los pacientes con ELTD (tamaño de clúster mínimo de 25, para una corrección a nivel de clúster de  $p = 0.047$ ) muestran un patrón de activación similar pero con una disminución generalizada de la consistencia de las activaciones, y falta de activación en áreas temporales mesiales derechas.

Tabla 35.- Activaciones cerebrales de los distintos grupos de sujetos en la tarea PA obtenidas mediante una prueba t de una muestra bajo un umbral sin corregir  $p < 0.0001$  a nivel de vóxel, corregido a nivel de clúster  $p < 0.05$

X Y Z	Región de activación	BA	Puntuación Z	Clúster
<b>Grupo Control</b>				
-18 -50 15	Cingulado Posterior I, D, C Giro Angular I, D, C Lóbulo Parietal Inferior I, D, C Giro Temporal Superior Medio I, D, C Precúneo I, D, C	7, 19, 22, 23, 29, 30, 39, 40	7,12	11426
-22 -34 -13	Giro Parahipocampal I Giro Fusiforme y Lingual I	19, 27, 28, 31, 36, 37	6,61	
-26 5 53	Giro Frontal Superior, Medial I, D, C Giro Precentral I, D, C Cingulado Anterior I Ínsula I	6, 8, 9, 10, 32, 44, 45	6,04	9099
-24 18, 43	Giro Frontal Medio I, D	8, 9	6,02	
-55, -29 -5	Giro Temporal Superior y Medio I	21, 22	5,61	486
10 -4 -5	Tálamo D Globo Pálido y Putamen D		5,15	147
12 -52 -38	Cerebelo D		5,10	52
-18 -29 9	Tálamo I		5,01	68
-53 -43 37	Lóbulo Parietal Inferior I Giro Supramarginal I	40	4,83	174
22 -84 -4	Giro Occipital Medio D Giro Fusiforme y lingual D	18, 19	4,25	77
<b>Pacientes con ELTI</b>				
-24 8 46	Giro Frontal Superior Medial I, D Giro Cingulado I, D, C	6, 8, 9, 32	5,97	4765
-42 2 37	Giro Frontal Medio e Inferior I	6, 44, 45, 46	5,55	
30 4 48	Giro Frontal Superior y Medio D	6, 8, 9	5,89	846
-34 -72 39	Precúneo I, D Giro Cingulado Posterior I, D	7, 19, 23, 30, 31	5,88	9665
	Giro Hipocampal I, D Giro Fusiforme y Lingual I, D	19, 27, 28, 36, 37		
	Giro Temporal Superior y Medio I, D Lóbulo Parietal Superior e Inferior I, D Giro Angular y Supramarginal I, D	39, 40		
30 -35 -7	Giro Parahipocampal D Giro Fusiforme D	27, 28, 35, 36, 37	5,56	1192
28 -20 -11	Giro Parahipocampal D Tálamo D Caudado y Putamen D		4,82	
-53 -45 -6	Giro Temporal Medio e Inferior I	20, 21, 37	5,20	409
-48 -47 41	Lóbulo Parietal Inferior I Supramarginal I	40	4,15	36
-22 -7 6	Tálamo I Putamen I		4,12	70
-18 8 14	Caudado y Putamen I		4,10	54

<i>X Y Z</i>	<i>Región de activación</i>	<i>BA</i>	<i>Puntuación Z</i>	<i>Clúster</i>
<b>Pacientes con ELTD</b>				
-20 10 49	<i>Giro Frontal Superior y Medio I</i>	6, 8, 9	5,91	4087
-10 14 53	<i>Giro Frontal Superior y Medial I, D, C</i> <i>Giro Cingulado I, D, C</i>	6, 24, 32	5,24	
-34 33 0	<i>Giro Frontal Inferior</i> <i>Ínsula</i>	13, 44, 45, 46, 47	5,22	
0 -63 22	<i>Cúneo y Precúneo</i> <i>Giro Parahipocampal t Lingual I, D</i> <i>Lóbulo Parietal Superior I</i>	7, 19, 23, 31	5,55	2855
-8 -42 21	<i>Cingulado Posterior I, D, C</i>	23, 29, 30	5,27	
-10 -11 4	<i>Tálamo I</i>		5,21	372
-16 3 13	<i>Caudado I</i>		4,51	
-16 8 7	<i>Putamen I</i>		4,45	
20 10 47	<i>Giro Frontal Medial</i> <i>Giro Cingulado</i>	24, 32	5,07	794
28 20 43	<i>Giro Frontal Superior y Medio D</i>	6, 8	4,53	
46 -69 24	<i>Giro Temporal Superior y Medio I</i> <i>Giro Angular I</i>	19, 39	5,02	353
-30 -37 -5	<i>Giro Parahipocampal I</i> <i>Giro Fusiforme I</i> <i>Hipocampo I</i>	19, 27, 28, 30, 35, 36, 37	4,78	226
8 -66 49	<i>Precúneo D</i> <i>Lóbulo Parietal Superior D</i>	7	4,58	264
-44 -65 27	<i>Giro Temporal Medio I</i> <i>Giro Angular I</i>	39	4,50	322
-36 -78 37	<i>Precúneo I</i>	19	3,95	
34 31 -7	<i>Giro Frontal Medio e Inferior D</i>	11, 47	4,48	30
-16 51 10	<i>Giro Frontal Superior y Medial I</i>	10	4,28	59
-4 58 25	<i>Giro Frontal Superior I</i>	9, 10	4,25	38
-24 -61 -22,0	<i>Cerebelo I</i>		4,24	53
12 4 2	<i>Globo Pálido D</i>		4,22	46
12 10 7	<i>Caudado D</i>		4,15	
-50 -27 -5	<i>Giro Temporal Superior y Medio I</i>	21, 22	3,99	31
-26 -66 42	<i>Lóbulo Parietal Superior I</i> <i>Precúneo I</i>	7, 19	3,97	29

Figura 38.- Mapas de activación de los tres grupos de sujeto durante la tarea de PA obtenidos mediante una prueba t de una muestra. Las activaciones se muestran con una serie de cortes axiales de las áreas de interés para la tarea bajo un umbral  $p < 0.0001$ , corregido a un  $p < 0.05$  a nivel de clúster.



### 3.4.5.2.3.-Comparaciones entre grupos

#### 3.4.5.2.3.1.- Controles versus pacientes con ELTI

Las comparaciones entre los tres grupos para cada una de las tareas funcionales se realizaron mediante una ANOVA de un factor. En cuanto a la comparación de los controles con los pacientes con ELTI (ver Tabla 36 y 37 y Figura 39 y 40), de acuerdo con nuestras hipótesis los primeros mostraron

activaciones más consistentes en áreas temporales mesiales bilaterales (giro parahipocampal y fusiforme, BAs 19, 36 y 37) con fuerte predominio izquierdo, que alcanzaban el hipocampo izquierdo en la tarea de CE y además, se extendían a áreas más posteriores occipitales bilaterales. En ambas tareas CE y PA se observó un aumento de la señal en el giro cingulado y precúneo derecho (BAs 31 y 7), que en el caso de la CE se extendían al parietal inferior y superior (BAs 19, 39 y 40) con predominio derecho. Finalmente encontramos activaciones diferenciales entre tareas. En el caso de la CE observamos una activación superior en el globo pálido, putamen, caudado y tálamo izquierdo, y el giro frontal inferior izquierdo (BA 9). La tarea de PA produjo diferencias en el giro frontal superior y medio izquierdo (BAs 6, 8 y 9).

Tabla 36.- Áreas cerebrales en la que los controles muestran mayor activación que los pacientes con ELTI en la tarea CE obtenidas mediante una ANOVA de un factor ( $p < 0,005$ ,  $k=15$ ).

X Y Z	Región de activación	BA	Puntuación Z	Clúster
<b>Controles &gt; pacientes con ELTI en la tarea de CE</b>				
-18, -53, -4	Giro Parahipocampal I Giro Lingua I Giro Fusiforme I Lóbulo Occipital Medio I Lóbulo/Giro Temporal Medio I Hipocampo I	18, 19, 23, 37	4,42	1587
-4, -81, 13	Cúneo I	17	4,07	
24, -47, -1	Giro Parahipocampal D Giro Lingual D Lóbulo Occipital Medio D	19, 30, 36, 37	4,14	396
12, -41, -3	Culmen D		3,31	
26, -64, 5	Cingulado Posterior D	30	2,97	
-26, -18, -2	Globo Pálido I Putamen I		3,63	30
28, -66, 44	Lóbulo Parietal Superior D Giro Temporal Medio D Cúneo D Lóbulo Parietal Inferior D Precúneo D	7, 18, 19, 39	3,62	879
38, -55, -4	R Giro fusiforme	18, 19	3,61	109
-34, -51, 58	Lóbulo Parietal Inferior I Lóbulo Parietal Superior I Precúneo I	7, 40	3,39	43
-22, -29, 0	Tálamo I Caudado I	27	3,35	102
-24, -66, 35	Precúneo I	7	3,09	77
-18, -3, 19	Caudado I		2,81	29
-46, 7, 24	Giro Frontal Inferior I	9	2,78	15

Figura 39.-Mapas cerebrales mostrando las activaciones más consistentes en los controles que en los pacientes con ELTI que en la tarea de CE obtenidos mediante una ANOVA de un factor. Los resultados se muestran bajo un umbral  $p < 0.005$ ,  $k=15$ . En la primera imagen podemos observar las activaciones en el giro parahippocampal, fusiforme y lingual bilateral. En la segunda imagen axial encontramos activaciones en el giro parietal inferior y superior y precúneo bilateral, con fuerte predominio derecho, así como en el globo pálido y putamen izquierdo. En la última imagen axial observamos la activación en el giro frontal inferior izquierdo. La imagen sagital muestra la activación en el hipocampo izquierdo.

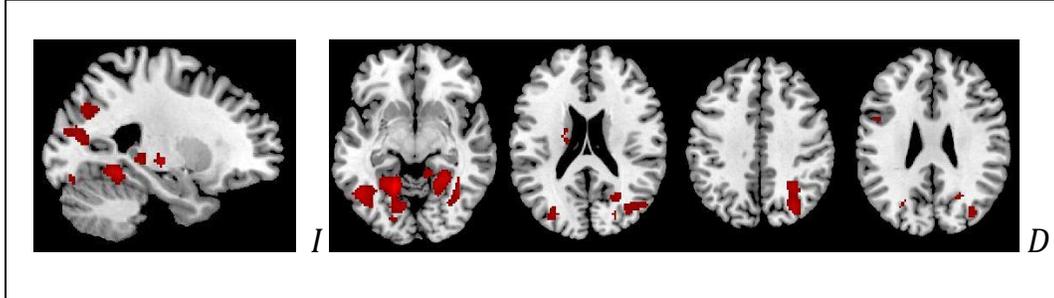
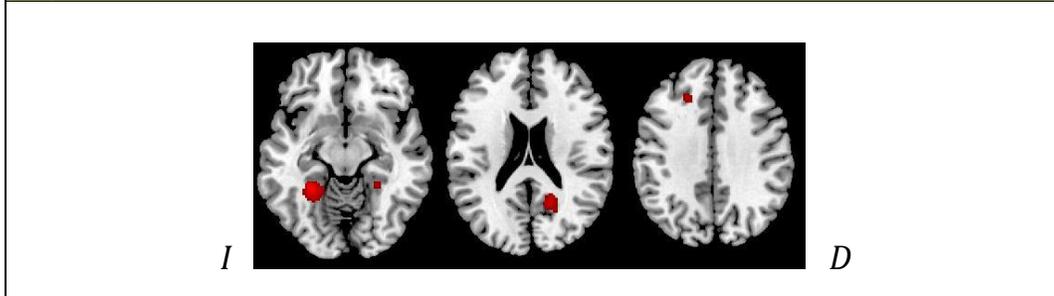


Tabla 37- Áreas cerebrales en la que los controles muestran mayores activaciones que los pacientes con ELTI en la tarea de PA obtenidas mediante una ANOVA de un factor ( $p < 0.005$ ,  $k=15$ ).

X Y Z	Región de activación	BA	Puntuación Z	Clúster
<b>Controles &gt; pacientes con ELTI en la tarea de PA</b>				
-28 -43 -6	Giro Parahippocampal I Giro Fusiforme I Culmen I	19, 36, 37	4,06	236
-22 31 32	Giro Frontal Medio I Giro Frontal Superior I Giro Frontal Medial I	8, 9	3,86	146
32 -39 -8	Giro Parahippocampal D Giro Fusiforme D Culmen D	19, 36, 37	3,84	262
18 -55 23	Precúneo D	31	3,26	205
-10 -35 42	Giro Cingulado I Precúneo I	31	2,84	28
20 -50 54	Precúneo D	7	2,77	16

Figura 40.-Mapas cerebrales mostrando las activaciones más consistentes en los controles que en los pacientes con ELTI en la tarea de PA obtenidos mediante una ANOVA de un factor. Los resultados se muestran bajo un umbral  $p < 0.005$ ,  $k=15$ . En la imagen podemos observar las activaciones temporales mesiales bilaterales, así como la activación en el precúneo derecho y prefrontal izquierdo.



En el contraste contrario, los pacientes con ELTI mostraron activaciones superiores a los controles en áreas básicamente extratemporales del hemisferio izquierdo (ver Tabla 38 y 39 y Figura 41 y 42). No obstante, estas áreas fueron diferentes para cada tarea. Así, en la tarea de CE mostraron activaciones superiores a los controles en el giro frontal inferior, superior y medio izquierdo (BAs 8, 9, 47), así como la ínsula izquierda (BA 13) y el giro temporal superior izquierdo (BA 22). También encontramos activaciones superiores en el giro cingulado posterior, el giro cingulado y el precúneo con predominio izquierdo (BAs 7, 23 y 31). En la tarea de PA, los pacientes muestran activaciones superiores en el parietal inferior, precúneo y giro angular izquierdo (BAs 7, 19 y 39). También encontramos mayor activación en áreas precentrales y frontales inferiores y medias izquierdas (BA 6) y el cingulado (BAs 24 y 32). Las activaciones derechas se encuentran en el giro temporal superior e ínsula (BA 13).

Tabla 38.- Áreas cerebrales en la que los pacientes con ELTI muestran mayores activaciones que los controles en la tarea de CE obtenidas mediante una ANOVA de un factor ( $p < 0,005$ ,  $k=15$ ).

X Y Z	Región de activación	BA	Puntuación Z	Clúster
<i>Pacientes con ELTI &gt; controles en la tarea de CE</i>				
-34 10 12	Ínsula I	13	4,81	92
-14 -43 26	Giro Cingulado I Cingulado Posterior I	23, 31	4,08	399
-32 12 36	Giro Frontal Medio I Giro Precentral I	8, 9	3,81	111
-36 11 -9	Giro Frontal Inferior I Giro Temporal Superior I	13, 47	3,81	43
-8 -64 35	Cúneo y Precúneo I	7, 31	3,65	209
-51 4 5	Giro Temporal Superior I	22	3,16	15

Figura 41.-Mapas cerebrales mostrando las activaciones más consistentes en los pacientes con ELTI que en los controles en la tarea de CE obtenidos mediante una ANOVA de un factor. Los resultados se muestran bajo un umbral  $p < 0.005$ ,  $k=15$ . En la imagen podemos observar las activaciones prefrontales y temporales superiores izquierdas y el precúneo.

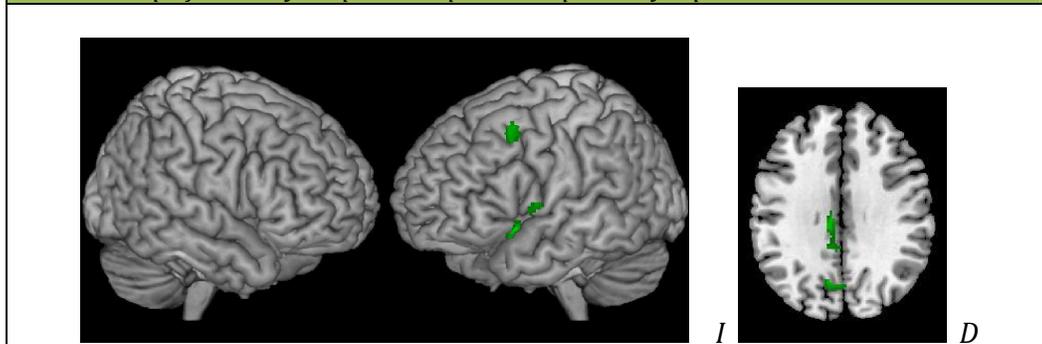
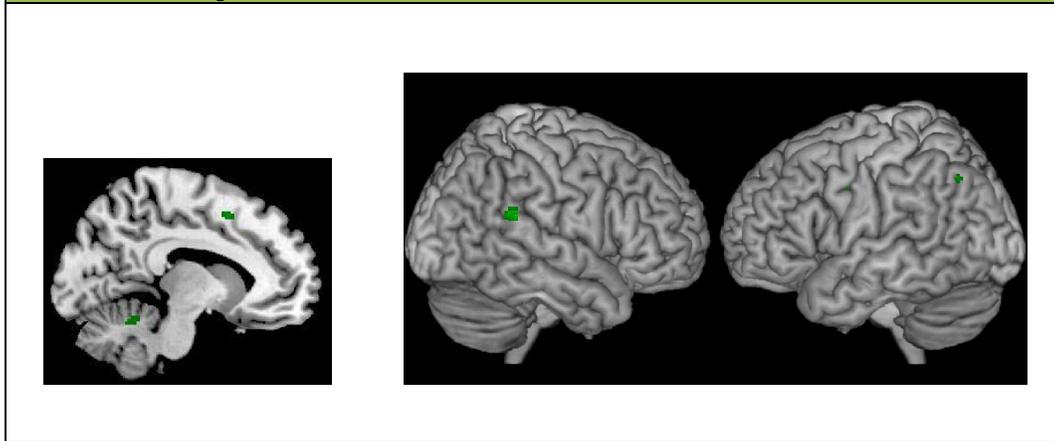


Tabla 39- Áreas cerebrales en la que los pacientes con ELTI muestran mayores activaciones que los controles en la tarea de PA obtenidas mediante una ANOVA de un factor ( $p < 0,005$ ,  $k=15$ ).

X Y Z	Región de activación	BA	Puntuación Z	Clúster
<b>Pacientes con ELTI &gt; controles en la tarea de PA</b>				
48 -40, 22	Ínsula D Giro Temporal Superior D Lóbulo Parietal Inferior D	13	3,87	73
-30 -58 40	Lóbulo Parietal Superior e Inferior I Precúneo I Giro Angular I (2.47)	7, 19, 39	3,39	81
-36 0 35	Giro Precentral I	6	3,23	76
-32 6 40	Giro Frontal Medio e Inferior I	6	2,82	
-10 14 45	Giro Frontal Medial I Giro Cingulado I	24, 32	3,09	24
-8 -51 -14	Cerebelo I	*	2,98	40

Figura 42.-Mapas cerebrales mostrando las activaciones más consistentes en los pacientes con ELTI que en los controles en la tarea de PA obtenidos mediante una ANOVA de un factor. Los resultados se muestran bajo un umbral  $p < 0,005$ ,  $k=15$ . En la imagen podemos observar las activaciones temporoparietales bilaterales, y el frontal medio e inferior izquierdo. El corte sagital muestra la activación en el cíngulo.



#### 3.4.5.2.3.2.- Controles versus pacientes con ELTD

En la comparación entre los controles y los pacientes, encontramos para los primeros un aumento de las activaciones en áreas temporales mesiales (giro parahipocampal y fusiforme) de forma bilateral (BAs 19, 36 y 37), aunque con predominio derecho principalmente en la tarea de CE (ver Tabla 40 y 41 y Figura 43 y 44). De forma parecida a la comparación con ELTI, en la tarea de CE encontramos que esta activación de predominio derecho también llega al

hipocampo. El resto de áreas, y probablemente dando cuenta de las demandas específicas de cada tarea, muestran un patrón de reorganización diferencial. En la tarea de CE existe una mayor activación en el precúneo, giro temporal medio y superior de forma bilateral aunque con predominio izquierdo (BAs 19, 39, 7), así como en el giro angular izquierdo (39). También destaca la activación en la ínsula y giro frontal inferior izquierdo (BAs 13, 45 y 47), el giro frontal superior y medio derecho (BA 10) y en el giro temporal medio e inferior izquierdo (BAs 19 y 37). En la tarea de PA encontramos activaciones superiores en el precúneo y cíngulo bilateral con claro predominio derecho (BA 31) y en el giro frontal medial, medio y superior izquierdo (BAs 8 y 9).

Tabla 40.- Áreas cerebrales en la que los controles muestran mayor activación que los pacientes con ELTD en la tarea de CE obtenidas bajo una ANOVA de un factor ( $p < 0,005$ ,  $k=15$ ).

X Y Z	Región de activación	BA	Puntuación Z	Clúster
<b>Controles &gt; pacientes con ELTD en la tarea de CE</b>				
-20 -59 -5	Giro Lingual I	18, 19	4,09	452
-28 -43 -13	Giro Fusiforme I Giro Parahipocampal I Culmen I	19, 37	2,84	
48 -67 24	Giro Temporal Medio D Giro Temporal Superior D	39	4,08	169
36 -71 26	Giro Occipital Superior D	19, 39	2,74	
-24 -18 -4	Globo Pálido I Putamen I		3,85	44
26 -47 -4	Giro Parahipocampal D	19	3,73	499
38 -45 -4	Giro Parahipocampal D Giro Fusiforme D Giro Occipital Medio D Giro Lingual D Hipocampo D	19, 36, 37	3,43	
18 -1 20	Caudado D Globo Pálido D Putamen D		3,40	151
-26 -66 35	Precúneo I	7	3,36	305
-38 -74 33	Giro Angular I Giro Temporal Medio I Giro Temporal Superior I	19, 39	3,01	
-48 -55 -2	Giro Temporal Inferior I Giro Occipital Medio I Giro Temporal Medio I	19, 37	3,26	80
26 47 0	Giro Frontal Superior D Giro Frontal Medio D	10	3,12	16
-4 -81 15	Cúneo I, D	17, 18	3,09	105
32 23 1	Ínsula D Giro Frontal Inferior D	13, 45, 47	3,07	51
34 -64 35	Precúneo D	39	2,73	15

Figura 43.-Mapas cerebrales mostrando las activaciones más consistentes en los controles que en los pacientes con ELTD que en la tarea de CE obtenidos mediante una ANOVA de un factor. Los resultados se muestran bajo un umbral  $p < 0.005$ ,  $k=15$ . En las figuras podemos observar las activaciones en áreas mesiales bilaterales, así como en el hipocampo derecho. También se muestran las activaciones superiores en giro temporal medio y superior de forma bilateral, así como en el giro angular izquierdo. También destaca la activación en la ínsula, el giro frontal superior y medio derecho. Finalmente, los controles también muestran activaciones superiores en el caudado derecho.

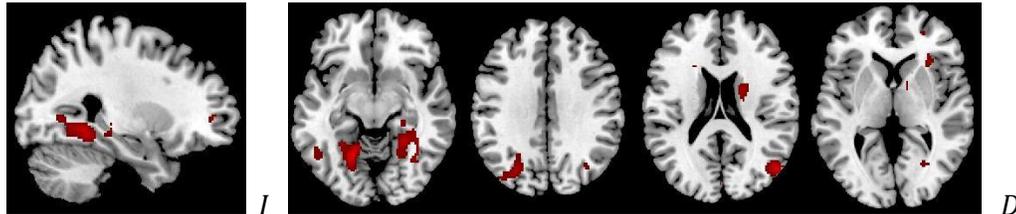
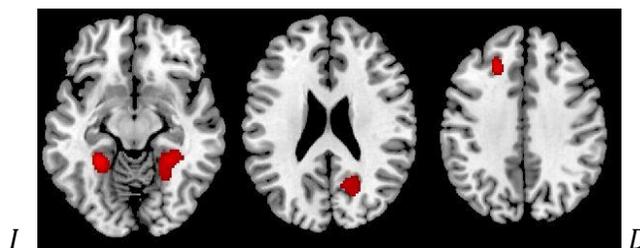


Tabla 41.- Áreas cerebrales en la que los controles muestran mayores activaciones que los pacientes con ELTD en la tarea de PA obtenidas mediante una ANOVA de un factor ( $p < 0.005$ ,  $k=15$ ).

X Y Z	Región de activación	BA	Puntuación Z	Clúster
<b>Controles &gt; pacientes con ELTD en la tarea de PA</b>				
-28 -43 -6	Giro Parahipocampal I Giro Fusiforme I Culmen I	19, 36, 37	4,06	236
-22 31 32	Giro Frontal Medio I Giro Frontal Superior I Giro Frontal Medial I	8, 9	3,86	146
32 -39 -8	Giro Parahipocampal D Giro Fusiforme D Culmen D	19, 36, 37	3,84	262
18 -55 23	Precúneo D	31	3,26	205
-10 -35 42	Giro Cingulado I Precúneo I	31	2,84	28
20 -50 54	Precúneo D	7	2,77	16

Figura 44.-Mapas cerebrales mostrando las activaciones más consistentes en los controles que en los pacientes con ELTD en la tarea de PA obtenidos mediante una ANOVA de un factor ( $p < 0.005$ ,  $k=15$ ). En la imagen podemos observar las activaciones temporales mesiales bilaterales, así como la activación en el precúneo derecho y prefrontal izquierdo.



En el contraste contrario (pacientes con ELTD > controles, ver Tabla 42 y 43 y Figuras 45 y 46), los resultados son parecidos a los obtenidos para el grupo ELTI con activación en áreas extratemporales izquierdas. Para la tarea de CE hallamos una activación superior en la unión temporal frontal izquierda (BAs 13, 22, 9y 45). La tarea de PA muestra activaciones superiores en el cíngulo anterior y cíngulo (BAs 24 y 32), el giro frontal inferior e ínsula izquierda (BAs 13 y 45) y giro medial y superior frontal bilateral con predominio izquierdo (BA 6).

Tabla 42.- Áreas cerebrales en la que los pacientes con ELTD muestran activaciones superiores que los controles en la tarea de CE obtenidas mediante una ANOVA de un factor ( $p < 0,005$ ,  $k=15$ ).

X Y Z	Región de activación	BA	Puntuación Z	Clúster
<i>Pacientes con ELTD &gt; controles en la tarea de CE</i>				
-50 0 7	Giro Precentral I	6, 44	4,45	452
-57 -2 0	Giro Temporal Superiore e Ínsula I	13, 22	4,15	
-55 -18 19	Giro Postcentral I	43	3,42	21
-40 -23 16	Ínsula I	13	3,17	34
-6 51 20	Giro Frontal Medial y Superior I	9	2,90	32
-53 20 14	Giro Frontal Inferior I	45	2,86	18

Figura 45.- Mapas cerebrales mostrando las activaciones más consistentes en los pacientes con ELTD que los controles en la tarea de CE obtenidos mediante una ANOVA de un factor. Los resultados se muestran bajo un umbral  $p < 0,005$ ,  $k=15$ . En la imagen podemos observar las activaciones en la ínsula, el giro frontal inferior izquierdo así como en el giro temporal superior izquierdo.

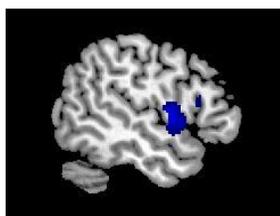
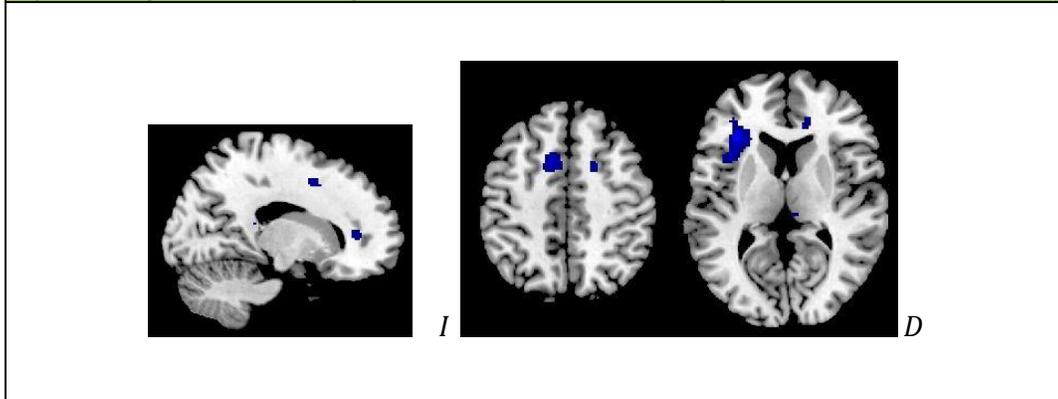


Tabla 43.- Áreas cerebrales en la que los pacientes con ELTD muestran mayores activaciones que los controles en la tarea de PA obtenida mediante una ANOVA de un factor ( $p < 0,005$ ,  $k=15$ ).

X Y Z	Región de activación	BA	Puntuación Z	Clúster
<i>Pacientes con ELTD &gt; controles en la tarea de PA</i>				
-34 26 8	Giro Frontal Inferior I	45	4,45	328
-36 14 10	Ínsula I	13	3,91	
-10 12 45	Giro Frontal Superior y Medial I	6, 32	3,88	147
-18 10 38	Giro Cíngulo I	24, 32	2,78	
14 37 4	Cíngulo Anterior D	32	3,58	40
16 10 42	Giro Frontal Medial D	32	3,57	47
18 15 34	Giro Cíngulo D	24, 32	2,60	
-36 -2 33	Giro Precentral D	6	3,01	20
0 -47 -8	Cerebelo I, C		2,86	25

*Figura 46.-Mapas cerebrales mostrando las activaciones más consistentes en los en los pacientes con ELTD que los controles en la tarea de PA obtenidos mediante una ANOVA de un factor. Los resultados se muestran bajo un umbral  $p < 0.005$ ,  $k=15$ . En los cortes axiales podemos observar las activaciones frontales mediales y superiores bilaterales, así como las activaciones frontales inferiores izquierdas. El corte sagital muestra la activación en el cíngulo anterior.*



En resumen, encontramos que los controles muestran más activación que los pacientes en las áreas temporales mesiales para ambas tareas. Dichas activaciones son bilaterales, pero siempre muestran un predominio relacionado con la lateralidad de la lesión de los pacientes, de modo que los controles muestran más activación que los pacientes en el hemisferio ipsilesional. En la tarea de CE esta activación alcanza el hipocampo, no así en el caso de la tarea de PA. Cuando estudiamos las tareas por separado encontramos un patrón diferencial entre ellas, lo que es lógico dado los procesos de codificación y recuperación que se implican en estas tareas de memoria de forma específica. Así, encontramos activaciones superiores en los controles que en los pacientes en la tarea de CE en áreas temporoparietales que una vez más se lateralizan dependiendo de la lateralización de la epilepsia. Así, las áreas superiores en los controles en áreas temporoparietales y el precúneo son de predominio izquierdo en los pacientes con ELTD y de predominio derecho e los pacientes con ELTI. En cuanto a la tarea de PA, ambos tipos de pacientes mostraban un decremento de la activación con respecto a los controles en el precúneo y cíngulo derecho y el giro frontal medio y superior izquierdo. En cuanto a las comparaciones entre pacientes y controles, los pacientes activaron en mayor medida áreas extratemporales izquierdas en relación a controles.

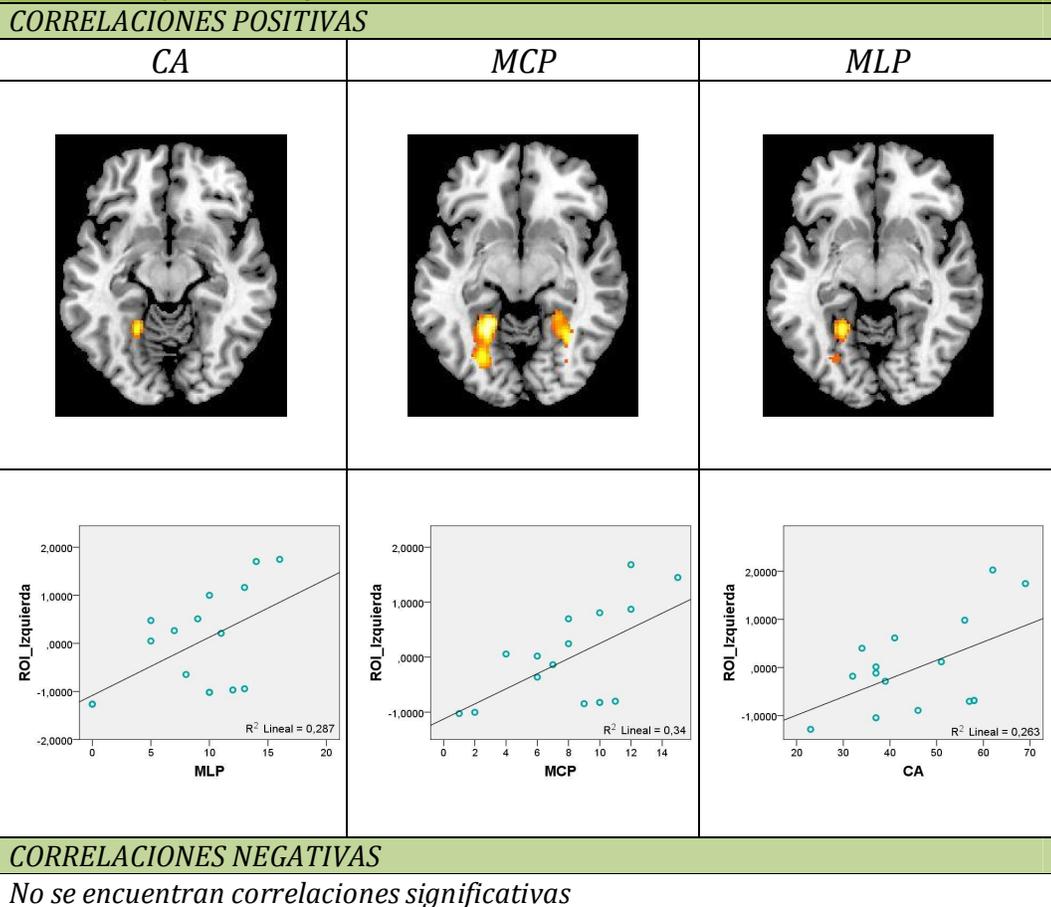
### 3.4.5.2.4.- Correlaciones funcionales

A continuación, se realizó el estudio de las correlaciones entre las variables neuropsicológicas y las activaciones funcionales en áreas temporales mesiales (para el resto del cerebro ver el Anexo III y IV). En primer lugar se analizaron los resultados obtenidos con la tarea de CE en los pacientes con ELTI. Las tres variables neuropsicológicas mostraron una correlación positiva con áreas temporales mesiales ipsilesionales (ver Tabla 44, y Figura 47). En cuanto a la correlación de las puntuaciones obtenidas en la CA, observamos que existe una correlación positiva con el giro parahipocampal y fusiforme izquierdo (BAs 19 y 37). La MCP muestra correlaciones positivas significativas con el giro parahipocampal, fusiforme y lingual bilateral (BAs 19, 36 y 37), aunque con una mayor extensión en el hemisferio izquierdo. Y finalmente la MLP, en el en el giro parahipocampal y fusiforme izquierdo (BAs 19 y 37), así como el lingual y occipital medio bilateral (BAs 18 y 19).

Tabla 44.- Activaciones cerebrales en la que los pacientes con ELTI muestran una correlación positiva entre las activaciones de la CE y las puntuaciones obtenidas en la evaluación neuropsicológica en las regiones de interés ( $p < 0.005$ ,  $k=20$ ).

X Y Z	Región de activación	BA	Puntuación Z	Clúster
<b>Correlaciones positivas CA</b>				
<b>ROI izquierda</b>				
-20 -49 -6	Giro Parahipocampal y Fusiforme	19	3.34	56
<b>Correlaciones positivas MCP</b>				
<b>ROI izquierda</b>				
-20 -47 -6	Giro Parahipocampal	19	3.89	393
-22 -63 -7	Giro Fusiforme y Lingual	19	3.12	
-2 -79 8	Cuneus	18	3.43	42
<b>ROI derecha</b>				
30 -55 -2	Giro Parahipocampal	19	3.45	308
26 -76 2	Giro Lingual	18	3.07	
<b>Correlaciones positivas MLP</b>				
<b>ROI izquierda</b>				
-20 -47 -6	Giro Parahipocampal	19	3.89	393
-22 -63 -7	Giro Fusiforme y Lingual	19	3.12	
-2 -79 8	Cuneus	18	3.43	42
<b>ROI derecha</b>				
30 -55 -2	Giro Lingual Occipital	19	3.45	308

*Figura 47.-Mapas cerebrales mostrando las correlaciones entre las activaciones de la tarea CE y las puntuaciones obtenidas en la evaluación neuropsicológica en los pacientes con ELTI. Los resultados se muestran bajo un umbral  $p < 0.005$ ,  $k = 20$ .*



A continuación, se realizó el estudio de las correlaciones entre las variables neuropsicológicas y las activaciones funcionales en los pacientes con ELTD. Los resultados de la correlación con la CA (ver Tabla 45 y Figura 48) muestran una correlación positiva con el giro fusiforme bilateral, y parahipocampal derecho. En referencia a la MCP la correlación se localiza en el giro parahippocampal, derecho, así como el fusiforme izquierdo. En cuanto a la MLP, encontramos una correlación positiva con áreas localizadas en el giro fusiforme izquierdo, no así en áreas temporales mesiales derechas.

Figura 48.-Mapas cerebrales mostrando las correlaciones entre las activaciones de la tarea CE y las puntuaciones obtenidas en la evaluación neuropsicológica en los pacientes con ELTD. Los resultados se muestran bajo un umbral  $p < 0.005$ ,  $k = 20$ .

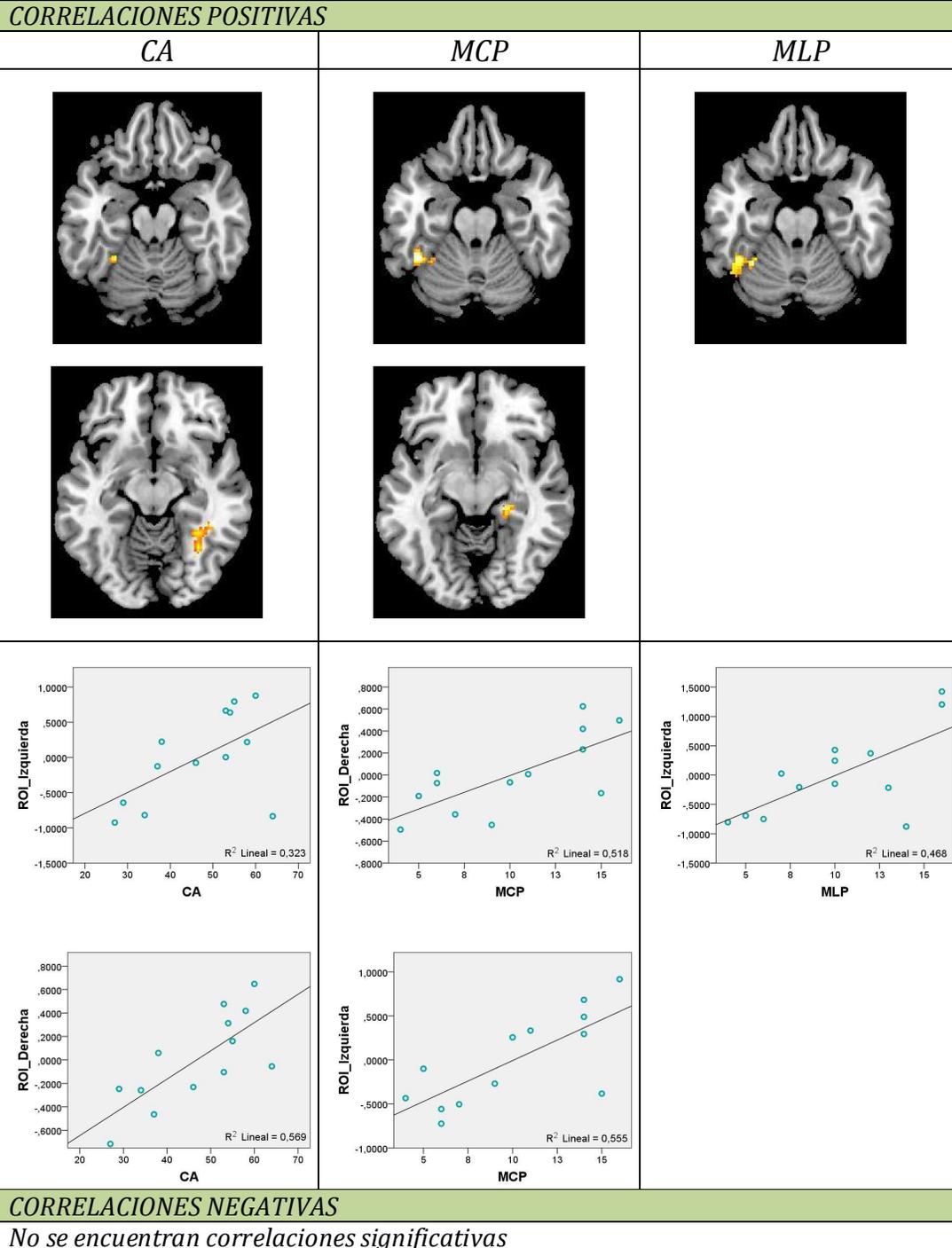


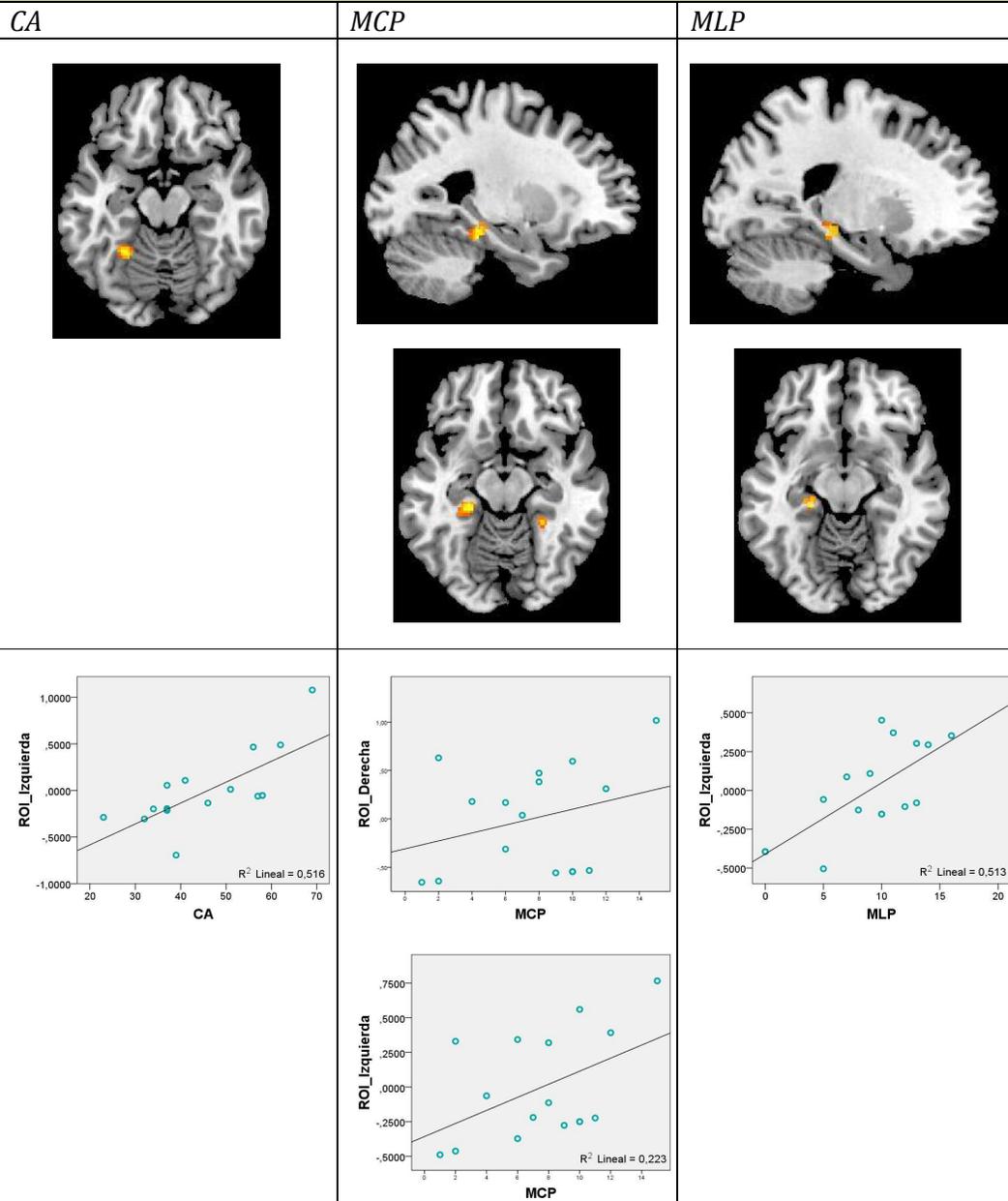
Tabla 45.- Activaciones cerebrales en la que los pacientes con ELTD muestran una correlación entre las activaciones de la CE y las puntuaciones obtenidas en la evaluación neuropsicológica ( $p < 0,005$ ,  $k=20$ ).

<i>X Y Z</i>	<i>Región de activación</i>	<i>BA</i>	<i>Puntuación Z</i>	<i>Clúster</i>
<b>Correlaciones positivas CA</b>				
<b>ROI izquierda</b>				
-30 -47 -13	Giro Fusiforme	37	3.15	24
<b>ROI derecha</b>				
34 -43 -1	Giro Parahipocampal	19	3.33	120
32 -47 -9	Giro Fusiforme	37	3.12	
<b>Correlaciones positivas MCP</b>				
<b>ROI izquierda</b>				
-42 -45 -15	Giro Fusiforme	37	3.82	75
<b>ROI derecha</b>				
22 -29 -7	Giro Parahipocampal	28, 30	3.16	25
<b>Correlaciones positivas MLP</b>				
<b>ROI izquierda</b>				
-42 -49 -16	Giro Fusiforme	37	3.34	

A continuación pasaremos a describir los resultados obtenidos del estudio de las correlaciones entre los mapas de activación de la tarea de PA y los datos neuropsicológicos. En primer lugar describiremos los resultados encontrados en los pacientes con ELTI (ver en la Tabla 46 y Figura 49). Los resultados de las correlaciones con la CA mostraron correlaciones positivas con el fusiforme izquierdo. Las correlaciones positivas con la MCP se localizan en el giro parahipocampal y bilateral, y el hipocampo izquierdo. Finalmente, los pacientes con ELTI muestran una correlación positiva entre las activaciones en la tarea de PA y las puntuaciones obtenidas en la MLP de nuevo en el giro parahipocampal bilateral y el hipocampo izquierdo. Los pacientes con ELTD no mostraron correlaciones significativas en áreas temporales mesiales.

Figura 49.-Mapas cerebrales mostrando las correlaciones entre las activaciones de la tarea PA y las puntuaciones obtenidas en la evaluación neuropsicológica en los pacientes con ELTI. Los resultados se muestran bajo un umbral  $p < 0.005$ ,  $k = 20$ .

**CORRELACIONES POSITIVAS**



**CORRELACIONES NEGATIVAS**

No se encuentran correlaciones significativas

Tabla 46.- Activaciones cerebrales en la que los pacientes con ELTI muestran una correlación entre las activaciones de PA y las puntuaciones obtenidas a partir de la evaluación neuropsicológica ( $p < 0.005$ ,  $k = 20$ ).

X Y Z	Región de activación	BA	Puntuación Z	Clúster
<b>Correlaciones positivas CA</b>				
<b>ROI izquierda</b>				
-26 -49 -11	Giro fusiforme	37	3.32	54
<b>Correlaciones positivas MCP</b>				
<b>ROI izquierda</b>				
-24 -30 -10	Giro parahipocampal Hipocampo	36	3.45	94
<b>ROI derecha</b>				
26 -39 -8	Giro parahipocampal	36	3.26	68
X Y Z	Región de activación	BA	Puntuación Z	Clúster
<b>Correlaciones positivas MLP</b>				
<b>ROI izquierda</b>				
-24 -30 -10	Giro parahipocampal Hipocampo	36	3.45	94
<b>ROI derecha</b>				
26.0 -39 -8	Giro parahipocampal	36	3.26	68

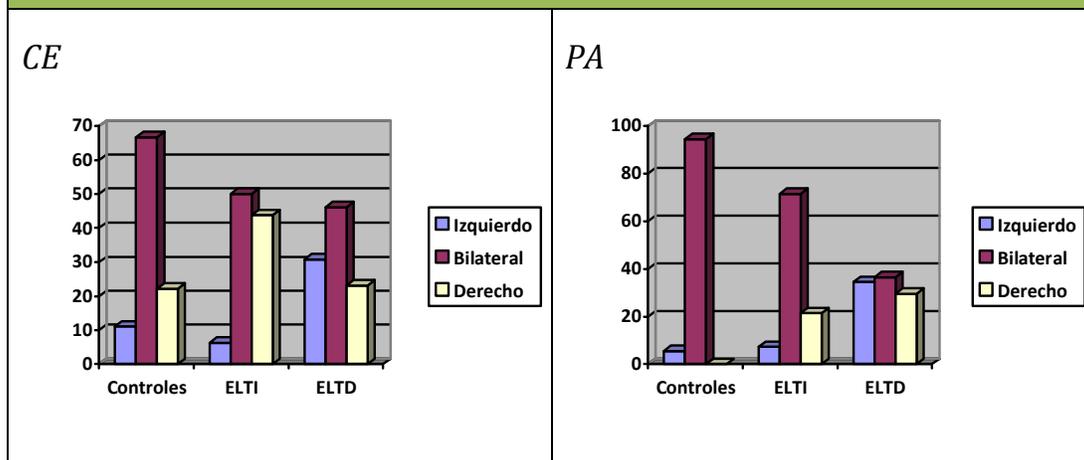
En conclusión, los pacientes con ELTI mostraron una correlación positiva con las variables neuropsicológicas en áreas temporales mesiales de predominio izquierdo (giro parahipocampal, fusiforme), que en ocasiones alcanzaban el hipocampo izquierdo. Mientras que aquéllos con ELTD mostraron una correlación positiva tan solo en la tarea de CE en áreas bilaterales (giro parahipocampal y fusiforme) normalmente de predominio izquierdo. Cabe señalar, que sin embargo las áreas temporales mesiales derechas llegaban a zonas más anteriores.

#### 3.4.5.2.5.-Índices de lateralización y correlaciones

Los resultados obtenidos para cada una de los índices obtenidos y los grupos se muestran en la Tabla 47 y Figura 50 y 51. En la tarea de CE, 12 controles mostraron una distribución bilateral (66.7%), dos participantes mostraron un predominio izquierdo y 4 predominio derecho (rango de -35 a 21). En referencia a los pacientes con ELTD, 6 mostraron una distribución bilateral (46.2%), 4 un predominio izquierdo (30.8%) y 3 predominio derecho (rango de -45 a 100). Finalmente, 8 pacientes con ELTI mostraron una distribución bilateral (50.0%), 7

predominio derecho (43.8%) y 1 predominio izquierdo (rango de -100 a 30). En cuanto a la tarea de PA, todos los controles mostraron una distribución bilateral para todos los sujetos menos uno (94.4%) con predominio izquierdo (rango de -14 a 42). Los pacientes con ELTD mostraron una distribución bilateral en 4 sujetos (36.4%), predominio izquierdo en 4 (36.4%) y predominio derecho en 3 (rango de -53 a 82). En cuanto a los pacientes con ELTI, 10 mostraron una distribución bilateral (71.4%), 3 predominio derecho (21.4%) y 1 predominio izquierdo (rango de -29 a 26).

Figura 50- Porcentaje de los ILs correspondientes a cada categoría en cada grupo para ambas tareas.



Los ILs fueron analizados mediante un ANOVA comparando los tres grupos para cada tarea. Las comparaciones entre grupos para la tarea de CE evidenció que existían diferencias significativas entre los grupos ( $F(2, 44)=3.89, p<0.05$ ). El análisis de los contrastes mediante hipótesis a priori, evidenció que el grupo de pacientes con ELTI difería significativamente del grupo de aquéllos con ELTD ( $t_{(44)}=2.74, p=0.005$ ) y con el grupo control ( $t_{(44)}=1.79, p=0.04$ )

El número de vóxels se analizó mediante un ANOVA de medidas repetidas incluyendo la lateralidad como factor intrasujeto y el grupo como factor entre sujetos. Los resultados mostraron que no existían diferencias significativas entre los grupos, aunque sí una tendencia a la diferencia en la lateralidad ( $F(2, 40)=3.75$

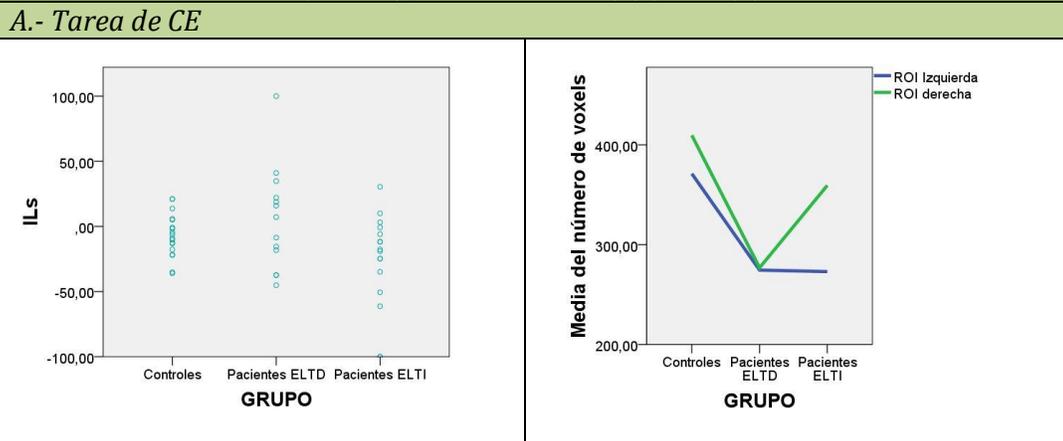
p=0.059), con un mayor número de vóxels en la ROI derecha que en la izquierda (ver Tabla 47).

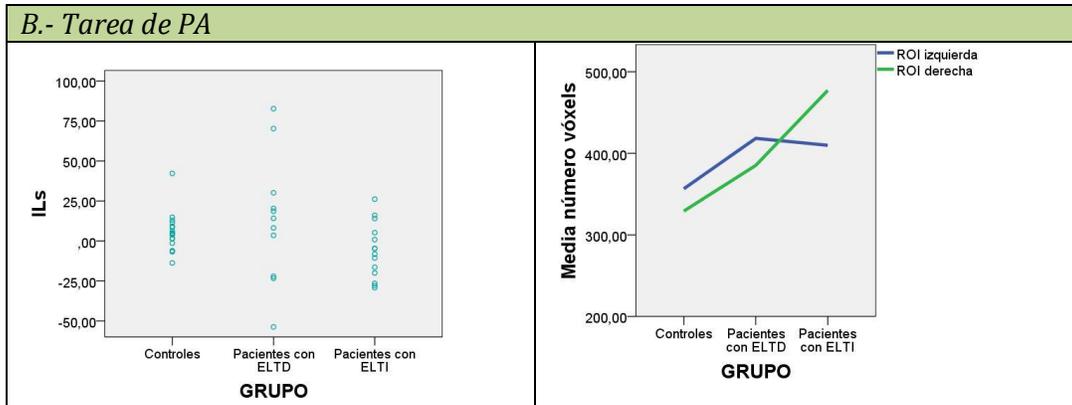
En cuanto a la tarea de PA, la comparación entre los ILs mediante una ANOVA de un factor y contrastes a priori evidenció que los pacientes con ELTI mostraban diferencias significativas en comparación a aquéllos con ELTD ( $t_{(40)}=2.08$ ,  $p=0.22$ ) y una tendencia a la diferencia en comparación a los controles ( $t_{(40)}=1.35$ ,  $p=0.09$ ). El análisis de los resultados obtenidos tras la comparación del número de vóxels activados en los distintos hemisferios en los distintos grupos, evidenció que no existían diferencias entre los hemisferios, ni entre grupos.

Tabla 47.- Media y desviación típica de los ILs, el número de vóxels activados en el hemisferio izquierda y derecho dentro de las ROIs en la tarea de CE y PA.

CE	controles	ELTI	ELTD	Diferencias
Vóxels izquierda	371.17(225.42)	273.06(187.33)	274.54(251.90)	ns
Vóxels derecha	409.56(224.20)	359.37(211.01)	276.92(213.47)	ns
ILs	-6.89(16.55)	-26.21(36.31)	5.96(39.85)	$F(2, 44)=3.89$ , $p<0.05$
PA	controles	ELTI	ELTD	
Vóxels izquierda	356.50(206.24)	409.86(251.27)	418.36(218.55)	ns
Vóxels derecha	329.11(215.69)	477.14(336.43)	385.18(259.53)	ns
ILs	5.12(11.95)	-6.12(17.24)	13.55(39.54)	ns

Figura 51: Representación gráfica de los ILs de cada sujeto(izquierda) y la media del número de vóxels activados en las ROIS (derecha) para la tarea de CE(A), y de PA(B).





Para finalizar, comparamos los ILs obtenidos en cada una de las tareas. El estudio de la comparación de las tareas entre los grupos, evidenció que tan sólo los controles mostraban diferencias significativas entre ellas ( $t_{(16)} = -3.68$ ,  $p < 0.005$ ), mientras que las diferencias no fueron significativas para los grupos de pacientes ( $p > .10$ ). El estudio de las correlaciones entre ambas, sin embargo, mostró que eran los controles los que mostraban una correlación positiva entre tareas ( $r_{(17)} = 0.45$ ,  $p < 0.05$ ), mientras que las correlaciones entre ambos ILs no fueron significativas para los grupos de pacientes ( $r_{(11)} = 0.16$  para ELTI y  $r_{(14)} = 0.33$  para ELTD).

Por lo tanto, el análisis de los ILs y el número de vóxeles evidenció la existencia de un aumento de la distribución contralesional en ambos tipos de pacientes, para ambas tareas. Los pacientes con ELTD mostraban mayor predominio izquierdo, mientras que aquéllos con ELTI mostraban mayor predominio derecho. Además, la comparación entre tareas evidenció que existían diferencias significativas entre las tareas en el grupo control, que a su vez mostraron una correlación positiva significativa.

#### 3.4.5.2.6.-- Correlaciones con las variables neuropsicológicas

A continuación se realizó el estudio correlacional con el fin de evaluar la relación entre las variables neuropsicológicas y los ILs y número de vóxeles activados en la tarea de CE (ver Tabla 48). Cabe señalar que en los pacientes con

ELTI, se evidenció la existencia de una tendencia a la correlación positiva entre los vóxels activados en la izquierda y la MCP ( $r_{(16)}=0.37$ ,  $p=0.078$ ). Asimismo, existía una tendencia a la correlación positiva entre los ILs y la MCP ( $r_{(16)}=0.38$ ,  $p=0.075$ ). En cuanto a los pacientes con ELTD existían una tendencia a la correlación positiva entre el número de vóxels activados en la ROI derecha y la MLP ( $r_{(13)}=0.44$   $p=0.066$  y la CA ( $r_{(13)}=0.43$   $p=0.073$ ).

Tabla 48.- Estudio de las correlaciones entre las variables neuropsicológicas y los índices obtenidos a partir de la tarea de CE en ambos grupos de pacientes

<i>ELTI</i>	<i>MCP</i>	<i>MLP</i>	<i>CA</i>
<i>Vóxels izquierda</i>	0.37	0.17	0.04
<i>Vóxels derecha</i>	0.29	0.17	0.03
<i>ILs</i>	0.38	0.13	0.17
<i>ELTD</i>			
<i>Vóxels izquierda</i>	0.35	0.23	0.34
<i>Vóxels derecha</i>	0.51*	0.44	0.43
<i>ILs</i>	-0.55*	-0.57*	-0.56*

\* Correlación significativa al nivel  $p<0.05$

\*\* Correlación significativa al nivel  $p<0.001$

El estudio correlacional realizado entre las puntuaciones de los test neuropsicológicos y los datos extraídos de la tarea de PA se muestra en la Tabla 49. Cabe señalar que en los pacientes con ELTD existían una tendencia a la correlación positiva entre el número de vóxels activados en la ROI derecha y la CA ( $r_{(11)}=0.42$   $p=0.096$ ).

Tabla 49.- Estudio de las correlaciones entre las variables neuropsicológicas y los índices obtenidos a partir de la tarea de PA en ambos grupos de pacientes.

<i>ELTI</i>	<i>MCP</i>	<i>MLP</i>	<i>CA</i>
<i>Vóxels izquierda</i>	0.20	0.14	0.046
<i>Vóxels derecha</i>	0.24	0.21	0.17
<i>ILs</i>	0.14	0.18	0.07
<i>ELTD</i>			
<i>Vóxels izquierda</i>	0.35	0.32	0.33
<i>Vóxels derecha</i>	0.22	0.26	0.42
<i>ILs</i>	0.06	-0.00	-0.28

\* Correlación significativa al nivel  $p<0.05$

\*\* Correlación significativa al nivel  $p<0.001$

En conclusión, sobre todo la tarea de CE, mostró que las activaciones mayores en áreas ipsilesionales eran las que correlacionaban positivamente con la ejecución en las tareas de memoria verbal, tanto en los pacientes con ELTI como en aquéllos con ELTD. Este hecho se evidenciaba tanto en el número de vóxels ipsilesionales como a través del estudio de los ILs.

Dado que es el hemisferio contralesional el que parece predecir el déficit, y con ánimo de mejorar la muestra, organizamos los datos en actividad contralesional e ipsilesional en relación al tipo de paciente (ver Tablas 50 y 51). De este modo, los ILs positivos eran aquéllos de predominio ipsilesional (predominio izquierdo para los pacientes con ELTI y predominio derecho para aquéllos con ELTD). Así, el estudio de las correlaciones con la tarea de CE mostró una tendencia a la correlación positiva entre los vóxels activados en el hemisferio contralesional y la MCP ( $r_{(29)}=0.26$ ,  $p=0.084$ ) y los vóxels activados en el hemisferio ipsilesional y la MLP ( $r_{(29)}=0.28$ ,  $p=0.067$ ). El estudio de las correlaciones con la PA se mostró correlaciones significativas.

Tabla 50.- Estudio de las correlaciones entre las variables neuropsicológicas y los índices obtenidos a partir de la tarea de CE organizado por actividad ipsilesional y contralesional en ambos grupos de pacientes.

	MCP	MLP	CA
Vóxels ipsilesional	0.43**	0.28	0.22
Vóxels contralesional	0.26	0.16	0.16
ILs	0.50**	0.37*	0.38*

\* Correlación significativa al nivel  $p<0.05$

\*\* Correlación significativa al nivel  $p<0.001$

Tabla 51.- Estudio de las correlaciones entre las variables neuropsicológicas y los índices obtenidos a partir de la tarea de PA organizado por actividad ipsilesional y contralesional en ambos grupos de pacientes.

	MCP	MLP	CA
Vóxels ipsilesional	0.19	0.19	0.21
Vóxels contralesional	0.23	0.23	0.22
ILs	-0.02	0.07	0.21

\* Correlación significativa al nivel  $p<0.05$

\*\* Correlación significativa al nivel  $p<0.001$

### **3.4.5.3.-Discusión**

En conclusión, y de acuerdo a nuestras hipótesis, encontramos que existe una reorganización de las funciones de la memoria, con un aumento de la distribución contralesional de las mismas en los pacientes con ELT. Este aumento de la asimetría se debe a una disminución de la actividad generalizada en los pacientes, que es más acusada en el hemisferio ipsilesional. Asimismo, el estudio de la funcionalidad de las áreas temporales mesiales evidencia que es la preservación de la actividad ipsilesional la que se relaciona con la mejor memoria verbal, de modo que este proceso de reorganización resultaría disfuncional.

#### **3.4.5.3.1.-Redes neuronales implicadas en las tareas de CE y PA**

##### **3.4.5.3.1.1.-Tarea de CE**

De acuerdo a los estudios previos, los controles mostraron las activaciones esperadas en el LTM y áreas occipitales y occipitotemporales (Detre y cols., 1998; Szaflarski y cols., 2004) que se ubicaban en el hipocampo, el giro parahippocampal y fusiforme de forma bilateral así como en el lóbulo occipital. Las activaciones temporales mesiales, como ya introdujimos en el marco teórico, se relacionan con la memoria mediante procesos de codificación de los ítems individualmente y de la codificación de su contexto, así como a la consolidación de las relacionales del ítem y el contexto. Las activaciones más posteriores en áreas occipitales se relacionan con el procesamiento visual de las imágenes. También encontramos las activaciones temporoparietales descritas previamente (Binder y cols., 2005). Los últimos estudios empiezan a dar relevancia a dichas áreas en la codificación y recuperación de la información, y sugieren que tiene un rol fundamental en los procesos atencionales (Uncapher y Wagner, 2009). Así, relacionan las áreas dorsales (BA 7) del córtex parietal posterior a la orientación de la atención en situaciones dirigidas por objetivos, mientras que vinculan las áreas más ventrales (BAs 39 y 40) a la orientación reflexiva hacía la información que captura automáticamente la atención.

Esta tarea también mostró activaciones consistentes en áreas frontales y de los ganglios basales (caudado y putamen). Ambas áreas se han relacionado en la bibliografía previa con las funciones de la memoria de trabajo involucrado en los procesos de codificación (Blumenfeld y Ranganath, 2007; Johnson y Ojemann, 2000). En cuanto a las áreas prefrontales, la bibliografía es clara en torno a su función en el componente de memoria de trabajo en la codificación y recuperación de la información. Parece ser que existe una subdivisión en el mismo, el córtex prefrontal dorsolateral se relaciona con los procesos de organización de la información, mientras que el córtex prefrontal ventromedial se relaciona con la selección de información relevante para dicha codificación. Los ganglios basales también se han vinculado a dicha función. Parece ser que mientras las áreas prefrontales se encargan de la monitorización y la selección de las estrategias óptimas implicadas en el aprendizaje y el recuerdo, los ganglios basales, y en concreto el núcleo caudado, se encargarían de iniciar y mantener dichas conductas (Grahn y cols., 2009).

Finalmente, también se encontraron activaciones significativas en el tálamo y el cerebelo bilateral. En cuanto al tálamo, las áreas diencefálicas (como ya dijimos en la introducción), forman parte del circuito neuronal implicado en la memoria. Lesiones en áreas discretas del mismo pueden dar lugar a los llamados síndromes amnésicos diencefálicos, aunque no existe un acuerdo unánime en la bibliografía previa en torno a la función concreta de estas áreas (Van der Werf y cols., 2000). Los últimos estudios parecen vincularla tanto con la memoria a corto plazo como a largo plazo, como un sistema de alerta que aumenta el procesamiento de información y su codificación efectiva (Johnson y Ojemann, 2000). Futuros estudios son necesarios para aclarar este punto. La función del cerebelo en la red de memoria, aún es objeto de debate. Los últimos estudios lo relacionan más que con los procesos de memoria propiamente dichos, con la creación de estructuras temporales coherentes para organizar los episodios a recordar (Weis y cols., 2004).

En cuanto a los pacientes, y de acuerdo con nuestra hipótesis, encontramos un decremento generalizado de la activación, que es especialmente relevante en el lóbulo temporal mesial ipsilesional. Asimismo, ambos tipos de pacientes muestran una disminución de la activación temporoparietal que es especialmente evidente en el hemisferio contralesional. Estudiaremos las diferencias entre grupos de forma más detallada en los resultados de su comparación directa

#### 3.4.5.3.1.2.-Tarea de PA

La tarea de PA también mostró las activaciones esperadas (Ávila y cols., 2006; Jokeit y cols., 2001). Los controles mostraron activaciones en el giro parahippocampal, fusiforme y lingual de forma bilateral en la llamada área parahippocampal de lugar, vinculado previamente al procesamiento de puntos de referencia y trazados en tareas de exploración de ambientes visuales. También se encontraron activaciones en áreas parietales inferiores y temporales superiores y medias que en este tipo de tareas parecen jugar un papel fundamental en lo relacionado con la navegación mental y la imaginación. El precúneo y el cíngulo posterior bilateral se encontraron implicados en la ejecución de la tarea de PA y se han vinculado en la bibliografía previa con el procesamiento mnésico de la información espacial visual. En cuanto a las áreas más frontales, encontramos activaciones en el frontal superior y medio bilateral, así como en el frontal medial y cíngulo anterior, y la ínsula izquierda que se vinculan a la secuenciación y la planificación de los recorridos. También se observaron activaciones consistentes en los ganglios basales (globo pálido y putamen derecho) y el tálamo bilateral que como citamos previamente se relacionan con el control atencional de la memoria. Finalmente, encontramos activaciones cerebelares derechas, que en este tipo de tareas se pueden relacionar con sus funciones motoras de secuenciación y temporización de las acciones.

Los pacientes, una vez más, mostraron una disminución generalizada de las activaciones a nivel bilateral, pero con especial relevancia en áreas temporales

ipsilesionales. De hecho, los pacientes con ELTD mostraron ausencia de activación temporal derecha.

#### 3.4.5.3.2.-Reorganización de las funciones de memoria

De acuerdo a nuestras hipótesis, nuestros resultados confirmaron la existencia de una reorganización de las funciones de la memoria en los pacientes caracterizada por una disminución de las activaciones en el lóbulo temporal mesial bilateral, con especial relevancia en el hemisferio ipsilesional. El estudio de los mapas de activación evidenció la mayor activación de los controles en áreas temporales mesiales de forma bilateral, con un predominio marcado por la lateralización de los pacientes (los pacientes con ELTI mostraban mayor decremento en el LTM izquierdo, aquéllos con ELTD en el derecho). Así, esta disminución de la activación llegaba al hipocampo en la tarea de CE, no así en el paseo. Además, el análisis categórico de los ILs y el estudio estadístico evidenció que los pacientes con ELTD y ELTI diferían de forma significativa, de modo que ambos grupos de pacientes aumentaban la distribución contralesional. Los pacientes con ELTI también mostraron diferencias significativas con los controles.

Se han obtenido resultados similares en los estudios previos con tareas de codificación y recuerdo de imágenes abstractas, escenas visuales, caras, palabras, localización de objetos y navegación espacial (Branco y cols., 2006; Cheung y cols., 2006; Detre y cols., 1998; Dupont y cols., 2000; Frings y cols., 2008; Golby y cols., 2002; Janszky y cols., 2004; Jokeit y cols., 2001; Powell y cols., 2007; Rabin y cols., 2004; Richardson y cols 2003,2004). Detre y cols. (1998) en el estudio original de la tarea de CE encontraron un mayor predominio derecho para los pacientes con ELTI (4 de 7 pacientes), y mayor predominio izquierdo para los pacientes con ELTD (2 de 3 pacientes). También cabe destacar que al igual que en nuestros datos habían sujetos con distribuciones ipsilesionales, como el caso de un paciente con ELTI que mostró un predominio izquierdo en la tarea de CE, resultado que se encontraba en concordancia con el test de Wada. Jokeit y cols. (2001), también encontraron que la tarea de PA era capaz de lateralizar el foco epileptógeno en el

90% de los pacientes con ELT unilateral, lo que en principio es un tanto por cien más elevado que el nuestro. Otros estudios encontraron resultados similares como el de Golby y cols. (2002) y Rabin y cols. (2004) con una tarea de codificación de caras, patrones y escenas, el de Frings y cols. (2008) mediante una tarea de codificación y recuerdo de la localización de objetos en un entorno virtual, o Powell y cols. (2007) y Bonelli y cols. (2010) con una tarea de codificación de dibujos, caras y palabras.

Pero ¿a qué se debe este aumento de la distribución contralesional? El aumento de la asimetría en los ILs puede deberse a una disminución ipsilesional o un aumento contralesional. No todos los estudios han explicado este fenómeno, y además en ocasiones se encuentran evidencias divergentes. En cuanto a Jokeit y cols. (2001), afirmaron que el aumento de la distribución contralesional se debía a una disminución de la actividad ipsilesional. Cheung y cols. (2006), mediante una tarea de CE mostraron en sus pacientes una disminución generalizada de las activaciones temporales mesiales bilateral (hipocampo, giro parahipocampal y fusiforme), pero que esta disminución era más evidente en el hemisferio ipsilesional. Por otra parte, existen estudios que han encontrado un aumento de las activaciones contralesionales. Golby y cols. (2002), mediante su tarea de caras, escenas, patrones y palabras, encontraron en un análisis conjunto que existía un aumento contralesional de las activaciones. Sin embargo, al separar cada uno de los tipos de estímulos susceptibles de un tipo de codificación verbal o visuoespacial, encontraron únicamente un aumento contralesional en la tarea de patrones para los pacientes con ELTD y en las palabras para aquéllos con ELTI. Richardson y cols., (2003) con una tarea de codificación de palabras y pacientes con ELTI y memoria normal observaron una mayor activación contralesional en el hipocampo y el giro parahipocampal.

Por lo tanto, parece ser que el patrón de reorganización de las funciones de memoria depende de las demandas específicas de las tareas. Aquellas que se codifican dualmente suelen mostrar un decremento generalizado de predominio ipsilesional, más que un aumento contralesional de un hemisferio que en principio

ya está implicado. Mientras que aquellas tareas más específicas para un tipo de material, muestran un aumento de la actividad contralesional a hemisferios que anteriormente estaban implicados en menor medida que el ipsilesional.

En conclusión, nuestros resultados están en concordancia con los obtenidos en los estudios previos con tareas similares que permiten procesamientos duales de los estímulos. Se encuentra un aumento de las distribuciones contralesionales en los pacientes con ELT, que se debe no a un aumento de la actividad contralesional, sino más bien a una disminución generalizada de la actividad en áreas temporales mesiales bilaterales con especial énfasis en el hemisferio ipsilesional. En consecuencia, se evidencia que las epilepsias del LTM unilaterales, pueden producir alteraciones funcionales que no se encuentran circunscritas únicamente al lóbulo ipsilesional, si no que se distribuyen por ambos hemisferios y que pueden explicar las alteraciones encontradas en la memoria verbal y no verbal en ambos tipos de pacientes tal y como proponen los nuevos modelos de la especificidad de la tarea.

También cabe señalar los resultados obtenidos en la comparación entre tareas. Únicamente los controles mostraron diferencias significativas entre las tareas, así como una correlación positiva significativa entre ellas. Este patrón puede deberse a la distinta naturaleza de las tareas de memoria. La tarea de CE se relaciona con la codificación de la información y tienen mayor predominio derecho y la PA con su recuperación y muestra mayor predominio izquierdo. Cabe señalar que, sin embargo, la media de ambas se encontraba dentro de la clasificación categórica de bilateral. Por otra parte, la correlación entre ellas mostraba que ambas muestran una distribución con un sentido similar.

En los grupos de pacientes, por su parte, los ILs de ambas tareas no mostraron diferencias ni correlaciones significativas. La ausencia de diferencias era esperable ya que ambas tareas miden procesos relacionados con el LTM. Sin embargo, la ausencia de correlación entre los ILs refleja que ambas tareas parecen medir procesos afectados en la ELT de forma distinta y que, por tanto, es importante utilizar ambas medidas en la evaluación de la memoria. Estudios

previos habían indicado que es posible la obtención de ILs con clasificaciones divergentes y, por lo tanto, con consecuencias clínicas distintas (Ávila y cols, 2006).

#### 3.4.5.3.3.- Correlaciones funcionales

En cuanto a la naturaleza de esta reorganización, el estudio de la relación de las activaciones funcionales y los datos neuropsicológicos en las pruebas de memoria verbal evidenció que es la preservación de las activaciones en el LTM ipsilesionales la que correlaciona positivamente con la ejecución en las tareas en ambos tipos de pacientes, aunque bajo algunas especificaciones. El estudio de los mapas de activación evidenció que en los pacientes con ELTI existía una correlación positiva entre las pruebas neuropsicológicas y las activaciones temporales, en ocasiones bilaterales, pero siempre con predominio izquierdo. En cuanto a los pacientes con ELTD, tan solo la tarea de CE mostró correlaciones significativas en áreas temporales mesiales. Las activaciones eran bilaterales, muchas veces de predominio izquierdo, aunque cabe destacar que las derechas siempre eran más anteriores. El estudio de los ILs y los vóxels ofrecían una conclusión más clara. Los pacientes mostraron una correlación positiva con el número de vóxels activados con el hemisferio ipsilesional y las puntuaciones neuropsicológicas. El estudio de los ILs mostró una correlación directa en el caso de los pacientes con ELTI como inversa en los pacientes con ELTD. Todas estas correlaciones eran mucho más significativas en el caso de la tarea de CE. Finalmente, agrupamos los datos de forma que pudiéramos analizar la actividad contralesional de forma conjunta en ambos grupos de pacientes. Una vez más la tarea de CE mostró correlaciones positivas entre las puntuaciones de memoria verbal y los vóxels ipsilesionales y los ILs, no así la tarea de PA.

Por lo tanto, en conjunto, estos datos sugieren que ambos tipos de pacientes mostraron una correlación positiva entre las puntuaciones de memoria verbal y una distribución ipsilesional o de predominio ipsilesional en áreas temporales mesiales, que es más evidente en los pacientes con ELTI evaluados mediante la tarea de CE.

Los estudios previos muestran conclusiones contradictorias en torno a este tema. En cuanto a los pacientes con ELTI algunos estudios muestran que son las activaciones ipsilesionales a nivel prequirúrgico las que correlacionaban positivamente con las mejores puntuaciones en tareas de memoria verbal (Ávila y cols, 2006; Bonelli y cols., 2010; Powell y cols., 2007). De hecho, Powell incluso añadía que las activaciones contralesionales correlacionaban con peores ejecuciones, postulando que por lo tanto el LTM contralesional no era capaz de asumir las funciones de memoria del lóbulo ipsilesional. Mientras que otros (Richardson y cols., 2003) concluyeron que es el hemisferio contralateral el que sustenta la memoria verbal en pacientes con ELTI sin alteraciones de memoria. Nuestros resultados van en la línea de los estudios de Powell y Bonelli, que en el último caso es aquel con una muestra más superior. Únicamente la MCP mostró correlaciones derechas, que no se confirmaron en el estudio de los ILs, de modo que encontramos que es el LTM ipsilesional el que sustenta los procesos de memoria verbal en estos pacientes.

En cuanto a los resultados hallados en pacientes con ELTD, no se corresponden plenamente con nuestros datos. Así, siempre se ha encontrado que la actividad ipsilesional correlacionaba con mejores puntuaciones en memoria, pero memoria no verbal (Bonelli y cols., 2010; Jokeit y cols., 2001; Powell y cols., 2007; Ávila y cols, 2006). Quizá esto pueda explicar el patrón más confuso a la relación de la memoria verbal con las tareas funcionales, aunque cabe señalar que esta relación existe, que se produce con zonas más anteriores en áreas ipsilesionales que las contralesionales y que podría dar explicación a las alteraciones verbales que se observan en algunos pacientes con ELTD tras la cirugía.

#### 3.4.5.3.4.-Reorganización en otras áreas

Encontramos patrones de reorganización distintos en el resto de las áreas implicadas en las tareas, lo que da cuenta de la diferencia en la naturaleza de las mismas. En cuanto a la tarea de CE encontramos una disminución de la activación

en los pacientes con respecto a los controles en áreas temporoparietales y el precúneo. Los pacientes con ELTD mostraron menor actividad en el hemisferio izquierdo, mientras que en los pacientes con ELTI se observó en el hemisferio derecho. Estas activaciones se relacionan en la bibliografía previa en este tipo de tareas con los procesos atencionales de orientación encubierta. Así, existe poca evidencia sobre alteraciones de la memoria en pacientes con lesiones en estas áreas, pero los últimos estudios mediante técnicas de neuroimagen parecen apoyar su importancia tanto en la codificación como en la recuperación de la información (Cabeza y cols., 2008; Uncapher y Wagner, 2009). Por tanto, los pacientes con ELT parecen mostrar una alteración de las redes normalmente implicadas en estos procesos, con una disminución de la actividad contralesional que puede explicar la peor ejecución en tareas de memoria y que se relacionaría con una disminución de los procesos atencionales encargados de asegurar el éxito de la codificación.

Siguiendo el análisis de la tarea de CE, los pacientes mostraron un aumento de las activaciones en las áreas extratemporales, fundamentalmente en la unión temporofrontal que alcanzaban áreas frontales medias y superiores con predominio izquierdo. Las áreas prefrontales se han vinculado al componente de memoria de trabajo de los sistemas de memoria. Nuestros resultados muestran en ambos tipos de pacientes un aumento de las demandas cognitivas, que por su ubicación parece ser que se relacionen más con la selección de la información relevante a procesar que con la organización de la misma. Existe poca literatura en torno a la alteración de estas áreas en los pacientes con ELT evaluadas mediante técnicas de RMf. Encontramos dos estudios que hacen referencia a ellas, que muestran resultados contradictorios. Así el estudio de Dupont y cols (2000) evidenció un aumento dramático de las activaciones en los pacientes con ELTI (n=7) en el córtex frontal dorsolateral izquierdo y medial. Por otra parte, Maccota y cols (2007) mostraron una mayor activación frontal derecha en pacientes con ELTI comparado con los controles y los pacientes con ELTD. Nuestros resultados muestran un aumento de la activación ventrolateral izquierda en ambos tipos de pacientes, que estaría relativa concordancia con los obtenidos por Dupont y cols que muestran una máxima ubicada en áreas más dorsolaterales. Lo que sí parece

evidente es que existe un aumento de las demandas atencionales que se vinculan al córtex prefrontal dorsolateral. Esto podría relacionarse con la disminución de la funcionalidad en áreas temporoparietales

En cuanto a la tarea de PA, ambos tipos de pacientes mostraban un decremento de la activación con respecto a los controles en el precúneo y cingulado derecho y el giro frontal medio y superior izquierdo. En cuanto al precúneo se ha reconocido junto con áreas parietales posteriores como un componente fundamental en la red neuronal funcionalmente involucrada en los procesos de conducta guiada por información espacial. Así, en especial el precúneo derecho se ha considerado una zona de alto orden encargada del control atencional de los aspectos espaciales envueltos en la conducta motora (Cavanna y Trimble, 2006). Además, las últimas evidencias afirman que este control no sólo lo realiza cuando se ejecutan los movimientos dirigidos por objetivos, sino también en ausencia de respuestas motoras abiertas. La disminución de estas áreas en los pacientes con ELT muestra la disminución de sus capacidades en este tipo de tareas, y más que a los procesos de memoria en sí, se relaciona con los procesos de navegación mental. En cuanto a las activaciones prefrontales dorsolaterales, en este tipo de tareas se relacionan con la organización de la información visoespacial (Ávila y cols., 2006). Parece pues evidente que existe un déficit en este tipo de demandas cognitivas en los pacientes. En cuanto a las activaciones superiores en los pacientes, se evidencia un aumento en áreas extratemporales, sin existir un patrón claro en ambos tipos de pacientes. Sí que coinciden ambos grupos en el aumento de las activaciones del cingulado, que se relacionaría con la monitorización de la acción.

Por lo tanto, nuestros datos evidencian que tanto los pacientes con ELTD y ELTI muestran una reorganización de las funciones de la memoria caracterizada por una disminución de las activaciones ipsilesionales. Además, añade que es la preservación de esta activación la que ayuda a los pacientes a conservar sus funciones de memoria verbal. No se encontraron correlaciones significativas con el

hemisferio contralesional de forma consistente, siendo por lo tanto el hemisferio contralesional incapaz de asumir estas funciones.

## **4.- DISCUSIÓN GENERAL**



A través de la vida, el cerebro muestra una capacidad impresionante para cambiar y adaptarse en respuesta a sus propias necesidades así como en respuesta a las experiencias novedosas y factores ambientales (Pascual-leone y cols., 2005). Las redes neuronales pueden ser reorganizadas para obtener un funcionamiento del sistema más eficiente con el fin, por ejemplo, de aprender, desarrollar o retener información en la memoria, y es provocada por cada input sensorial, acto motor, asociación, señal de recompensa y plan de acción que el organismo experimenta. Por lo tanto, la plasticidad neuronal no es un estado ocasional del sistema nervioso, sino más bien el estado continuo a lo largo de la vida. Estos cambios pueden ser inducidos tanto en la sustancia blanca como en la gris, incluyendo niveles moleculares (expresión de los genes), niveles celulares (proliferación y diferenciación de genes), niveles locales (unidades corticales y sus conexiones) o a nivel de todo el sistema (desarrollo de todo el cerebro). Si esto ocurre así en cerebros normales, intrigantes adaptaciones pueden ocurrir cuando se le somete a un insulto cerebral. Estos cambios, en principio, se producirán con el fin de compensar la pérdida de función y/u optimizar las funciones que quedan, pero no siempre será así.

Nuestro trabajo es un claro ejemplo de estos procesos de plasticidad cerebral y ha confirmado los estudios previos que afirman que existe una reorganización de las funciones del lenguaje y la memoria en pacientes con ELT. Pero lo que es más importante, nos ha permitido comprender la funcionalidad de esta plasticidad para entender mejor el comportamiento del cerebro bajo estados patológicos así como aportar información de interés en la comprensión de la epilepsia y sus consecuencias.

Existe una reorganización de las funciones del lenguaje y la memoria en los pacientes con ELT. En el caso del lenguaje, y especialmente en los pacientes con ELTI por ser el hemisferio dominante, esta reorganización se caracteriza por un aumento de la actividad contralesional en áreas homólogas tanto en tareas de lenguaje expresivo como receptivo, acompañada por una disminución de la activación ipsilesional en las funciones expresivas y aumento de las funciones receptoras. De manera más sutil, los pacientes con ELTD también están sujetos a procesos de reorganización, con un aumento de la asimetría a favor de áreas contralesionales. Además, el estudio de las consecuencias funcionales de dichos procesos de plasticidad corrobora que son funcionalmente beneficiosas. Encontramos en ambos tipos de pacientes para el lenguaje expresivo que el aumento de las activaciones contralesionales se relaciona con la mejor ejecución en el lenguaje y la memoria verbal. En cuanto al lenguaje receptivo, y para los pacientes con ELTI, las mejores ejecuciones se relacionan con la mayor activación contralesional en el caso del lenguaje y con la actividad bilateral con predominio contralesional en la memoria verbal.

En cuanto a la memoria, se produce una disminución generalizada en la activación de las áreas temporales mesiales, que es especialmente evidente en las áreas ipsilesionales, lo que se traduce en un aumento de la asimetría hacia distribuciones contralesional. El estudio de las consecuencias funcionales de dichos procesos señala que es la preservación de la actividad ipsilesional la que correlacionaba con las mejores ejecuciones en tareas de memoria verbal, sin encontrar una relación consistente entre la función y las activaciones contralesionales.

Estos resultados generales tienen diferentes consecuencias relevantes en el estudio de la memoria y el lenguaje en los pacientes con ELT, y aportan información relevante para la evaluación prequirúrgica de dichos procesos. En cuanto a la memoria, tal y como hemos señalado, nuestros resultados evidencian que existe una disminución bilateral de las activaciones especialmente evidente en el hemisferio ipsilesional. Por lo tanto, se evidencia que las epilepsias del LTM unilaterales, pueden producir alteraciones funcionales que no se encuentran circunscritas únicamente al lóbulo ipsilesional, sino que se distribuyen por ambos hemisferios. Estos resultados se encuentran en concordancia con aquéllos encontrados en la bibliografía previa que utilizan tareas de codificación dual de la información (Jokeit y cols., 2001, Cheung y cols., 2006). Asimismo, van en la misma línea de los resultados hallados con otras técnicas como la RM donde se encuentran alteraciones morfológicas en áreas contralesionales hasta en un 30% de los pacientes con ELT unilateral (Lin y cols., 2007). Dichas alteraciones se pueden relacionar entre otros factores, con la difusión de las crisis y podrían aportar una explicación a los resultados encontrados en la evaluación neuropsicológica de los pacientes con ELT, donde se muestran alteración de las funciones de la memoria sin importar el foco epileptógeno. Dicha conclusión podría ayudar al modelo de la especificidad del material a justificar la aparición de alteraciones de memoria verbal y no verbal en los pacientes, sin importar la lateralidad de la lesión. Si existe una disminución de la función de forma generalizada, no es de extrañar que ambos tipos de pacientes sufran las consecuencias conductuales de la misma, sin ir en detrimento de la supuesta especificidad de la naturaleza del material que codifican en cada hemisferio.

En cuanto a la naturaleza de la reorganización de la memoria, observamos que es la preservación de la función ipsilesional, más que la implicación

contralesional, la que predice la mejor ejecución en las puntuaciones obtenidas de memoria verbal. Esta conclusión tiene una repercusión obvia en la evaluación prequirúrgica de las funciones de la memoria. Dos modelos se han propuesto para predecir las alteraciones postquirúrgicas en los pacientes con ELT tras la resección del lóbulo temporal anterior: el modelo de la reserva funcional y el de la adecuación funcional (Chelune 1995). El modelo de la reserva funcional mantiene que las funciones de memoria en los pacientes con ELT se sostienen en la capacidad de las áreas contralesionales para ejecutar las funciones de memoria. Por lo tanto, un aumento de la activación contralesional en el LTM de forma prequirúrgica debería estar asociado con una mejor preservación de las funciones de memoria de forma postquirúrgica. Por otra parte, el modelo de la adecuación funcional, sostiene que es la capacidad del hipocampo que va a ser sometido a cirugía el que determina si existirá un cambio en la función mnésica del paciente, siendo el hemisferio contralesional incapaz de compensar los déficits que se producen. Bajo este modelo, la disminución de la actividad ipsilesional de forma prequirúrgica sería la que predeciría un menor riesgo de déficit postquirúrgico.

Nuestros resultados apoyan este último modelo mediante el estudio de la funcionalidad del LTM en estos pacientes. Así, hemos evidenciado que es el LTM ipsilesional el que sustenta las funciones de la memoria a nivel prequirúrgico, y que además no existe una reorganización de las funciones a áreas contralesionales, sino más bien una disminución de la actividad general con una ausencia de relación con las puntuaciones neuropsicológicas. Por lo tanto, el hipocampo contralesional no es capaz de sustentar las funciones de memoria, y la intervención en un hipocampo funcional es lo que predice el deterioro de las funciones que ejecuta. En la actualidad, son los modelos de la adecuación funcional los que más apoyo tienen. Los estudios previos con RMf así lo han evidenciado, mostrando que

es la activación ipsilesional la que predice el déficit postquirúrgico (Bonelli y cols., 2010; Frings y cols., 2008; Janszky y cols., 2005; Rabin y cols., 2004; Richardson y cols., 2004). Además, cabe tener en cuenta que aquellas variables que aparecen de forma consistente en los modelos para la predicción del déficit postquirúrgico son la atrofia hipocampal y las puntuaciones obtenidas en la evaluación neuropsicológica a nivel prequirúrgico (Baxendale y cols., 2006; Binder y cols., 2006; Chelune y cols., 1991; Helmstaedter y Elger, 1996; Hermann y cols., 1992b; Lineweaver y cols., 2006; Trenerry y cols., 1993; Stroup y cols., 2003) de modo que es la alteración prequirúrgica de las funciones mnésicas y la presencia de esclerosis hipocampal, las que se relacionan con una menor probabilidad de déficit postquirúrgico. Ambas variables son, al fin y al cabo, indicadores de la preservación de la función del hipocampo ipsilesional, y son, por lo tanto, distintos métodos para analizar la funcionalidad del área a reseñar.

Otro dato relevante que podemos obtener de los resultados expuestos se refiere a la naturaleza de la distribución de la memoria según la naturaleza del material. En los pacientes con ELTD encontramos correlaciones positivas entre activaciones ipsilesionales y las variables de memoria (de forma menos consistente en los mapas, pero con una clara confirmación en el estudio de los ILs y los vóxeles). Por lo tanto, parece ser que la memoria verbal en estos pacientes también se sustenta en las activaciones del hemisferio derecho, lo que no se encontraría en concordancia con el modelo de la especificidad del material. Además, dicha conclusión podría explicar la aparición de alteraciones de memoria verbal en una pequeña porción de los pacientes sometidos a la resección del LTM derecho. Futuros estudios serán necesarios para poder discernir la aportación de cada hemisferio en la memoria verbal y no verbal.

En cuanto al lenguaje, primero describiremos los procesos de reorganización y su relación con las puntuaciones obtenidas en la evaluación neuropsicológica del lenguaje. Así, observamos un patrón de reorganización que es especialmente importante en los pacientes con ELTI, tal y como se ha descrito en la bibliografía previa. Encontramos un aumento de la activación contralesional tanto en áreas temporales como frontales, que además resultan funcionalmente beneficiosas dado que se relacionan con las mejores ejecuciones. Sin embargo, encontramos un patrón diferencial en las áreas ipsilesionales, ya que este aumento de la activación contralesional se ve acompañado en el caso del lenguaje expresivo de una disminución de la activación ipsilesional, y en el lenguaje receptivo de un aumento. En nuestra opinión, esto se debe fundamentalmente a la distinta naturaleza de las tareas de lenguaje. Las funciones receptivas del lenguaje están estrechamente vinculadas a la red implicada en la memoria semántica que desde las teorías de la memoria declarativa se han vinculado a la función del hipocampo. Los estudios también matizan que los pacientes con alteraciones tempranas en el hipocampo, muestran una preservación de la memoria semántica (Vargha-Khandem y cols., 1997). Por lo tanto, es posible que las redes temporales laterales sean capaces de sustentar la función en presencia de un hipocampo alterado, con aumento de las demandas temporales laterales con el fin de intentar compensar los déficits en áreas más anteriores. Aún así, nuestro estudio también evidenció una relación negativa con las activaciones ipsilesionales, por lo que parece que el aumento de la activación ipsilesional no resultada beneficiosa, sino que incluso puede resultar disfuncional. En cuanto al lenguaje expresivo, existe una disrupción en áreas frontales inferiores, de modo que parece ser que se traslada la sustentación de los procesos cognitivos a áreas contralesionales de forma

funcional. La causa última de esta diferencia en los patrones de reorganización, sería un buen objeto de estudio en el futuro.

En cuanto a las consecuencias clínicas de estos resultados no parecen tan evidentes. Así como parece lógico que la resección de un hipocampo funcional, desemboque en una alteración de la función que sustenta, la eliminación del foco epileptógeno no tiene por qué producir un efecto tan claro en áreas distales, pero interconectadas al mismo. El único estudio que ha mostrado la relación de las funciones del lenguaje con el déficit postquirúrgico del lenguaje es el de Sabsebitz y cols (2003). Mediante una tarea de decisión léxica evidenció que la mayor activación ipsilesional en áreas temporales, se relacionaba con mayor probabilidad de déficit postquirúrgico en tareas de denominación. De hecho, encontraron que aquellos pacientes con una organización atípica del lenguaje, no habían mostrado alteraciones del lenguaje en contraposición a los 63% de los pacientes con dominancia izquierda. Nuestros resultados apoyan esta conclusión, y evidencian que son las activaciones contralesionales las que se relacionan con las mejores ejecuciones prequirúrgicas. En concordancia con esta conclusión, también los estudios previos han evidenciado que son los pacientes con una menor edad de inicio los que están sujetos a mayor reorganización, y que además, son los que muestran menor probabilidad de pérdida de función posquirúrgica. Este hecho, se puede deber a la correcta funcionalidad de las áreas contralesionales que asumen la función y serán menos afectadas por la cirugía. Sin embargo, hay un punto que resulta conflictivo en esta conclusión. Si la mayor reorganización se relaciona con las mejores puntuaciones en el lenguaje, resulta sorprendente que aquellos pacientes con mejores puntuaciones en los tests neuropsicológicos en las evaluaciones prequirúrgicas sean los que muestren mayor probabilidad de déficit. Probablemente, aquellos pacientes que preserven las funciones del lenguaje, pero

sin la participación de áreas contralesionales, serán los que presenten mayor riesgo de alteración postquirúrgica. Así, se muestra la importancia del estudio de la interacción de diversas variables a nivel prequirúrgico, ya que su comprensión de forma combinada es el que aporta mayor información sobre el riesgo de alteraciones postquirúrgicas.

En cuanto a la relación de estos procesos de reorganización del lenguaje y las puntuaciones obtenidas en la memoria verbal, nuestro estudio evidencia por primera vez en población adulta que son las activaciones contralesionales en el lenguaje expresivo y, bilaterales con predominio contralesional en el receptivo, las que muestran una correlación positiva con las mejores puntuaciones en la memoria verbal en los pacientes con ELTI. Con ello, por lo tanto, los procesos de reorganización del lenguaje están directamente relacionados con la preservación de la memoria verbal. Esta reorganización se puede explicar desde los modelos de la memoria declarativa del hipocampo, asegurando que una transferencia de las capacidades para codificar información episódica verbal al hemisferio contralesional que se relacionará con la mayor implicación de la semantización de la información en el hemisferio contralesional que, por lo tanto, se verá implicado inevitablemente en el lenguaje. En nuestros estudios de la memoria no se observó un aumento de la actividad contralesional probablemente debido a la naturaleza dual de los estímulos, pero otros estudios sí que han informado de esta reorganización en estudios con estímulos verbales. Un estudio interesante en este campo con sujetos sanos es el de Weber y cols (2007a) en el que mostraron la correlación entre los ILs de las tareas de memoria y de lenguaje en sujetos sanos diestros y zurdos. Aquellos sujetos con mayor activación derecha en el lenguaje mostraban también mayor actividad en el hemisferio derecho en tareas de memoria verbal. Se hipotetizó que, por lo tanto, existía una estrecha relación en la

lateralización del lenguaje y la especificidad del material a codificar. Este estudio, sin embargo, no encontró relaciones significativas entre la ejecución de las tareas y el patrón de reorganización.

En conclusión, el aumento de la actividad contralesional en el lenguaje, se relaciona con la preservación de la memoria verbal, mecanismo que puede estar sustentado por el aumento de las activaciones contralesionales de la memoria. Así, esta reorganización del lenguaje indicaría una reorganización de la memoria y por, lo tanto, indicaría la menor probabilidad de déficit al reseca un hipocampo funcional.

Finalmente, cabe señalar la diferencia en los procesos de reorganización a los que se ven sometidos el lenguaje y la memoria tal y como se estudiaron en el presente trabajo. La activación contralesional de las activaciones del lenguaje resulta funcionalmente beneficiosa, mientras que es la preservación de la función ipsilesional la que correlaciona con las mejores ejecuciones en memoria. Este hecho se puede explicar desde la naturaleza de estos procesos en el cerebro sano y por el impacto directo e indirecto que la zona epileptógena tiene sobre las funciones objeto de estudio. El lenguaje parte de una red bilateral que en circunstancias normales inhibe las áreas cerebrales derechas, para conseguir una especialización de dominancia izquierda (Hertz-Pannier y cols., 2002). Bajo estados patológicos, esta inhibición desaparece, siendo el hemisferio contralesional capaz de asumir tal rol. De hecho, existe incluso un pequeño porcentaje de la población diestra, que sin mostrar alteraciones de lenguaje tienen una dominancia atípica, lo que es aún más evidente en los sujetos sanos zurdos. Además, la dominancia izquierda en sujetos sanos, no implica en absoluto falta de participación del hemisferio derecho en las funciones del lenguaje. La bibliografía

previa ha documentado esta participación y normalmente, la relacionan con el procesamiento de procesos paralingüísticos (Crinion y cols., 2003). Por lo tanto, ante una alteración crónica como la epilepsia, la red bilateral se decanta por procesar el lenguaje de forma dominante en el hemisferio derecho. Si este proceso de reorganización se produce de forma temprana y efectiva, podrán sustentar la función de forma satisfactoria.

En cuanto a la memoria, sin embargo, partimos de una situación de procesamiento bilateral de las funciones dada la naturaleza de los estímulos presentados. La patología produce un decremento generalizado de la función, mucho más evidente en áreas ipsilesionales, pero también en áreas contralesionales. Una vez se altere el hemisferio ipsilesional, y además el contralesional no sea capaz de asumir su función, se producirá un decremento en las funciones de memoria. Los procesos de reorganización, por lo tanto, no podrían compensar las alteraciones. En conclusión, tanto el lenguaje como la memoria muestran patrones de reorganización que siguen pautas distintas y tienen consecuencias funcionales diferentes. Por lo tanto, es importante mantener en mente la dinámica de estos procesos de plasticidad en el consejo prequirúrgico de las funciones del lenguaje y la memoria. Si algo es evidente, es que la mayor reorganización de las funciones del lenguaje a áreas contralesionales en el caso del lenguaje se relacionará con menor probabilidad de déficit tanto del lenguaje como de la memoria verbal. Sin embargo, en el estudio de la memoria, será la actividad ipsilesional, más que la contralesional, la que nos podrá ayudar a predecir los déficits, con una mayor activación ipsilesional relacionada con un mayor riesgo de alteración postquirúrgica.

Finalmente, me gustaría hablar de las futuras líneas de investigación que son, o bien la continuación lógica del presente trabajo, o resultado de las nuevas inquietudes nacidas a partir de la realización del mismo. Se nos presentan tres nuevos campos de exploración. En primer lugar, es importante completar el estudio longitudinal de los pacientes lo que nos permitirá tanto estudiar la capacidad predictiva de la RMf sobre el déficit postquirúrgico, como ahondar en los procesos de reorganización una vez el foco epileptógeno haya desaparecido. En cuanto a la capacidad predictiva del déficit postquirúrgico, nuestro objetivo es crear modelos multivariados que nos permitan mediante la información disponible a nivel prequirúrgica predecir el comportamiento del lenguaje y la memoria en pacientes concretos con sus características personales. También en cuanto al estudio de la reorganización de las funciones de lenguaje y la memoria, los estudios de la epilepsia son especialmente interesantes. Partimos del conocimiento de los procesos de reorganización prequirúrgica, y continuamos con el estudio de las consecuencias funcionales de una lesión concreta y controlada que pueden aumentar nuestra comprensión de los procesos de plasticidad del cerebro.

Un segundo objetivo será seguir en la mejora de los protocolos de evaluación, en especial en lo referente a la memoria. Los datos son esperanzadores, pero la tarea óptima está por llegar. La mayoría de los protocolos actuales infieren la funcionalidad del hipocampo anterior mediante el mapeo de las funciones en áreas posteriores como el giro parahipocampal, que sin embargo no serán el objeto de la cirugía. Aquellas que consiguen mapear el hipocampo anterior, se basan en diseños relacionados a eventos, que por otra parte muestran la problemática de tener poca fiabilidad a nivel individual. La mejora de las técnicas de RMf para disminuir los artefactos de susceptibilidad, la mejora de los diseños experimentales para conseguir un mejor mapeo de áreas anteriores del hipocampo

fiables a nivel individual y capaces de predecir tanto las alteraciones de la memoria verbal como no verbal en los pacientes, serán en nuestra opinión los responsables de la revolución en el campo de la neuroimagen aplicada a la epilepsia.

Por último, nos parece relevante profundizar en el conocimiento del comportamiento de la memoria y el lenguaje en sujetos sanos. Como ya dijimos en la introducción, no se podrá entender nunca un proceso patológico si no se parte de un profundo conocimiento del objeto de estudio en condiciones normales. En concreto, nos parece especialmente interesante el estudio de la implicación de la memoria verbal y no verbal y su relación con la lateralidad del cerebro y el lenguaje, que actualmente con la aparición de los nuevos modelos de la especificidad de la tarea suponen un campo abierto de exploración.

## **5.-CONCLUSIONES**



1.-La tarea de VO es una tarea fiable a nivel individual que mapea las áreas típicamente implicadas en el lenguaje receptivo con un marcado predominio izquierdo y, por lo tanto, se muestra como una buena candidata para el mapeo de las funciones elocuentes en los pacientes candidatos a neurocirugía.

2.-Los pacientes con ELT muestran un patrón de reorganización de las funciones del lenguaje y la memoria, cuyas consecuencias funcionales difieren.

3.-Los pacientes con ELTI muestran un aumento de la activación contralesional tanto en áreas temporoparietales como frontales, y una disminución de la actividad ipsilesional en áreas frontales y aumento en áreas temporoparietales. En general, este patrón de reorganización se traduce como un aumento de la dominancia contralesional que además resulta funcionalmente beneficiosa, de modo que las activaciones contralesionales correlacionan positivamente con la mejor ejecución en las funciones del lenguaje.

4.-Los pacientes con ELTD muestran una reorganización de las funciones del lenguaje expresivo y receptivo, aunque de manera menos evidente. En cuanto al lenguaje expresivo muestran un aumento de la activación contralesional, en lo referente al lenguaje receptivo muestran un decremento ipsilesional. En el caso del lenguaje expresivo, dicha reorganización resulta funcionalmente beneficiosa, no en el caso del lenguaje receptivo, que no muestra correlaciones significativas.

5.-Las activaciones del lenguaje y las puntuaciones de memoria verbal se encuentran relacionadas de forma más consistente en los pacientes con ELTI, de modo que el aumento de la actividad contralesional en las tareas de lenguaje expresivo, y de la activación bilateral con predominio contralesional en el lenguaje receptivo se relacionan positivamente con las mejores ejecuciones en la memoria verbal.

6.-Ambos tipos de pacientes muestran un decremento generalizado de las activaciones en áreas temporales mesiales, aunque de especial relevancia en áreas ipsilesionales. Este patrón de reorganización se traduce en un aumento de la asimetría, a favor a áreas contralesionales. En cuanto a la funcionalidad de dichas áreas, es la preservación de la activación ipsilesional la que correlaciona positivamente con las mejores ejecuciones en la memoria verbal. Este patrón es claro en los pacientes con ELTI, un poco más controvertido en aquéllos con ELTD.

## **6.-REFERENCIAS**



Abou-Khalil B. (2007) An update on determination of language dominance in screening for epilepsy surgery: the Wada test and newer non-invasive alternatives. *Epilepsia*. 48(3):442-55.

Abrahams S, Pickering A, Polkey CE y Morris RG. (1997) Spatial memory deficits in patients with unilateral damage to the right hippocampal formation. *Neuropsychologia*. 35(1):11-24.

Adcock JE, Wise RG, Oxbury JM, Oxbury SM y Matthews PM (2003) Quantitative fMRI assessment of the differences in lateralization of language-related brain activation in patients with temporal lobe epilepsy. *Neuroimage*. 18(2):423-38.

Aldenkamp AP, Boon PA, Deblaere K, Achten E, Backes WH, Boon P, Hofman P, Troost J, Vandemaele P, Vermeulen J, Vonck K y Wilmink J. (2003) Usefulness of language and memory testing during intracarotid amobarbital testing: observations from an fMRI study. *Acta Neurol Scand*. 108:147-152.

Alexander MP, Hiltbrunner B y Fischer RS. (1989) Distributed anatomy of transcortical sensory aphasia. *Archives of Neurology*. 46:885-892.

Alexander MP. (1997) Specific semantic memory loss after hypoxic-ischemic injury, *Neurology*. 48:165-173.

Allegri RF, Drake M y Thomson A. (1999) Heterogeneidad neuropsicológica en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial. *Rev Neurol*. 29:1160-3.

Amaral DG y Insausti R. (1990) Hippocampal formation. *The Human Nervous System*, Academic Press. 711-756.

Ardilla A, Ostrosky-Solís F, Bernal B. (2006) Cognitive testing toward the future: The example of Semantic Verbal Fluency (ANIMALS). *International Journal of Psychology*. 41(5):324-332.

Arora J, Pugh K, Westerveld M, Spencer S, Spencer DD y Todd Constable R. (2009) Language lateralization in epilepsy patients: fMRI validated with the Wada procedure. *Epilepsia*. 50(10):2225-41.

Ávila C, Barrós-Loscertales A, Forn C, Mallol R, Parcet MA, Belloch V, Campos S, Feliu-Tatay R, González-Darder JM(2006) Memory lateralization with 2 functional MR imaging tasks in patients with lesions in the temporal lobe. *Am J Neuroradiol.* 27(3):498-503.

Ávila C, Barrós-Loscertales A, Parcet MA, Benlloch V, Campos S, Feliu-Tatay R y González-Darder JM. (2003) Aplicaciones de la resonancia magnética funcional en pacientes prequirúrgicos: funciones motora, de memoria y lingüística. *Revista de Neurología.*37:567-578.

Baciu MV, Watson JM, McDermott KB, Wetzel RD, Attarian H, Moran CJ y Ojemann JG. (2003) Functional MRI reveals an interhemispheric dissociation of frontal and temporal language regions in a patient with focal epilepsy. *Epilepsy Behav.* 4(6):776-80.

Baker SC, Rogers RD, Owen AM, Frith CD, Dolan RJ, Frackowiak RS y Robbins TW. (1996) Neural systems engaged by planning: a PET study of the Tower of London task. *Neuropsychologia.* 34(6):515-26.

Bartha L, Brenneis C, Schocke M, Trinka E, Köylü B, Trieb T, Kremser C, Jaschke W, Bauer G, Poewe W y Benke T. (2003) Medial temporal lobe activation during semantic language processing: fMRI findings in healthy left- and right-handers, *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 17:339-346.

Baxendale S, van Paesschen W, Thompson PJ, Connelly A, Duncan JS, Harkness WF y Shorvon SD. (1998) The relationship between quantitative MRI and neuropsychological functioning in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 39(2):158-66.

Baxendale S. (2002) The role of functional MRI in the presurgical investigation of temporal lobe epilepsy patients: a clinical perspective and review. *J Clin Exp Neuropsychol.* 24(5):664-76.

Baxendale S y Thompson P. (2005) Defining meaningful postoperative change in epilepsy surgery patients: measuring the unmeasurable? *Epilepsy Behav.* 6(2):207-11.

---

Baxendale S, Thompson P, Harkness W y Duncan J. (2006) Predicting memory decline following epilepsy surgery: a multivariate approach. *Epilepsia*. 47(11):1887-94.

Baxendale S, Thompson PJ y Duncan JS. (2008a) Improvements in memory function following anterior temporal lobe resection for epilepsy. *Neurology*. 71(17):1319-25.

Baxendale S, Thompson PJ y Duncan. (2008b) The role of the Wada test in the surgical treatment of temporal lobe epilepsy: an international survey. *Epilepsia*. 49(4):715-20.

Baxendale S. (2009) The Wada test. *Curr Opin Neurol*. 22(2):185-9.

Bell B y Giovagnoli A. (2007) Recent innovative studies of memory in temporal lobe epilepsy. *Neuropsychol Rev*. 17:455-476.

Bell BD, Davies KG, Haltiner AM y Walters GL. (2000) Intracarotid amobarbital procedure and prediction of postoperative memory in patients with left temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Epilepsia*. 41(8):992-7.

Bell BD, Hermann BP, Woodard AR, Jones JE, Rutecki PA, Sheth R, Dow CC y Seidenberg M. (2001) Object naming and semantic knowledge in temporal lobe epilepsy. *Neuropsychology* 15:434-443.

Bell BD, Seidenberg M, Hermann BP y Douville K. (2003) Visual and auditory naming in patients with left or bilateral temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 55:29-37.

Bellgowan PS, Binder JR, Swanson SJ, Hammeke TA, Springer JA, Frost JA, Mueller WM y Morris GL. (1998) Side of seizure focus predicts left medial temporal lobe activation during verbal encoding. *Neurology*. 51:479-484.

Belliveau JW, Kennedy DN Jr, McKinstry RC, Buchbinder BR, Weisskoff RM, Cohen MS, Vevea JM, Brady TJ y Rosen BR. (1991) Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science*. 254(5032):716-9.

Benke T, Köylü B, Visani P, Karner E, Brenneis C, Bartha L, Trinkka E, Trieb T, Felber S, Bauer G, Chemelli A y Willmes K. (2006) Language lateralization in temporal lobe epilepsy: a comparison between fMRI and the Wada test. *Epilepsia*. 47(8):1308-1319.

Benson RR, Logan WJ, Cosgrove GR, Cole AJ, Jiang H, LeSueur LL, Buchbinder BR, Rosen BR y Caviness VS Jr. (1996) Functional MRI localization of language in a 9-year-old child. *Can J Neurol Sci*. 23(3):213-9.

Benson RR, FitzGerald DB, LeSueur LL, Kennedy DN, Kwong KK, Buchbinder BR, Davis TL, Weisskoff RM, Talavage TM, Logan WJ, Cosgrove GR, Belliveau JW, y Rosen BR. (1999) Language dominance determined by whole brain functional MRI in patients with brain lesions. *Neurology*. 52(4):798-809.

Benuzzi F, Meletti S, Zamboni G, Calandra-Buonaura G, Serafini M, Lui F, Baraldi P, Rubboli G, Tassinari CA y Nichelli P. (2004) Impaired fear processing in right mesial temporal sclerosis: an fMRI study. *Brain Res Bull*. 63(4):269-81.

Berg AT y Kelly MM. (2006) Defining intractability: comparisons among published definitions. *Epilepsia*. 47(2):431-6.

Bergin PS, Thompson PJ, Baxendale SA, Fish DR y Shorvon SD. (2000) Remote memory in epilepsy. *Epilepsia*. 41(2):231-9.

Bernasconi N, Bernasconi A, Andermann F, Dubeau F, Feindel W y Reutens DC. (1999) Entorhinal cortex in temporal lobe epilepsy: a quantitative MRI study. *Neurology*. 10;52(9):1870-6.

Bernasconi N, Bernasconi A, Caramanos Z, Antel SB, Andermann F y Arnold DL. (2003) Mesial temporal damage in temporal lobe epilepsy: a volumetric MRI study of the hippocampus, amygdala and parahippocampal region. *Brain*. 126(Pt 2):462-9.

Billingsley RL, McAndrews MP, Crawley AP y Mikulis DJ. (2001) Functional MRI of phonological and semantic processing in temporal lobe epilepsy. *Brain*. 124: 1218-1227.

---

Binder JR, Swanson SJ, Hammeke TA, Morris GL, Mueller WM, Fischer M, Benbadis S, Frost JA, Rao SM y Haughton VM. (1996) Determination of language dominance using functional MRI: a comparison with the Wada test. *Neurology*. 46(4):978-84.

Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Cox RW, Rao SM y Prieto T. (1997) Human brain language areas identified by functional magnetic resonance imaging. *J. Neurosci*. 17: 353-362.

Binder JR, Sabsevitz DS, Swanson SJ, Hammeke TA, Raghavan M y Mueller WM. (2008) Use of preoperative functional MRI to predict verbal memory decline after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia*. 49(8):1377-94.

Binder JR, Swanson SJ, Sabsevitz DS, Hammeke TA, Raghavan M y Mueller WM. (2009) A comparison of two fMRI methods for predicting verbal memory decline after left temporal lobectomy: Language lateralization versus hippocampal activation asymmetry. *Epilepsia*.

Blake RV, Wroe SJ, Breen EK y McCarthy RA. (2000) Accelerated forgetting in patients with epilepsy: evidence for an impairment in memory consolidation. *Brain*. 123: 472-83.

Blumenfeld RS y Ranganath C. (2007) Prefrontal cortex and long-term memory encoding: an integrative review of findings from neuropsychology and neuroimaging. *Neuroscientist*. 13(3):280-91.

Bocti C, Robitaille Y, Diadori P, Lortie A, Mercier C, Bouthillier A y Carmant L. (2003) The pathological basis of temporal lobe epilepsy in childhood. *Neurology*. 60(2):191-5.

Bookheimer SY, Zeffiro TA, Blaxton T, Malow BA, Gaillard WD, Sato S, Kufta C, Fedio P y Theodore WH. (1997) A direct comparison of PET activation and electrocortical stimulation mapping for language localization. *Neurology*. 48(4):1056-65.

Bower SP, Kilpatrick CJ, Vogrin SJ, Morris K y Cook MJ. (200) Degree of hippocampal atrophy is not related to a history of febrile seizures in patients with proved hippocampal sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 69(6):733-8.

Branco DM, Suarez RO, Whalen S, O'Shea JP, Nelson AP, da Costa JC y Golby AJ. (2006) Functional MRI of memory in the hippocampus: Laterality indices may be more meaningful if calculated from whole voxel distributions. *Neuroimage*. 15;32(2):592-602.

Brázdil M, Chlebus P, Mikl M, Pazourková M, Krupa P y Rektor I. (2005) Reorganization of language-related neuronal networks in patients with left temporal lobe epilepsy - an fMRI study. *Eur J Neurol*.12 (4):268-75.

Broca P. (1861) Remarques sur le sie' ge de la faculte! du langage articule! ; suivies d'une observation d'aphemie. *Bulletin de la SocieU teU Anatomique de Paris* .6: 330-357.

Brodie MJ y Kwan P. (2002) Staged approach to epilepsy management. *Neurology*. 23;58(8 Suppl 5):S2-8.

Brodie MJ. (2005) Diagnosing and predicting refractory epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl*. 181:36-9.

Broyd SJ, Demanuele C, Debener S, Helps SK, James CJ y Sonuga-Barke EJ.(2009) Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews*. 33 (3):279-96.

Budson AE y Price BH. (2007) Memory dysfunction in neurological practice. *Pract Neurol*. 7(1):42-7.

Buffalo EA, Ramus SJ, Clark RE, Teng E, Squire LR y Zola SM. (1999) Dissociation between the effects of damage to perirhinal cortex and area TE. *Learn Mem*. 6(6):572-99.

Butler CR y Zeman AZ. (2008) Recent insights into the impairment of memory in epilepsy: transient epileptic amnesia, accelerated long-term forgetting and remote memory impairment. *Brain*. 131(Pt 9):2243-63.

---

Cabeza R, Ciaramelli E, Olson IR y Moscovitch M. (2008) The parietal cortex and episodic memory: an attentional account. *Nature Reviews Neuroscience*. 9(8):613-25.

Carpentier A, Pugh KR, Westerveld M, Studholme C, Skrinjar O, Thompson JL, Spencer DD y Constable RT. (2001) Functional MRI of language processing: Dependence on input modality and temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 42:1241-1254.

Carter CS y van Veen V. (2007) Anterior cingulate cortex and conflict detection: an update of theory and data. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 7(4):367-79.

Cavanna AE y Trimble MR. (2006) The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*. 129 (Pt 3):564-83.

Cipolotti L, Husain M, Crinion J, Bird CM, Khan SS, Losseff N, Howard RS, Leff AP. (2008) The role of the thalamus in amnesia: a tractography, high-resolution MRI and neuropsychological study. *Neuropsychologia*. 46(11):2745-58.

Channon S, Daum I y Polkey CE. (1989) The effect of categorization on verbal memory after temporal lobectomy. *Neuropsychologia*. 27(6):777-85.

Chao LL, Haxby JV y Martin A. (1999) Attribute-based neural substrates in temporal cortex for perceiving and knowing about objects, *Nat. Neurosci*. 2: 913-919.

Chelune GJ, Naugle RI, Lüders H y Awad IA. (1991) Prediction of cognitive change as a function of preoperative ability status among temporal lobectomy patients seen at 6-month follow-up. *Neurology*. 41(3):399-404.

Chelune GJ, Naugle RI, Lüders H, Sedlak J y Awad IA. (1993) Individual change after epilepsy surgery: practice effects and base-rate information. *Neuropsychology*. 7:41-52.

Cheung MC, Chan AS, Chan YL, Lam JM y Lam W. (2006) Effects of illness duration on memory processing of patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 47(8):1320-8.

Cheung MC, Chan AS, Lam JM, Chan YL. (2009) Pre- and postoperative fMRI and clinical memory performance in temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 80(10):1099-106.

Chiaravalloti ND y Glosser G. (2001) Material-specific memory changes after anterior temporal lobectomy as predicted by the intracarotid amobarbital test. *Epilepsia*. 42(7):902-11.

Costafreda SG, Fu CH, Lee L, Everitt B, Brammer MJ y David AS. (2006) A Systematic Review and Quantitative Appraisal of fMRI Studies of Verbal Fluency: Role of the Left Inferior Frontal Gyrus. *Human Brain Mapping*. 27:799-810

Costafreda SG, Brammer MJ, David AS y Fu CH. (2008) Predictors of amygdala activation during the processing of emotional stimuli: A meta-analysis of 385 PET and fMRI studies. *Brain Res Rev*. 58(1):57-70.

Crawford JR y Henry JD (in press). Assessment of executive deficits. In P.W. Halligan & N. Wade (Eds.) *The effectiveness of rehabilitation for cognitive deficits*. London: Oxford University Press.

Damasio A y Damasio H. (1983) The anatomic basis of pure alexia. *Neurology*. 33: 1573-1583.

Damasio H, Grabowski TJ, Tranel D, Hichwa RD y Damasio AR. (1996) A neural basis for lexical retrieval. *Nature*. 11;380 (6574):499-505.

Daselaar SM, Fleck MS y Cabeza R. (2006) Triple dissociation in the medial temporal lobes: recollection, familiarity, and novelty. *J Neurophysiol*. 96(4):1902-11.

Davies KG, Bell BD, Bush AJ, Hermann BP, Dohan FC Jr y Jaap AS. (1998) Naming decline after left anterior temporal lobectomy correlates with pathological status of resected hippocampus. *Epilepsia*. 39(4):407-19.

Deblaere K, Backes WH, Hofman P, Vandemaele P, Boon PA, Vonck K, Boon P, Troost J, Vermeulen J, Wilmlink J, Achten E y Aldenkamp A. (2002) Developing a

---

comprehensive presurgical functional MRI protocol for patients with intractable temporal lobe epilepsy: a pilot study. *Neuroradiology*. 44(8):667-73.

Deblaere K, Backes WH, Tieleman A, Vandemaele P, Defreyne L, Vonck K, Hofman P, Boon P, Vermeulen J, Wilmink J, Aldenkamp A, Boon PA, Vingerhoets G y Achten E. (2005) Lateralized anterior mesiotemporal lobe activation: semirandom functional MR imaging encoding paradigm in patients with temporal lobe epilepsy-initial experience. *Radiology*. 236(3):996-1003.

Dejerine J. (1891) Sur un cas de cecite verbale avec agraphie, suivi d'autopsie. *MeU moires de la SocieU teU Biologique* 3, 197-201.

Dejerine J. (1892) Contribution a l'estude anatomoclinique et clinique des diferentes varietes de cecite verbal. *Compte Rendu Hebdomadaire des SeU ances et MeU moires de la SocieU teU de Biologie* 4, 61-90.

Detre JA, Maccotta L, King D, Alsop DC, Glosser G, D'Esposito M, Zarahn E, Aguirre GK y French JA. (1998) Functional MRI lateralization of memory in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 50(4):926-932.

Devinsky O. (1995) Cognitive and behavioral effects of antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 36(Suppl 2):S46-65.

Devinsky O, Perrine K, Hirsch J, McMullen W, Pacia S y Doyle W. (2000) Relation of cortical language distribution and cognitive function in surgical epilepsy patients. *Epilepsia*. 41(4):400-4.

Dobbins IG, Kroll NE, Tulving E, Knight RT y Gazzaniga MS. (1998) Unilateral medial temporal lobe memory impairment: type deficit, function deficit, or both? *Neuropsychologia*. 36(2):115-27.

Dodrill CB. (1992) Neuropsychological aspects of epilepsy. *Psychiatric Clin North Am*. 15(2):383-94.

Dodrill CB y Ojemann GA. (1997) An exploratory comparison of three methods of memory assessment with the intracarotid amobarbital procedure. *Brain Cogn*. 33(2):210-23.

Duncan J. (2009) The current status of neuroimaging for epilepsy. *Curr Opin Neurol.* 22(2):179-84.

Dupont S. (2008) Can functional MRI replace the Wada test? *Neurochirurgie.* 54(3):208-11.

Eichenbaum H. (2006) Remembering: functional organization of the declarative memory system. *Curr Biol.* 22; 16(16):R643-5.

Ekstrom AD, Kahana MJ, Caplan JB, Fields TA, Isham EA, Newman EL y Fried I. (2003) Cellular networks underlying human spatial navigation. *Nature.* 11;425 (6954):184-8.

Elshorst N, Pohlmann-Eden B, Horstmann S, Schulz R, Woermann F y McAndrews MP. (2009) Postoperative memory prediction in left temporal lobe epilepsy: the Wada test is of no added value to preoperative neuropsychological assessment and MRI. *Epilepsy Behav.* 16(2):335-40.

Engel J. (1996) Surgery for seizures. *N Engl J Med;* 334:647-52.

Epstein R y Kanwisher N. (1998) A cortical representation of the local visual environment. *Nature.* 392: 598-601.

Everts R, Harvey AS, Lillywhite L, Wrennall J, Abbott DF, Gonzalez L, Kean M, Jackson GD y Anderson V. (2009) Language lateralization correlates with verbal memory performance in children with focal epilepsy. *Epilepsia.* Dec 2.

Fernández G, Effenberger O, Vinz B, Steinlein O, Elger CE, Döhring W y Heinze HJ. (1998) Hippocampal malformation as a cause of familial febrile convulsions and subsequent hippocampal sclerosis. *Neurology.* 50(4):909-17.

Fernandez G, Specht K, Weis S, Tendolkar I, Reuber M, Fell J, Klaver P, Ruhlmann J, Reul J y Elger CE. (2003) Intrasubject reproducibility of presurgical language lateralization and mapping using fMRI. *Neurology;* 60:969-975.

FitzGerald DB, Cosgrove GR, Ronner S, Jiang H, Buchbinder BR, Belliveau JW, Rosen BR y Benson RR. (1997) Location of language in the cortex: a comparison

---

between functional MR imaging and electrocortical stimulation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 18(8):1529-39.

Fleck DE, Berch DB, Shear PK, Schefft BK, Privitera MD y Strakowski SM. (1999) Directed forgetting deficits in patients with temporal lobe epilepsy: an information processing perspective. *J Intern Neuropsychol Soc.* 5(6):549-55.

Forsgren L, Beghi E, Oun A y Sillanpaa M. (2005) Epidemiology of epilepsy in Europe—a systematic review. *Eur J Neurol.* 12(4):245-53.

Frings L, Wagner K, Halsband U, Schwarzwald R, Zentner J y Schulze-Bonhage A. (2008) Lateralization of hippocampal activation differs between left and right temporal lobe epilepsy patients and correlates with postsurgical verbal learning decrement. *Epilepsy. Res.* 78(2-3):161–170.

Fu CH, Morgan K, Suckling J, Williams SC, Andrew C, Vythelingum GN y McGuire PK. (2002) A functional magnetic resonance imaging study of overt letter verbal fluency using a clustered acquisition sequence: greater anterior cingulate activation with increased task demand. *Neuroimage.* 17(2):871-9.

Funes MJ, Espinosa M, Sánchez-Álvarez JC, Arnedo M, Morales A y Tudela P. (2005) The role of age of seizure onset on executive function in patient with mesial temporal lobe epilepsy [abstract]. *Brain Cogn.* 60:310.

Gabrieli JD, Brewer JB, Desmond JE y Glover GH. (1997) Separate neural bases of two fundamental memory processes in the human medial temporal lobe. *Science.* 11;276(5310):264-6.

Gabrieli JD, Poldrack RA y Desmond JE. (1998a) The role of left prefrontal cortex in language and memory, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95: 906-913.

Gabrieli JD. (1998b) Cognitive neuroscience of human memory. *Annu Rev of Psychology.* 49:87-115.

Gabrieli JD. (2000) Functional neuroimaging of episodic memory. En Cabeza R y Kingstone A (Eds.), *Handbook of functional neuroimaging of cognition* (pp. 253-291). Massachusetts Institute of Technology.

Gaffan D. (1994) Dissociated effects of perirhinal cortex ablation, fornix transection and amygdectomy: evidence for multiple memory systems in the primate temporal lobe. *Exp Brain Res.* 99(3):411-22.

Gaillard WD, Hertz-Pannier L, Mott SH, Barnett AS, LeBihan D y Theodore WH. (2000) Functional anatomy of cognitive development: fMRI of verbal fluency in children and adults *Neurology.* 54:180-185.

Gaillard WD, Balsamo L, Xu B, Grandin CB, Branietcki SH, Papero PH, Weinstein S, Conry J, Pearl PL, Sachs B, Sato S, Jabbari B, Vezina LG, Frattali C y Theodore WH. (2002) Language dominance in partial epilepsy patients identified with an fMRI reading task. *Neurology.* 59:256-265.

Gauthier CT, Duyme M, Zanca M y Capron C. (2008) Sex and performance level effects on brain activation during a verbal fluency task: a functional magnetic resonance imaging study. *Cortex.* 45(2):164-76.

Geshwind. (1965) Disconnection syndromes in animals and man. *Brain.* 88:237-294.

Giovagnoli AR y Avanzini G. (1996) Forgetting rate and interference effects on a verbal memory distractor task in patients with temporal lobe epilepsy. *J Clin Exp Neuropsychol.* 18(2):259-64.

Giovagnoli AR y Avanzini G. (1999) Learning and memory impairment in patients with temporal lobe epilepsy: relation to the presence, type, and location of brain lesion. *Epilepsia.* 40(7):904-11.

Giovagnoli AR. (1999) Verbal semantic memory in temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 99(6):334-9.

Giovagnoli SR. (2005) Characteristics of verbal semantic impairment in left hemisphere epilepsy. *Neuropsychology.* 19(4):501-8.

Gläscher J y Adolphs R. (2003) Processing of the arousal of subliminal and supraliminal emotional stimuli by the human amygdala. *J. Neurosci.* 23(32):10274-82.

---

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

Gleissner U y Elger CE. (2001) The hippocampal contribution to verbal fluency in patients with temporal lobe epilepsy. *Cortex*. 37(1):55-63.

Glikmann-Johnston Y, Saling MM, Chen J, Cooper KA Beare RJ y Reutens DC. (2008) Structural and functional correlates of unilateral mesial temporal spatial memory impairment. *Brain*. 131(Pt 11):3006-18.

Gloor P, Olivier A, Quesney LF, Andermann F y Horowitz S. (1982) The role of the limbic system in experiential phenomena of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 12(2):129-44.

Glosser G, Deutsch GK, Cole LC, Corwin J y Saykin AJ. (1998) Differential lateralization of memory discrimination and response bias in temporal lobe epilepsy patients. *J Int Neuropsychol Soc*. 4(5):502-11.

Glosser G, Salvucci AE y Chiaravalloti ND. (2003) Naming and recognizing famous faces in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 61:81-86.

Golby AJ, Poldrack RA, Brewer JB, Spencer D, Desmond JE, Aron AP y Gabrieli JD. (2001) Material-specific lateralization in the medial temporal lobe and prefrontal cortex during memory encoding. *Brain*. 124(Pt 9):1841-54.

Golby AJ, Poldrack RA, Illes J, Chen D, Desmond JE y Gabrieli JD.(2002) Memory lateralization in medial temporal lobe epilepsy assessed by functional MRI. *Epilepsia*. 43(8):855-63.

Gómez-Alonso J y Giráldez BG. (2007) Epilepsia: una nueva definición para una vieja enfermedad. *Rev Neurol*. 45:126-7.

Gorno-Tempini ML, Price CJ, Josephs O, Vandenberghe R, Cappa SF, Kapur N y Frackowiak RSJ. (1998) The neural systems sustaining face and proper name processing. *Brain*. 121(Pt 11):2103-2118.

Grad-Radford NR, Tranel D, Van Hoesen GW y Brandt JP. (1990) Diencephalic amnesia. *Brain*. 113:1-25.

Grahn J, Parkinson J y Owen A (2009) The role of the basal ganglia in learning and memory: Neuropsychological studies *Behavioural Brain Research*. 199(1): 53-60

Haag A, Knake S, Hamer HM, Boesebeck F, Freitag H, Schulz R, Baum P, Helmstaedter C, Wellmer J, Urbach H, Hopp P, Mayer T, Hufnagel A, Jokeit H, Lerche H, Uttner I, Meencke HJ, Meierkord H, Pauli E, Runge U, Saar J, Trinka E, Benke T, Vulliemoz S, Wiegand G, Stephani U, Wieser HG, Rating D, Werhahn K, Noachtar S, Schulze-Bonhage A, Wagner K, Alpherts WC, Boas WE y Rosenow F. (2008) The Wada test in Austrian, Dutch, German, and Swiss epilepsy centers from 2000 to 2005: a review of 1421 procedures. *Epilepsy Behav*. 13(1):83-9.

Harrington GS, Tomaszewski Farias S, Buonocore MH y Yonelinas AP. (2006) The intersubject and intrasubject reproducibility of fMRI activation during three encoding tasks: implications for clinical applications. *Neuroradiology*. 48(7):495-505.

Helmstaedter C, Pohl C y Elger CE. (1995) Relations between verbal and nonverbal memory performance: evidence of confounding effects particularly in patients with right temporal lobe epilepsy. *Cortex*. 31(2):345-355.

Helmstaedter C y Elger CE. (1996) Cognitive consequences of two-thirds anterior temporal lobectomy on verbal memory in 144 patients: a three-month follow-up study. *Epilepsia*. 37(2):171-80.

Helmstaedter C, Gleissner U, Di Perna M y Elger CE. (1997) Relational verbal memory processing in patients with temporal lobe epilepsy. *Cortex*. 33:667-678.

Helmstaedter C, Fritz NE, González Pérez PA, Elger CE y Weber B. (2006) Shift-back of right into left hemisphere language dominance after control of epileptic seizures: Evidence for epilepsy driven functional cerebral organization. *Epilepsy Res*. 70(2-3):257-62.

Hermann B, Davies K, Foley K y Bell B. (1999) Visual confrontation naming outcome after standard left anterior temporal lobectomy with sparing versus resection of the superior temporal gyrus: a randomized prospective clinical trial. *Epilepsia*. 40(8):1070-6.

Hermann B, Meador KJ, Gaillard WD y Cramer JA. (2010) Cognition across the lifespan: antiepileptic drugs, epilepsy, or both? *Epilepsy Behav*. 17(1):1-5.  
Hermann BP, Wyler AR y Richey ET. (1988) Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with complex partial seizures of temporal-lobe origin. *J Clin Exp Neuropsychol*. 10(4):467:76.

Hermann BP, Wyler AR, Bush AJ y Tabatabai FR. (1992a) Differential effects of left and right anterior temporal lobectomy on verbal learning and memory performance. *Epilepsia*. 33(2):289-97.

Hermann BP, Wyler AR, Somes G, Berry AD y Dohan FC Jr. (1992b) Pathological status of the mesial temporal lobe predicts memory outcome from left anterior temporal lobectomy. *Neurosurgery*. 31(4):652-6.

Hermann BP, Wyler AR, Somes G y Clement L. (1994a) Dysnomia after left anterior temporal lobectomy without functional mapping: frequency and correlates. *Neurosurgery*. 35(5):52-6.

Hermann BP, Wyler AR, Somes G, Dohan FC Jr, Berry AD 3rd, Clement L. (1994b) Declarative memory following anterior temporal lobectomy in humans. *Neurosurgery*. 108(1):3-10.

Hermann BP, Seidenberg M, Haltiner A y Wyler AR. (1995) Relationship of age at onset, chronologic age, and adequacy of preoperative performance to verbal memory change after anterior temporal lobectomy. *Epilepsia*. 36(2):137-45.

Hermann BP, Seidenberg M, Schoenfeld J y Davies K. (1997a) Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol*. 54(4):369-76.

Hermann BP, Perrine K, Chelune GJ, Barr W, Loring DW, Strauss E, Trenerry MR y Westerveld M. (1999) Visual confrontation naming following left anterior

temporal lobectomy: a comparison of surgical approaches. *Neuropsychology*.13(1):3-9.

Hermann BP, Seidenberg M, Sager M, Carlson C, Gidal B, Sheth R, Rutecki P y Asthana S. (2008) Growing old with epilepsy: the neglected issue of cognitive and brain health in elder and ageing persons with chronic epilepsy. *Epilepsia*. 49(5)731-40.

Hertz-Pannier L, Gaillard WD, Mott SH, Cuenod CA, Bookheimer SY, Weinstein S, Conry J, Papero PH, Schiff SJ, Le Bihan D y Theodore WH. (1997) Noninvasive assessment of language dominance in children and adolescents with functional MRI: a preliminary study. *Neurology*. 48(4):1003-12.

Hertz-Pannier L, Chiron C, Jambaqué I, Renaux-Kieffer V, Van de Moortele PF, Delalande O, Fohlen M, Brunelle F y Le Bihan D. (2002) Late plasticity for language in a child's non-dominant hemisphere: a pre- and post-surgery fMRI study. *Brain*. 125(Pt 2):361-72.

Ho SS, Kuzniecky RI, Gilliam F, Faught E y Morawetz R. (1998) Temporal lobe developmental malformations and epilepsy: dual pathology and bilateral hippocampal abnormalities. *Neurology*. 50(3):748-54.

Holmes GH. (2002) Epilepsy surgery in children: when, why and how. *Neurology*. 58 (Suppl 7):S13- 20.

Ishai A, Ungerleider LG, Martin A y Haxby JV. (2000) The representation of objects in the human occipital and temporal cortex. *J. Cogn. Neurosci*. 12:35-51.

Jansen A, Menke R, Sommer J, Förster A.F, Bruchmann S, Hempleman J, Weber B y Knecht S. (2006) The assessment of hemispheric lateralization in functional MRI—Robustness and reproducibility. *Neuroimage*. 33(1):204-17.

Janszky J, Ollech I, Jokeit H, Kontopoulou K, Mertens M, Pohlmann-Eden B, Ebner A y Woermann FG. (2004) Epileptic activity influences the lateralization of mesiotemporal fMRI activity. *Neurology*. 23; 63(10):1813-7.

---

Janszky J, Jokeit H, Kontopoulou K, Mertens M, Ebner A, Pohlmann-Eden B y Woermann FG. (2005) Functional MRI predicts memory performance after right mesiotemporal epilepsy surgery. *Epilepsia*. 46:244-250.

Janszky J, Mertens M, Janszky I, Ebner A y Woermann FG. (2006) Left-sided interictal epileptic activity induces shift of language lateralization in temporal lobe epilepsy: an fMRI study. *Epilepsia*. 47:921-7.

Janzen G y van Turenout M. (2004) Selective neural representation of objects relevant for navigation. *Nat Neurosci*. 7(6):673-7.

Jayakar P, Bernal B, Santiago Medina L y Altman N. (2002) False lateralization of language cortex on functional MRI after a cluster of focal seizures. *Neurology*. 58(3):490-2.

Jokeit H, Seitz RJ, Markowitsch HJ, Neumann N, Witte OW y Ebner A. (1997) Prefrontal asymmetric interictal glucose hypometabolism and cognitive impairment in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain*. 120(Pt 12):2283-94.

Jones-Gotman M, Smith M y Zatorre R. (1987) Neuropsychological testing for localizing and lateralizing the epileptogenic region. In: J. Engel, Jr., Editor, *Surgical treatment of the epilepsies*, Raven Press, New York.

Jones-Gotman M. (1991) Presurgical neuropsychological evaluation for localization and lateralization of seizure focus. In: H Luders, Editor, *Epilepsy surgery*, Raven Press, New York.

Jones-Gotman M, Barr WB, Dodrill CB, Gotman J, Meador KJ y Rausch R. (1993) Controversies concerning the use of intraarterial amobarbital procedures. En Engel J Jr, (Ed.), *Surgical treatment of the epilepsies* (2 ed.). New York: Raven Press.

Jones-Gotman M, Zatorre RJ, Olivier A, Andermann F, Cendes F, Staunton H, McMackin D, Siegel AM y Wieser HG. (1997) Learning and retention of words and designs following excision from medial or lateral temporal-lobe structures. *Neuropsychologia*. 35(7):963-73.

Jones-Gotman M, Harnadek CS y Kubu C. (2000) Neuropsychological assessment for temporal lobe epilepsy surgery. *Can. J. Neurol. Sci.* 27(1):39-43.

Johnson M y Ojemann GA (2000) The Role of the Human Thalamus in Language and Memory: Evidence from Electrophysiological Studies. *Brain and Cognition* 42, 218-230

Kanwisher N, McDermott J y Chun MM. (1997) The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception, *J. Neurosci.* 17:4302-4311.

Kaplan E, Goodglass H y Weintraub S. (1983). *The Boston Naming Test*. Philadelphia: Lea and Febiger.

Kapur N y Preveit M. (2003) Unexpected amnesia: are there lessons to be learned from cases of amnesia following unilateral temporal lobe surgery?. *Brain.* 126(Pt 12):2573-85.

Karcken DA, Lowe M, Hsing A, Lurito J y Mathews V. (2000) Word rhyming as a probe of hemispheric language dominance with functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage*. 13:264-70.

Kelley WM, Miezin FM, McDermott KB, Buckner RL, Raichle ME, Cohen NJ, Ollinger JM, Akbudak E, Conturo TE, Snyder AZ y Petersen SE. (1998) Hemispheric specialization in human dorsal frontal cortex and medial temporal lobe for verbal and nonverbal memory encoding. *Neuron.* 20(5):927-36.

Kennepohl S, Sziklas V, Garver KE, Wagner DD y Jones-Gotman M. (2007) Memory and the medial temporal lobe: Hemispheric specialization reconsidered. *Neuroimage*. 36(3):969-78.

Kho KH, Leijten FS, Rutten GJ, Vermeulen J, Van Rijen P y Ramsey NF. (2005) Discrepant findings for Wada test and functional magnetic resonance imaging with regard to language function: use of electrocortical stimulation mapping to confirm results. *Case report. J Neurosurg.* 102(1):169-73.

---

Kim WJ, Lee SJ, Lee JH, Kim JY, Lee BI y Kim DI. (1999) The prognosis for control of seizures with medications in patients with MRI evidence of mesial temporal sclerosis. *Epilepsia*. 40:290-3.

Kneebone AC, Chelune GJ, Dinner DS, Naugle RI y Awad IA. (1995) Intracarotid amobarbital procedure as a predictor of material-specific memory change after anterior temporal lobectomy. *Epilepsia*. 36(9):857-865.

Kotsopoulos IA, van Merode T, Kessels FG, De Krom MC y Knottnerus JA. (2002) Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia*. 43(11):1402-9.

Köylü B, Trinka E, Ischebeck A, Visani P, Trieb T, Kremser C, Bartha L, Schocke M y Benke T. (2006) Neural correlates of verbal semantic memory in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 72(2-3):178-91.

Köylü B, Walser G, Ischebeck A, Ortler M y Benke T. (2008) Functional imaging of semantic memory predicts postoperative episodic memory functions in chronic temporal lobe epilepsy. *Brain Res*. 5; 1223:73-81.

Kuzniecky R, Bilir E, Gilliam F, Faught E, Martin R y Hugg J. (1999) Quantitative MRI in temporal lobe epilepsy: evidence for fornix atrophy. *Neurology*. 11;53(3):496-501.

Kwan P y Brodie MJ. (2000) Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 3;342(5): 314-9.

Kwan P y Sander JW. (2004) The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 75(10):1376-81.

Langfitt JT y Rausch R. (1996) Word-finding deficits persist after left anterotemporal lobectomy. *Arch Neurol*. 53(1):72-6.

Laufs H, Hamandi K, Salek-Haddadi A, Kleinschmidt A, Duncan JS y Lemieux L. (2007). Temporal lobe interictal epileptic discharges affect cerebral activity in the 'default mode' brain regions. *Human Brain Mapping*. 28:1023-1032.

Leach JP, Girvan J, Paul A y Brodie MJ. (1997) Gabapentin and cognition: a double blind, dose ranging, placebo controlled study in refractory epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 62(4):372-6.

Lee TM, Yip JT y Jones-Gotman M. (2002) Memory deficits after resection from left or right anterior temporal lobe in humans: a meta-analytic review. *Epilepsia.* 43(3):283-91.

Lehericy S, Cohen L, Bazin B, Samson S, Giacomini E, Rougetet R, Hertz-Pannier L, Le Bihan D, Marsault C y Baulac M. (2000) Functional MR evaluation of temporal and frontal language dominance compared with the Wada test. *Neurology.* 54:1625-1633.

Lehericy S, Biondi A, Sourour N, Vlaicu M, du Montcel ST, Cohen L, Vivas E, Capelle L, Faillot T, Casasco A, Le Bihan D y Marsault C. (2002) Arteriovenous brain malformations: Is functional MR imaging reliable for studying language reorganization in patients? Initial observations. *Radiology.* 223:672-682.

Leveroni CL, Seidenberg M, Mayer AR, Mead LA, Binder JR Y Rao SM. (2000) Neural systems underlying the recognition of familiar and newly learned faces. *J Neurosci.* 15;20: 878-86.

Liégeois F, Cross JH, Gadian DG y Connelly A. (2006) Role of fMRI in the decision-making process: epilepsy surgery for children. *J Magn Reson Imaging.* 23(6):933-40.

Lin JJ, Salamon N, Lee AD, Dutton RA, Geaga JA, Hayashi KM, Luders E, Toga AW, Engel J Jr y Thompson PM. (2007) Reduced neocortical thickness and complexity mapped in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Cereb Cortex.* 17(9):2007-18.

Lineweaver TT, Morris HH, Naugle RI, Najm IM, Diehl B y Bingaman W. (2006) Evaluating the contributions of state-of-the-art assessment techniques to predicting memory outcome after unilateral anterior temporal lobectomy. *Epilepsia.* 47(11):1895-903.

---

Loonstra AS, Tarlow AR y Sellers AH (2001). COWAT metanorms across age, education, and gender. *Appl Neuropsychol.* 8(3):161-6.

Loring DW, Lee GP, Martin RC y Meador KJ. (1988) Material-specific learning in patients with partial complex seizures of temporal lobe origin: convergent validation of memory constructs, *J Epilepsy.*1:53-59.

Loring DW, Lee GP, Meador KJ, Flanigin HF, Smith JR, Figueroa RE y Martin RC. (1990) The intracarotid amobarbital procedure as a predictor of memory failure following unilateral temporal lobectomy. *Neurology.* 40(4):605-10.

Maccotta L, Buckner RL, Gilliam FG y Ojemann JG. (2007) Changing frontal contributions to memory before and after medial temporal lobectomy. *Cereb Cortex.* 17(2):443-56.

MacDonald AW 3rd, Cohen JD, Stenger VA y Carter CS. (2000) Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science.* 9; 288(5472):1835-8.

Manns JR, Hopkins RO y Squire LR. (2003) Semantic memory and the human hippocampus. *Neuron.* 10; 38(1):127-33.

Marien P, Engelborghs S, Fabbro F y De Deyn PP. (2001) The lateralized linguistic cerebellum: a review and a new hypothesis. *Brain Lang.* 79(3):580-600.

Martin A y Chao LL (2001) Semantic memory and the brain: structure and processes, *Curr. Opin. Neurobiol.* 11:194-201.

Martin RC, Sawrie SM, Roth DL, Gilliam FG, Faught E, Morawetz RB y Kuzniecky R. (1998) Individual memory change after anterior temporal lobectomy: a base rate analysis using regression-based outcome methodology. *Epilepsia.* 39(10):1075-82.

Martín-Plasencia P, Maestú-Unturbe F, Koronis E, Pulido P y Sola RG. (1997) Alteraciones de memoria en pacientes epilépticos. Un estudio de seguimiento pre-quirúrgico. *Rev Neurol.* 25: 205-7.

Mathern GW, Babb TL, Vickrey BG, Melendez M y Pretorius JK. (1995) The Clinical-pathogenic mechanisms of hippocampal neuron loss and surgical outcomes in temporal lobe epilepsy. *Brain*. 118(Pt 1):105-18.

Mathern GW, Babb TL, Mischel PS, Vinters HV, Pretorius JK, Leite JP y Peacock WJ. (1996) Childhood generalized and mesial temporal epilepsies demonstrate different amounts and patterns of hippocampal neuron loss and mossy fibre synaptic reorganization. *Brain*. 119(Pt 3):965-87.

McConley R, Martin R, Palmer CA, Kuzniecky R, Knowlton R y Faught E. (2008) Rey Osterrieth complex figure test spatial and figural scoring: Relations to seizure focus and hippocampal pathology in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 13:174-7.

McIntosh AM, Wilson SJ y Berkovic SF. (2001) Seizure outcome after temporal lobectomy: current research practice and findings. *Epilepsia*. 42:1288-307.

Meador KJ y Baker GA. (1997) Behavioral and cognitive effects of lamotrigine. *J Child Neurol*. 12(Suppl 1):S44-7.

Mechanic-Hamilton D, Korczykowski M, Yushkevich PA, Lawler K, Pluta J, Glynn S, Tracy JI, Wolf RL, Sperling MR, French JA y Detre JA. (2009) Hippocampal volumetry and functional MRI of memory in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 16(1):128-38.

Milner B. (1970) Memory and the medial temporal regions of the brain. En Pribram KH y Broadbent DE (Eds.), *Biology of memory*. New York: Academic Press.

Mitchell KJ, Johnson MK. (2009) Source monitoring 15 years later: what have we learned from fMRI about the neural mechanisms of source memory? *Psychol Bull*. 135(4):638-77.

Miyamoto T, Katayama JI, Kohsaka M y Koyama T. (2000) Disturbance of semantic processing in temporal lobe epilepsy demonstrated with scalp ERPs, *Seizure*. 9:572-579.

---

Moore CJ y Price CJ. (1999) A functional neuroimaging study of the variables that generate category-specific object processing differences. *Brain*. 122:943-962.

Morris JS, Ohman A y Dolan RJ. (1998) Conscious and unconscious emotional learning in the human amygdala. *Nature*. 4;393(6684):467-470.

Muller RA, Kleinhans N y Courchesne E. (2003) Linguistic theory and neuroimaging evidence: an fMRI study of Broca's area in lexical semantics. *Neuropsychologia*. 41:1199-1207.

Mummery CJ, Patterson K, Hodges JR y Price CJ. (1998) Functional neuroanatomy of the semantic system: divisible by what? *J. Cogn. Neurosci*. 10:766-777.

Murdoch BE. (2009) The cerebellum and language: Historical perspective and review. *Cortex*. 24.

Murtha S, Chertkow H, Beauregard M y Evans A. (1999) The neural substrate of picture naming. *J. Cogn. Neurosci*. 11:399-423.

Noppeney U y Price CJ. (2002) A PET study of stimulus- and task-induced semantic processing. *Neuroimage*. 15:927-935.

Noppeney U y Price CJ. (2003) Functional imaging of the semantic system: retrieval of sensory-experienced and verbally learned knowledge. *Brain Lang*. 84:120-133.

Noppeney U, Price CJ, Duncan JS y Koepp MJ. (2005) Reading skills after left anterior temporal lobe resection: an fMRI study. *Brain* 128(Pt 6):1377-85.

Novelly RA, Augustine EA, Mattson RH, Glaser GH, Williamson PD, Spencer DD y Spencer SS. (1994) Selective memory improvement and impairment in temporal lobectomy for epilepsy. *Ann Neurol*. 15(1):64-7.

Oddo S, Solís P, Consalvo D, Giagante B, Silva W, D'Alessio L, Centurión E, Saidón P y Kochen S. (2003) Mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: cognitive function assessment in Hispanic patients. *Epilepsy Behav*. 4(6):717-22.

Ojemann JG, Akbudak E, Snyder AZ, McKinstry RC, Raichle ME y Conturo TE. (1997) Anatomic localization and quantitative analysis of gradient refocused echo-planar fMRI susceptibility artifacts. *Neuroimagen*. 6(3):156-67.

Oliveira PA, Garzon E, Caboclo LO, Sousa PS, Carrete H Jr, Centeno RS, Costa JM Jr, Machado HR, Yacubian EM, Bianchin MM y Sakamoto AC. (2006) Can intraoperative electrocorticography patterns predict surgical outcome in patients with temporal lobe epilepsy secondary to unilateral mesial temporal sclerosis? *Seizure*. 15(7):541-51.

Olson IR, Plotzker A y Ezzyat Y. (2007) The Enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing. *Brain*. 130(Pt 7):1718-31.

Orozco A, Verdejo-García A, SánchezÁlvarez JC, AltuzarraCorral A y PérezGarcía M. (2002) Neuropsicología clínica en la cirugía de la epilepsia del lóbulo temporal. *REV NEUROL*. 35 (12):1116-1135.

Parsons MW, Haut MW, Lemieux SK, Moran MT y Leach SG. (2006) Anterior medial temporal lobe activation during encoding of words: FMRI methods to optimize sensitivity. *Brain Cogn*. 60(3):253-61.

Patterson K, Nestor PJ y Rogers TT. (2007) Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain. *Nat Rev Neurosci*. 8(12):976-87.

Perani D, Schnur T, Tettamanti M, Gorno-Tempini M, Cappa SF y Fazio F. (1999) Word and picture matching: a PET study of semantic category effects, *Neuropsychologia*. 37:293-306.

Peterson SE, Fox PT, Posner MI, Mintu M y Raichle ME. (1998) Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. *Nature*. 331:585-9.

Phillips NA y McGlone J. (1995) Grouped data do not tell the whole story: individual analysis of cognitive change after temporal lobectomy. *J Clin Exp Neuropsychol*. 17: 713-24.

---

Pigott S y Milner B. (1993) Memory for different aspects of complex visual scenes after unilateral temporal- or frontal-lobe resection. *Neuropsychologia*. 31(1):1-15.

Poldrack RA, Wagner AD, Prull MW, Desmond JE, Glover GH y Gabrieli JD. (1999) Functional specialization for semantic and phonological processing in the left inferior prefrontal cortex. *Neuroimage*. 10:15-35.

Ponds RW y Hendriks M. (2006) Cognitive rehabilitation of memory problems in patients with epilepsy. *Seizure*. 15(4):267-73.

Powell HW y Duncan JS. (2005) Functional magnetic resonance imaging for assessment of language and memory in clinical practice. *Curr Opin Neurol*. 18(2):161-6.

Powell HW, Koepp MJ, Symms MR, Boulby PA, Salek-Haddadi A, Thompson PJ, Duncan JS y Richardson MP. (2005) Material-specific lateralization of memory encoding in the medial temporal lobe: blocked versus event-related design. *Neuroimage*. 1;27 (1):231-9.

Powell HW, Parker GJ, Alexander DC, Symms MR, Boulby PA, Wheeler-Kingshott CA, Barker GJ, Koepp MJ y Duncan JS. (2007) Abnormalities of language networks in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage*. 15;36(2):209-21.

Powell HW, Richardson MP, Symms MR, Boulby PA, Thompson PJ, Duncan JS y Koepp MJ. (2008) Reorganization of verbal and nonverbal memory in temporal lobe epilepsy due to unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsia*. 48(8):1512-25.

Price CJ, Moore CJ, Humphreys GW, Frackowiak RS y Friston KJ. (1996) The neural regions sustaining object recognition and naming, *Proc. R. Soc. Lond. B: Biol. Sci*. 263:1501-1507.

Price CJ. (2000) The anatomy of language: contributions from functional Neuroimaging. *J. Anat*.197: 335-359.

Price CJ (2010) The anatomy of language: a review of 100 fMRI studies published in 2009. *Ann N Y Acad Sci*. 1191(1):62-88.

Provinciali L, Bartolini M, Mari F, Del Pesce M y Ceravolo MG. (1996) Influence of vigabatrin on cognitive performances and behaviour in patients with drug-resistant epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 94(1):12-8.

Pujol J, Deus J, Losilla JM y Capdevila A. (1999) Cerebral lateralization of language in normal left-handed people studied by functional MRI. *Neurology.* 52:1038-1043.

Rabin ML, Narayan VM, Kimberg DY Rabin ML, Narayan VM, Kimberg DY, Casasanto DJ, Glosser G, Tracy JI, French JA, Sperling MR y Detre JA. (2004) Functional MRI predicts post-surgical memory following temporal lobectomy. *Brain.* 127(Pt 10):2286-98.

Rasmussen T y Milner B. (1977) The role of early left-brain injury in determining lateralization of cerebral speech functions. *Ann NY Acad Sci.* 299:355-369.

Rausch R y Crandall PH. (1982) Psychological status related to surgical control of temporal lobe seizures. *23(2):191-202.*

Rausch R y Babb TL. (1993) Hippocampal neuron loss and memory scores before and after temporal lobe surgery for epilepsy. *Arch Neurol.* 50(8):812-7.

Rausch R. (1996) Effects of surgery on cognition. En Sackellares JC y Berent S (Eds.), *Psychological disturbances in epilepsy.* Newton: Butterworth-Heinemann.

Rausch R, Kraemer S, Pietras CJ, Le M, Vickrey BG y Passaro EA.(2003) Early and late cognitive changes following temporal lobe surgery for epilepsy. *Neurology.* 25; 60(6):951-9.

Ribbler A y Rausch R. (1990) Performance of patients with unilateral temporal lobectomy on selective reminding procedures using either related or unrelated words, *Cortex.* 26:575-584.

Ricci PT, Zelkowitz BJ, Nebes RD, Meltzer CC, Mintun MA y Becker JT. (1999) Functional neuroanatomy of semantic memory: recognition of semantic associations, *Neuroimage.* 9:88-96.

---

Risse GL, Gates JR y Fangman MC. (1997) A reconsideration of bilateral language representation based on the intracarotid amobarbital procedure. *Brain Cogn.* 33(1):118-32.

Rosazza C, Minati L, Ghielmetti F, Maccagnano E, Erbetta A, Villani F, Epifani F, Spreafico R y Bruzzone MG. (2009) Engagement of the medial temporal lobe in verbal and nonverbal memory: assessment with functional MR imaging in healthy subjects. *AJNR Am J Neuroradiol.* 30(6):1134-41.

Rosenberger LR, Zeck J, Berl MM, Moore EN, Ritzl EK, Shamim S, Weinstein SL, Conry JA, Pearl PL, Sato S, Vezina LG, Theodore WH y Gaillard WD. (2009) Interhemispheric and intrahemispheric language reorganization in complex partial epilepsy. *Neurology.* 26;72(21):1830-6.

Rosser A y Hodges JR. (1994) Initial letter and semantic category fluency in Alzheimer's disease, Huntington's disease, and progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry.* 57:1389-1394.

Rufo-Campos M, Sancho-Rieger J, Peña P, Masramon X y Rejas-Gutierrez J. (2008) Pautas terapéuticas en el paciente con epilepsia farmacorresistente en consultas ambulatorias de neurología y epilepsia en España. *Rev Neurol.* 47:517-524.

Rutten GJ, Ramsey NF, Van Rijen PC y Veelen CW. (2002a) Reproducibility of fMRI determined language lateralization in individual subjects. *Brain and Language.* 80:421-437.

Rutten GJ, Ramsey NF, van Rijen PC, Alpherts WC y van Veelen CW. (2002b) FMRI-determined language lateralization in patients with unilateral or mixed language dominance according to the Wada test. *Neuroimage.* 17(1):447-60.

Sabbah P, Chassoux F, Leveque C, Landre E, Baudoin-Chial S, Devaux B, Mann M, Godon-Hardy S, Nioche C, Aït-Ameur A, Sarrazin JL, Chodkiewicz JP y Cordoliani YS. (2003) Functional MR imaging in assessment of language dominance in epileptic patients. *Neuroimage.* 18(2):460-7.

Sabsevitz DS, Swanson SJ, Morris GL, Mueller WM y Seidenberg M. (2001) Memory outcome after left anterior temporal lobectomy in patients with expected and reversed Wada memory asymmetry scores. *Epilepsia*. 42(11):1408-15.

Sabsevitz DS, Swanson SJ, Hammeke TA Spanaki MV, Possing ET, Morris GL, Mueller WM y Binder JR. (2003) Use of preoperative functional neuroimaging to predict language déficits from epilepsy surgery. *Neurology*. 60:1788-1792.

Saiz-Díaz R. (2004) Antiepilépticos: aportación de los nuevos fármacos. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 28:33-40.

Sánchez-Álvarez JC, Serrano-Castro P y Cañadillas-Hidalgo F. (2002) Epilepsia refractaria del adulto. *Rev Neurol*. 35:931-53.

Sanjuán A, Bustamante JC, Forn C, Ventura-Campos N, Barrós-Loscertales A, Martínez JC, Villanueva V, Avila C. Comparison of two fMRI tasks for the evaluation of the expressive language function. *Neuroradiology*. 2010 Feb 23

Sanjuán A, Forn C, Ventura-Campos N, Rodríguez-Pujadas A, García-Porcar M, Belloch V, Villanueva V y Ávila C. The Sentence Verification Task: a reliable fMRI protocol for mapping receptive language in individual subjects *European Radiology* (en prensa)

Saykin AJ, Gur RC, Sussman NM, O'Connor MJ y Gur RE. (1989) Memory déficits before and after temporal lobectomy: effect of laterality and age of onset. *Brain Cogn*. 9(2):191-200.

Schlösser R, Hutchinson M, Joseffer S, Rusinek H, Saarimaki A, Stevenson J, Dewey SL y Brodie JD. (1998) Functional magnetic resonance imaging of human brain activity in a verbal fluency task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 64(4):492-8.

Seidenberg M, Hermann BP, Dohan FC, Wyler AR, Perrine A y Schoenfeld J. (1996) Hippocampal sclerosis and verbal encoding ability following anterior temporal lobectomy. *Neuropsychologia*. 34(7):699-708.

---

Selwa LM, Berent S, Giordani B, Henry TR, Buchtel HA y Ross DA. (1994) Serial cognitive testing in temporal lobe epilepsy: longitudinal changes with medical and surgical therapies. *Epilepsia*. 35(4):743-9.

Selwa LM. (1996) Disturbances of learning and memory in temporal lobe epilepsy. In Jackellares JC, Berent S, eds. *Psychological disturbances in epilepsy*. Newton: ButterworthHeinemann.

Sergei K, Chochol C y Armony JL. (2008) The role of the amygdala in emotional processing: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 32(4):811-30.

Sergent J, Ohta S y MacDonald B. (1992) Neuroanatomy of face and object processing. *Brain*. 115 Pt 1:15-36.

Shallice T, Fletcher P, Frith CD, Grasby P, Frackowiak RS y Dolan RJ. (1994) Brain-regions associated with acquisition and retrieval of verbal episodic memory. *Nature*. 14;368(6472):633-5.

Simmons WK, Reddish M, Bellgowan PS y Martin A. (2010) The selectivity and functional connectivity of the anterior temporal lobes. *Cereb Cortex*. 20(4):813-25.

Spiers HJ, Burgess N, Maguire EA, Baxendale SA, Hartley T, Thompson PJ y O'Keefe J. (2001) Unilateral temporal lobectomy patients show lateralized topographical and episodic memory deficits in a virtual town. *Brain*. 124(Pt 12):2476-89.

Springer JA, Binder JR y Hammeke TA. (1999) Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects: a functional MRI study, *Brain*. 122:2033-2046.

Squire LR, Stark CE y Clark RE. (2004) The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci*. 27:279-306.

Stafiniak P, Saykin AJ, Sperling MR, Kester DB, Robinson LJ, O'Connor MJ y Gur RC.(1990) Acute naming deficits following dominant temporal lobectomy: prediction by age at 1st risk for seizures. *Neurology*. 40(10):1509-12.

Stroup E, Langfitt J, Berg M, McDermott M, Pilcher W y Como P. (2003) Predicting verbal memory decline following anterior temporal lobectomy (ATL). *Neurology*. 22;60(8):1266-73.

Suzuki WA. (2003) Declarative versus episodic: two theories put to the test. *Neuron*. 10;38(1):5-7.

Suzuki WA y Amaral DG. (2004) Functional neuroanatomy of the medial temporal lobe memory system. *Cortex* 40(1):220-2.

Szaflarski JP, Binder JR, Possing ET, McKiernan KA, Wad BD y Hammeke TA. (2002) Language lateralization in left-handed and ambidextrous people: fMRI data et al. *Neurology*. 59(2):238-244.

Szaflarski JP, Holland SK, Schmithorst VJ, Dunn RS y Privitera MD. (2004) High-resolution functional MRI at 3T in healthy and epilepsy subjects: hippocampal activation with picture encoding task. *Epilepsy Behav*. 5(2):244-52.

Tharin S y Golby A. (2007) Functional brain mapping and its applications to neurosurgery. *Neurosurgery*. 60(4 Suppl 2):185-201.

Thierry G, Giraud AL y Price C. (2003) Hemispheric dissociation in access to the human semantic system. *Neuron*. 38:499-506.

Thompson PJ. (1992) Antiepileptic drugs and memory. *Epilepsia*. 33(Suppl 6):S37-40.

Thompson-Schill SL, D'Esposito M, Aguirre GK y Farah MJ. (1997) Role of left inferior prefrontal cortex in retrieval of semantic knowledge: a reevaluation, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 94:14792-14797.

Trenerry MR, Jack CR Jr, Ivnik RJ, Sharbrough FW, Cascino GD, Hirschorn KA, Marsh WR, Kelly PJ y Meyer FB. (1993) MRI hippocampal volumes and memory function before and after temporal lobectomy. *Neurology*. 43(9):1800-5.

---

Trimble MR. (1990) Antiepileptic drugs, cognitive function, and behavior in children: evidence from recent studies. *Epilepsia*. 31(Suppl 4):S30-4.

Tröster AI, Warmflash V, Osorio I, Paolo AM, Alexander LJ y Barr WB. (1995) The roles of semantic networks and search efficiency in verbal fluency performance in intractable temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 21(1):19-26.

Tsukiura T, Suzuki C, Shigemune Y y Mochizuki-Kawai H. (2008) Differential contributions of the anterior temporal and medial temporal lobe to the retrieval of memory for person identity information. *Hum Brain Mapp*. 29(12):1343-54.

Tudela P. (2005) The role of age of seizure onset on executive function in patients with mesial temporal lobe epilepsy [abstract]. *Brain Cogn*. 60:310.

Tulving E. (1972) *Episodic and semantic memory*. Organization of memory, Academic Press, New York. 381-403.

Tulving E. (1983) *Elements of Episodic Memory*. Oxford University Press, New York.

Tzourio N, Nkanga-Ngila B y Mazoyer B. (1998) Left planum temporale surface correlates with functional dominance during story listening. *Neuroreport*. 9(5):829-33.

Uncapher MR y Wagner AD.(2009) Posterior parietal cortex and episodic encoding: insights from fMRI subsequent memory effects and dual-attention theory. *Neurobiology of Learning and Memory*. 91(2):139-54.

Vandenberghe R, Price C, Wise R, Josephs O y Frackowiak RS. (1996) Functional anatomy of a common semantic system for words and pictures. *Nature*. 383:254-256.

Van der Werfa Y, Wittera M, Uylingsa H Y Jolles J (2000) Neuropsychology of infarctions in the thalamus: a review. *Neuropsychologia* 38: 613±627

Vargha-Khadem F, Gadian DG, Watkins KE, Connelly A, Van Paesschen W y Mishkin M. (1997) Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science*. 18;277(5324):376-80.

Vaz SA. (2004) Nonverbal memory functioning following right anterior temporal lobectomy: a meta-analytic review. *Seizure*. 13(7):446-52.

Villanueva V y Sola RG. (2009) Tratamiento quirúrgico de las lesiones inductoras de crisis epilépticas. *Cirugía de la epilepsia. Límites entre la cirugía lesional y la cirugía de la epilepsia. Resultados de la cirugía de la epilepsia*. En JC Sánchez y MA Arráez. *Diagnóstico y tratamiento de las crisis epilépticas y de la epilepsia en el ámbito de la neurocirugía*. Editorial Viguera

Volcy-Gómez M. (2004). Epilepsia del lóbulo temporal mesial: fisiopatología, características clínicas, tratamiento y pronóstico. *Rev Neurol*. 38:663-667.

Wachi M, Tomikawa M, Fukuda M, Kameyama S, Kasahara K, Sasagawa M, Shirane S, Kanazawa O, Yoshino M, Aoki S y Sohma Y. (2001) Neuropsychological changes after surgical treatment for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 42 Suppl 6:4-8.

Walker AE. (1967) Temporal lobectomy. *J Neurosurg*. 26(6):642-9.

Walton NH, Goodsman C, McCarter R, Sandeman DR, Bird JM. (1999) An analysis of neuropsychological change scores following selective temporal resection of the non-dominant temporal lobe. *Seizure*. 8(4):241-5.

Warrington EK y Duchon LW. (1992) A re-appraisal of a case of persistent global amnesia following right temporal lobectomy: a clinic pathological study. *Neuropsychologia*. 30(5):437-50.

Weber B, Kügler F y Elger CE. (2007a) Comparison of implicit memory encoding paradigms for the activation of mediotemporal structures. *Epilepsy Behav*. 10(3):442-8.

Weber B, Fliessbach K, Lange N, Kügler F y Elger CE. (2007b) Material-specific memory processing is related to language dominance. *Neuroimagen*. 15;37 (2):611-7.

Wechsler D. (2001). *Wechsler Adult Intelligence Scale III*. Madrid, Spain: TEA.

---

Wernicke C. (1874) Der aphasische Symptomenkomplex. Breslau, Poland: Cohen and Weigert.

Weis S, Klaver P, Reul J, Elger CH y Fernández G(2004) Temporal and Cerebellar Brain Regions that Support both Declarative Memory Formation and Retrieval Cerebral Cortex. 14:256-267

Wiebe S, Blume WT, Girvin JP y Eliasziw M. (2001) A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. N Engl J Med. 2;345(5):311-8.

Wilke M y Lidzba K. (2007) LI-tool: a new toolbox to assess lateralization in functional MR-data. J Neurosci Methods. 163(1):128-36.

Woermann FG, Jokeit H, Luerding R, Freitag H, Schulz R, Guertler S, Okujava M, Wolf P, Tuxhorn I y Ebner A. (2003) Language lateralization by Wada test and fMRI in 100 patients with epilepsy. Neurology. 61:699-701.

Wong SW, Jong L, Bandur D, Bihari F, Yen YF, Takahashi AM, Lee DH, Steven DA, Parrent AG, Pigott SE y Mirsattari SM. (2009) Cortical reorganization following anterior temporal lobectomy in patients with temporal lobe epilepsy. Neurology. 18;73 (7):518-25.

Wright CI, Fischer H, Whalen PJ, McInerney SC, Shin LM y Rauch SL. (2001) Differential prefrontal cortex and amygdale habituation to repeatedly presented emotional stimuli. NeuroReport. 12;12(2):379-83.

Wyllie E, Comair YG, Kotagal P, Bulacio J, Bingaman W y Ruggieri P. (1998) Seizure outcome after epilepsy surgery in children and adolescents. Ann Neurol. 44:740-8.

Xiong J, Rao S, Gao JH, Woldorff M y Fox PT. (1998) Evaluation of hemispheric dominance for language using functional MRI: a comparison with positron emission tomography. Hum Brain Mapp. 6(1):42-58.

Yasargil MG, Teddy PJ y Roth P. (1985) Selective amygdalohippocampectomy: anatomy and surgical technique. En Simmon L,

Brihaye J y Guidette B (Eds.), *Advances and technical standards in neurosurgery*, Vol. 12 (pp. 93-115). Wien: Springer.

Yetkin FZ, Swanson S, Fischer M, Akansel G, Morris G, Mueller W y Houghton V. (1998) Functional MR of frontal lobe activation: comparison with Wada language results. *AJNR Am J Neuroradiol.* 19(6):1095-8.

## **7.-ANEXOS**



**ANEXO I: Correlaciones funcionales entre la tarea de FF y las puntuaciones obtenidas en la FFO para ambos grupos de pacientes**

Tabla 52- Activaciones cerebrales en la que los pacientes con ELTI muestran correlaciones significativas entre las activaciones de la FF y las puntuaciones obtenidas en la FFO ( $p < 0,005$ ,  $k=20$ ).

X Y Z	Región de activación	BA	Puntuación Z	Clúster
<b>Correlaciones positivas</b>				
38 45 12	Giro Frontal Medio e Inferior D	10, 46	3,60	112
46 24 4	Giro Frontal Inferior D	13, 44, 45	3,29	106
<b>Correlaciones negativas</b>				
48 -8 -13	Giro Temporal Medio D	21, 38	4,27	488
61 -10 2	Giro Temporal Superior D	22, 41, 42	3,33	
-18 9 33	Giro Cingulado I	32	3,69	26
-16 -31 38	Giro Cingulado I	31	3,55	48
-8 39 48	Giro Frontal Superior y Medial I	8	3,38	56
12 -27 38	Giro Cingulado D	31	3,30	145
8 -40 8	Cingulado Posterior D	29	3,18	33
-42 -46 21	Giro Temporal Superior I Giro Parietal Inferior I	13	3,16	29
-42 -21 -1	Ínsula I Temporal Superior I	13, 22, 41	3,04	89
8 37 48	Giro Frontal Superior D	8	3,02	20

Tabla 53- Activaciones cerebrales en la que los pacientes con ELTD muestran correlaciones significativas entre las activaciones de la FF y las puntuaciones obtenidas en la FFO ( $p < 0,005$ ,  $k=20$ ).

X Y Z	Región de activación	BA	Puntuación Z	Clúster
<b>Correlaciones positivas</b>				
4 -43 -5	Cerebelo D		5,74	87
-10 53 3	Giro frontal medio I	10	5,28	48
-12 61 17	Giro frontal superior I	10	4,96	30
-42 36 26	Giro frontal superior I	9	3,98	22
24 -61 -12	Cerebelo D		3,68	24
<b>Correlaciones negativas</b>				
-38 -55 27	Giro temporal superior I Giro angular y supramarginal I	39	3,57	91
-8 -79 -26	Cerebelo I		3,35	33
-6 50 20	Giro frontal medial y superior	8, 9, 10	3,20	84
34 52 1	Giro frontal medial D	10	3,11	52

**ANEXO II: Correlaciones funcionales entre la tarea de VO y las puntuaciones obtenidas en la FSE y el BNT para ambos grupos de pacientes**

Tabla 54.- Activaciones cerebrales en la que los pacientes con ELTI muestran correlaciones significativas entre las activaciones de la VO y las puntuaciones obtenidas en el BNT ( $p < 0,005$ ,  $k=20$ ).

<i>X Y Z</i>	<i>Región de activación</i>	<i>BA</i>	<i>Puntuación Z</i>	<i>Clúster</i>
<b><i>Correlaciones positivas</i></b>				
42 -56 45	Lóbulo Parietal Inferior D Giro Angular y Supramarginal D	7, 40	3,44	113
-24 -58 49	Precúneo I Parietal Superior I	7	3,31	32
-8 -62 36	Precúneo I	7	2,92	36
<b><i>Correlaciones negativas</i></b>				
16 14 49	Giro Frontal Superior y Medial D	6, 8	4,18	287
16 13 36	Giro Cingulado D	24, 32	3,92	
51 13 -7	Giro Temporal Superior D Giro Frontal Inferior D	22, 38, 47	3,70	39
44 -31 -3	Giro Temporal Superior y Medio D	21, 22	3,53	65
-14 48 25	Giro Frontal Superior y Medial I	9	3,41	51
-55 -63 27	Giro Temporal Superior y Medio I	39	3,32	40
-44 16 1	Giro Frontal Inferior I	45, 47	3,28	177
-30 22 4	Ínsula I Giro Temporal Superior I	13, 22, 38	3,02	
-40 0 -5	ínsula I	13	3,17	77
-46 -4 -8	Giro Temporal Superior I	22	3,02	
20 8 7	Putamen D		3,11	22
-50 -20 -2	Giro Temporal Superior D	22	3,00	24

Tabla 55- Activaciones cerebrales en la que los pacientes con ELTI muestran correlaciones significativas entre las activaciones de la VO y las puntuaciones obtenidas en el FSE ( $p < 0,005$ ,  $k=20$ ).

X Y Z	Región de activación	BA	Puntuación Z	Clúster
<b>Correlaciones positivas</b>				
X Y Z	Región de activación	Área de Brodmann	Puntuación Z	Clúster
30 -45 32	Giro Angular y supramarginal D		3,60	43
-30 5 24	Giro Precentral I	6	3,45	157
-34 13 27	Giro Frontal Medio e Inferior I	9	3,41	
36 -62 49	Lóbulo Parietal Superior D	7	3,32	62
46 -54 49	Lóbulo Parietal Inferior D	40	2,86	
-36 2 46	Giro Frontal Medio I Giro Precentral I	6	3,24	41
38 16 40	Giro Precentral D Giro Frontal Medio	8, 9	3,07	43
<b>Correlaciones negativas</b>				
8 53 16	Giro Frontal Superior y Medial D	9, 10	4,92	174
6 41 7	Cingulado Anterior	32	2,89	
18 -43 63	Giro Postcentral D	5	4,17	205
-42 -29 35	Giro Postcentral I	2	3,81	107
-38 -33 44	Lóbulo Parietal Inferior L	40	2,59	
-18 12 10	Caudado I Putamen I		3,69	37
-16 -11 52	Giro Frontal Medial D	6	3,64	57
-14 -15 43	Giro Cingulado D	24	2,94	
2 -8 43	Giro Cingulado I, D, C	24, 31	3,44	328
14 -1 59	Giro Frontal Medial D	6	3,31	47
-10 -1 63	Giro Frontal Superior y Medial I	6	3,31	69
57 0 6	Giro Temporal Superior I	22	3,22	41
-61 -23 -1	Giro Temporal Superior I	21	3,13	55
-53 -16 23	Giro Precentral D	3	3,12	58

No se encontraron correlaciones significativas entre la tarea de VO y las puntuaciones obtenidas en el BNT para los pacientes con ELTD

Tabla 56.- Activaciones cerebrales en la que los pacientes con ELTD muestran correlaciones significativas entre las activaciones de la VO y las puntuaciones obtenidas en el BNT ( $p < 0,005$ ,  $k=20$ ).

X Y Z	Región de activación	BA	Puntuación Z	Clúster
<b>Correlaciones positivas</b>				
-26 -75 -18	Cerebelo I		3,13	53
<b>Correlaciones negativas</b>				
-38 -45 -3	Giro Fusiforme I	19	3,31	32
-50 20 14	Giro frontal inferior I	45	2,96	30

**ANEXO III: Correlaciones funcionales entre la tarea de CE y las puntuaciones obtenidas en la CA, MCP y MLP para ambos grupos de pacientes**

Tabla 57.- Activaciones cerebrales en la que los pacientes con ELTI correlaciones significativas entre las activaciones de la CE y las puntuaciones obtenidas en el CA ( $p < 0,005$ ,  $k=20$ ).

<i>X Y Z</i>	<i>Región de activación</i>	<i>BA</i>	<i>Puntuación Z</i>	<i>Clúster</i>
<b>Correlaciones positivas</b>				
-20 -49 -6	Giro Parahipocampal I Giro Fusiforme I Cerebelo	19, 37	3,34	57
-10 -32 -15	Cerebelo I		3,19	24
0 -83 10	Cúneo D	17, 18	3,10	37
<b>Correlaciones negativas</b>				
20 4 42	Giro Cingulado D	24	3,83	141
-18 -11 59	Giro Frontal Superior, Medio y Medial I	6	3,81	362
-30 -23 47	Giro Postcentral y Precentral I	3, 4	3,27	
28 -9 52	Giro Precentral D Giro Frontal Medio D	6	3,48	25
53 3 15	Giro Frontal Inferior D Giro Precentral D	6, 44	3,14	43
12 -16 63	Giro Precentral D Giro Frontal Superior y Medial D	6	3,09	29
6 -29 46	Giro Cingulado D	6, 5, 31	3,02	56
-14 -36 61	Giro Postcentral I	3, 4	2,98	36
36 -1 17	Ínsula D	13	2,92	31

Tabla 58.- Activaciones cerebrales en la que los pacientes con ELTI correlaciones significativas entre las activaciones de la CE y las puntuaciones obtenidas en el MCP ( $p < 0,005$ ,  $k=20$ ).

X Y Z	Región de activación	BA	Puntuación Z	Clúster
<b>Correlaciones positivas</b>				
-20 -47 -6	Giro Parahipocampal I Giro Fusiforme I Giro Temporal Medio e Inferior I	19, 37, 36, 39	3,89	983
-34 -66 5	Giro Occipital Medio e Inferior I	18, 19	3,58	
-24 -68 -2	Giro Lingual I	19	3,47	
0 -83 10	Cúneo I, D Giro Lingual I, D	17, 18	3,83	223
-26 20 49	Giro Frontal Superior y Medio I	8	3,81	22
-42 -75 18	Giro Temporal Medio I	19, 39	3,62	234
-26 -79 11	Giro Occipital Medio I Cúneo I Precúneo I	17, 19	3,40	
30 -55 -2	Giro Parahipocampal D Giro Fusiforme D Giro Lingual D	19, 27	3,45	442
26 -78 4	Giro Occipital Medio D Cúneo D	18, 19, 30	3,15	
-32 -1 28	Giro Precentral I Giro Frontal Inferior I	6	3,40	40
24 -57 25	Precúneo D	7	3,40	74
44 -71 20	Giro Temporal Medio D	39	2,93	26
<b>Correlaciones negativas</b>				
-48, 1, 22	Giro Frontal Inferior I	9	3,27	37
-46, -6, 26	Giro Precentral I	6	3,12	
-30, -23, 47	Giro Postcentral I Giro Precentral I	3, 4	3,13	40
-20, -11, 61	Giro Frontal Superior y Medio I Giro Precentral I	6	3,09	32
28, -9, 56	Giro Frontal Medio D Giro Precentral D	6	2,97	20

Tabla 59- Activaciones cerebrales en la que los pacientes con ELTI muestran correlaciones significativas entre las activaciones de la CE y las puntuaciones obtenidas en el MLP ( $p < 0,005$ ,  $k=20$ ).

X Y Z	Región de activación	BA	Puntuación Z	Clúster
<b>Correlaciones positivas</b>				
-24 -53 -4	Giro Parahipocampal I Giro Fusiforme I Giro Lingual I	19, 37	3,46	90
-30 -63 18	Giro Occipital Medio I Giro Temporal Medio I	30	3,28	85
-14 -55 25	Giro Cingulado I	31	2,78	
-22 -59 23	Precúneo I	31	2,71	
-2 -83 10	Cúneo I, D	17, 18	3,16	59
-36 -70 5	Giro Occipital Medio I	19	3,15	172
-32 -72 -1	Giro Occipital Inferior I Giro Lingual I	19	3,03	
26 -78 2	Giro Occipital Medio D Giro Lingual D	18	2,98	43
-44 -77 15	Giro Occipital Medio I Giro Temporal Medio I	19	2,80	42
<b>Correlaciones negativas</b>				
-46 -6 28	Giro Precentral I Giro Frontal Inferior I	6, 9	3,42	46
-20 -11 59	Giro Frontal Medio I	6	3,39	46
-26 -19 45	Giro Precentral I Giro Postcentral I Giro Frontal Medio I	3, 4	3,11	49
16 -6 44	Giro Cingulado D	24	2,98	33

Tabla 60.- Activaciones cerebrales en la que los pacientes con ELTD muestran correlaciones significativas entre las activaciones de la CE y las puntuaciones obtenidas en la CA ( $p < 0,005$ ,  $k=20$ ).

<i>X Y Z</i>	<i>Región de activación</i>	<i>BA</i>	<i>Puntuación Z</i>	<i>Clúster</i>
<b>Correlaciones positivas</b>				
40 -43 -5	Giro Parahipocampal D Giro Fusiforme D Hipocampo; (0.39)	19, 37	4,28	256
-28 -75 22	Giro Occipital Medio I Giro Temporal Medio I	19	3,67	124
-18 -73 18	Cúneo I Precúneo I	18, 19, 31	3,25	
24 -71 18	Cúneo D Precúneo D	18, 19, 31	3,52	144
32 -77 22	Giro Occipital Superior y Medio D Giro Temporal Medio D	19	3,13	
30 -66 5	Giro Lingual D	19	3,32	28
34 -75 7	Giro Occipital Medio D	19	2,76	
26 -35 46	Giro Postcentral D	3	3,28	80
51 -55 -11	Giro Temporal Inferior D Giro Fusiforme D	20, 37	3,20	40
-30 -47 -13	Giro Fusiforme I Cerebelo I	37	3,15	46
<b>Correlaciones negativas</b>				
-28 41 5	Giro Frontal Superior y Medio I	9	3,84	80
-59 -47 34	Giro Supramarginal I	40	3,35	21

Tabla 61.- Activaciones cerebrales en la que los pacientes con ELTD muestran correlaciones significativas entre las activaciones de la CE y las puntuaciones obtenidas en el MCP ( $p < 0,005$ ,  $k=20$ ).

X Y Z	Región de activación	BA	Puntuación Z	Clúster
<b>Correlaciones positivas</b>				
36 -39 0	Giro Parahipocampal D	19	3,88	122
40, -39 -11	Giro Fusiforme D	37	2,90	
-30 -75 22	Giro Occipital Superior y Medio I Giro Temporal Medio I	19	3,86	241
-18 -84 24	Cúneo I Precúneo I	18, 19, 31	3,68	
-42 -45 -15	Giro Fusiforme I Giro Temporal Inferior I	37	3,82	108
-30 -47 -13	Cerebelo I		3,12	
-44 -65 18	Giro Temporal Medio I	19, 39	3,26	24
22 -29 -7	Giro Parahipocampal D	27, 28, 35	3,16	29
48 -55 -12	Giro Fusiforme D Giro Temporal Inferior D	20, 37	3,10	25
-51 -58 -4	Giro Occipital Medio I	19	3,09	33
-46 -56 3	Giro Temporal Medio e Inferior I	37	2,73	
16, -43, 4	Giro Parahipocampal D Giro Lingual D	19, 30	3,07	40
32, -79, 22	Giro Occipital Medio D	19	2,99	46
32, -61, 27	Giro Temporal Medio D	39	2,95	
24, -73, 18	Precúneo D	31	2,76	
<b>Correlaciones negativas</b>				
-26 37 9	Giro Frontal Superior y Medio I	46	4,43	109
-55 -45 35	Giro Supramarginal I Lóbulo Parietal Inferior I	40	3,71	46
40 12 40	Giro Precentral D Giro Frontal Medio D	9	3,31	36
46 -42 45	Lóbulo Parietal Inferior D	40	3,30	42

Tabla 62.- Activaciones cerebrales en la que los pacientes con ELTD muestran correlaciones significativas entre las activaciones de la CE y las puntuaciones obtenidas en el MLP ( $p < 0,005$ ,  $k=20$ ).

<i>X Y Z</i>	<i>Región de activación</i>	<i>BA</i>	<i>Puntuación Z</i>	<i>Clúster</i>
<b>Correlaciones positivas</b>				
-28 -73 22	Precúneo I Cúneo I	18, 31	4,34	213
	Giro Temporal Superior y Medio I Giro Occipital Medio I	18, 19		
36 -39 0	Giro Parahipocampal D Giro Fusiforme D	19	3,96	107
-30 -49 -16	Cerebelo I		3,64	147
-42 -49 -16	Giro Fusiforme I Giro Temporal Inferior I	37	3,34	
32 -79 22	Giro Occipital Medio D Giro Temporal Medio D	18, 19	3,29	56
24 -73 18	Precúneo D Cúneo D	31	3,13	
48 -55 -12	Giro Fusiforme D Giro Temporal Inferior D	20, 37	3,01	22
<b>Correlaciones negativas</b>				
-30 41 5	Giro Frontal Superior y Medio I	10	4,48	114
-55 -45 35	Giro Supramarginal I Lóbulo Parietal Inferior I	40	3,75	59
44 -44 46	Lóbulo Parietal Inferior D	40	3,56	74
40 12 40	Giro Precentral D Giro Frontal Medio D	9	3,51	46
-36 -19 56	Giro Precentral I	4	3,46	40

**ANEXO IV: Correlaciones funcionales entre la tarea de PA y las puntuaciones obtenidas en la CA, MCP y MLP para ambos grupos de pacientes**

Tabla 63.- Activaciones cerebrales en la que los pacientes con ELTI muestran correlaciones significativas entre las activaciones de PA y las puntuaciones obtenidas en la CA ( $p < 0,005$ ,  $k=20$ ).

<i>X Y Z</i>	<i>Región de activación</i>	<i>BA</i>	<i>Puntuación Z</i>	<i>Clúster</i>
<b><i>Correlaciones positivas</i></b>				
20 31 -10	Giro Frontal Medio e Inferior D	11, 47	3,63	22
-46 9 -12	Giro Temporal Superior I Ínsula I	22, 38	3,49	67
-46 -68 -5	Giro Occipital Medio e Inferior I Giro Temporal Inferior I	19, 37	3,39	137
51 28 8	Giro Frontal Inferior D	45, 46	3,35	44
-26 -49 -11	Cerebelo I Parahipocampo I Fusiforme I	19, 37	3,32	85
-14 21 27	Giro Cingulado I	32	3,15	81
-14 32 19	Cingulado Anterior I	32	3,07	
-16 44 22	Giro Frontal Superior y Medial I	9	2,74	
16 -44 59	Precúneo D Giro Paracentral D	3, 5, 7	3,06	39
<b><i>Correlaciones negativas</i></b>				
<i>No se hallaron correlaciones negativas</i>				

Tabla 64.- Activaciones cerebrales en la que los pacientes con ELTI muestran correlaciones significativas entre las activaciones de PA y las puntuaciones obtenidas en el MCP ( $p < 0,005$ ,  $k=20$ ).

X Y Z	Región de activación	BA	Puntuación Z	Clúster
<b>Correlaciones positivas</b>				
-10 33 9	Cingulado Anterior I, D, C Giro Cingulado I, D Giro Frontal Medial I	9, 24, 32, 33	4,25	449
50 26 8	Giro Frontal Inferior D	45, 46	3,78	101
-46 9 -9	Giro Temporal Superior I Ínsula I	13, 22, 38	3,74	52
36 -66 36	Precúneo D Lóbulo Parietal Superior e Inferior D Giro Angular D Giro Temporal Medio D	7, 19, 39	3,70	304
-44 -68 -5	Giro Occipital Medio e Inferior I	19, 37	3,67	104
8 45 5	Cingulado Anterior D Giro Frontal Medio D	10, 32	3,58	155
14 -2 0	Globo Pálido D	Globo Pálido Medial	3,53	25
-28 23 25	Giro Frontal Medio I	9	3,49	37
-24 -30 -10	Giro Parahipocampal I Giro Fusiforme I Hipocampo I	35, 36, 37	3,45	185
26 -39 -8	Giro Parahipocampal D Giro Fusiforme D	27, 30, 35, 36	3,26	130
-12 -61 27	Precúneo I Giro Cingulado I	31	3,40	106
8 -61 56	Precúneo D	7	3,29	107
12 -67 53	Lóbulo Parietal Superior D	7	3,23	
-2 -80 -1	Giro Lingual I, D, C	18	3,25	110
-40 6 46	Giro Frontal Medio I	6, 8	3,19	63
-40 29 -3	Giro Frontal Inferior I	47	3,13	23
12 -54 10	Cingulado Posterior D	29, 30	3,13	46
6 -65 12	Cingulado Posterior D, C Cúneo D	23, 30, 31	3,02	82
10 47 38	Giro Frontal Superior y Medial D	8, 9	2,90	32
-20 -58 36	Precúneo I	7	2,86	59
26 22 50	Giro Frontal Superior y Medio D	6, 8	2,83	25
<b>Correlaciones negativas</b>				
No se hallaron correlaciones negativas				

Tabla 65.- Activaciones cerebrales en la que los pacientes con ELTI muestran correlaciones significativas entre las activaciones de PA y las puntuaciones obtenidas en la MLP ( $p < 0,005$ ,  $k=20$ ).

X Y Z	Región de activación	BA	Puntuación Z	Clúster
<b>Correlaciones positivas</b>				
X Y Z	Región de activación	Área de Brodmann	Puntuación Z	Clúster
-46 9 -9	Giro Temporal Superior I Ínsula I	13, 22, 38	4,11	101
-26 23 25	Giro Frontal Medio I	9	3,66	65
-24 -29 -7	Giro Parahipocampal I Hipocampo I	27, 28	3,28	82
-38 31 -3	Giro Frontal Medio e Inferior I	47	3,28	26
-6 19 25	Giro Cingulado I, D, C	24	3,26	137
-14 34 22	Cingulado Anterior I, D, C	24, 32	2,82	
-44 -70 -5	Giro Occipital Medio e Inferior I	19	3,15	55
44 31 6	Giro Frontal Inferior D	45, 46	3,10	34
-6 -76 0	Giro Lingual I	18	3,01	63
<b>Correlaciones negativas</b>				
No se hallaron correlaciones negativas				

Tabla 66.- Activaciones cerebrales en la que los pacientes con ELTD muestran correlaciones significativas entre las activaciones de la PA y las puntuaciones obtenidas en el CA ( $p < 0,005$ ,  $k=20$ ).

X Y Z	Región de activación	BA	Puntuación Z	Clúster
<b>Correlaciones positivas</b>				
X Y Z	Región de activación	Área de Brodmann	Puntuación Z	Clúster
-22 44 29	Giro Frontal Superior y Medial I	9, 10	3,84	58
-32 0 33	Giro Precentral I Giro Frontal Inferior I	6	3,54	20
-14 9 64	Giro Frontal Superior y Medio I	6	3,07	20
<b>Correlaciones negativas</b>				
20 57 14	Giro Frontal Superior y Medial D	10	3,29	40
34 29 41	Giro Frontal Medio D	8,9	3,09	41
36 37 -2	Giro Frontal Medio e Inferior D	47	3,07	34
63 -24 -6	Giro Temporal Medio D	21	3,04	27

Tabla 67.- Activaciones cerebrales en la que los pacientes con ELTD muestran correlaciones significativas entre las activaciones de la PA y las puntuaciones obtenidas en la MCP ( $p < 0,005$ ,  $k=20$ ).

X Y Z	Región de activación	BA	Puntuación Z	Clúster
<b>Correlaciones positivas</b>				
X Y Z	Región de activación	Área de Brodmann	Puntuación Z	Clúster
-32 0 33	Giro Precentral I Giro Frontal Inferior I	6	4,17	48
-16 9 62	Giro Frontal Superior, Medio y Medial I	6	3,62	47
20 50 -9	Giro Frontal Medio D	11	3,51	64
14 52 -1	Giro Frontal Superior y Medial D Cingulado Anterior	10	3,14	
-20 38 26	Giro Frontal Medial I	9	3,21	30
-22 44 31	Giro Frontal Superior I	9	3,08	
<b>Correlaciones negativas</b>				
-50 -49 -9	Giro Temporal Medio e Inferior I Giro Fusiforme I	20, 37	3,17	26
6 26 23	Cingulado Anterior Cingulado	24, 32	3,13	34
34 27 45	Giro Frontal Medio D	8	3,05	28
-51 -23 14	Giro Postcentral I Ínsula I Giro Temporal Superior I	40, 41	3,04	34

Tabla 68.- Activaciones cerebrales en la que los pacientes con ELTD correlaciones significativas entre las activaciones de PA y las puntuaciones obtenidas en el MLP ( $p < 0,005$ ,  $k=20$ ).

X Y Z	Región de activación	BA	Puntuación Z	Clúster
<b>Correlaciones positivas</b>				
X Y Z	Región de activación	Área de Brodmann	Puntuación Z	Clúster
-32 0 33	Giro Precentral Giro Frontal Inferior	6	4,30	38
18 48 -9	Giro Frontal Superior y Medial D Cingulado Anterior D	10	3,51	23
-16 9 62	Giro Frontal Superior y Medio I	6	3,50	52
<b>Correlaciones negativas</b>				
-48 -49 -9	Giro Fusiforme I Giro Temporal Medio e Inferior I	20, 37	3,81	59
22 28 52	Giro Frontal Superior D	6, 9	3,69	193
34 31 43	Giro Frontal Medio D	8	3,52	
57 8 -4	Giro Temporal Superior D Giro Precentral D	6, 22, 38	3,56	127
6 24 23	Cingulado Anterior D	24, 32	3,56	84
42 -52 -1	Giro Temporal Medio e Inferior D	37	3,17	54
-55 -23 12	Ínsula I Giro Temporal Superior I	40, 41, 43	3,09	60
61 -47 32	Giro Supramarginal D Lóbulo Parietal Inferior D	40	3,08	48
57 -42 21	Giro Temporal Superior e Inferior D	13, 22, 40	3,06	36
18 56 30	Giro Frontal Superior D	9	2,99	25



**Este trabajo ha sido posible gracias a:**

**Beca de Formación de Profesorado Universitario concedida a Ana Sanjuán  
por el Ministerio de Educación y Ciencia.**

**Beca de Continuidad de la actividad investigadora concedida a Ana Sanjuán  
por la Universitat Jaume I.**

**Ayuda para el fomento de la investigación sanitaria en la Comunidad  
Valenciana concedida por la Conselleria de Sanidad.**



