



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**ESTUDIO DE LOS CAMBIOS EN VOLUMETRÍA  
CEREBRAL EN PACIENTES CON EPILEPSIA Y SU  
RELACIÓN CON LA ESFERA COGNITIVO-  
CONDUCTUAL**

**Tesis Doctoral**

**Doctoranda**

Elena Fonseca Hernández

**Directores de tesis**

Manuel Toledo Argany

Estevo Santamarina Pérez

José Álvarez Sabín

**Tutor**

José Álvarez Sabín

Programa de doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

2021

Estudio de los cambios en volumetría cerebral en pacientes con epilepsia y su relación con la esfera cognitivo-conductual

## AGRADECIMIENTOS

---

Al Dr. Toledo, Dr. Santamarina y Dr. Álvarez, directores de esta tesis, por haber sido guía y fuente de motivación y apoyo interminable durante el desarrollo de la misma.

A todos los miembros de la Unidad de Epilepsia del Hospital Vall d'Hebron, el Dr. Toledo, Dr. Santamarina, Dra. Abraira, Dr. Turón, Javier Sánchez y en especial a Manuel Quintana por su colaboración indispensable en este trabajo y su iniciativa investigadora, sus propuestas y su paciencia incondicional.

A los compañeros de la Sección de Neurorradiología por las horas dedicadas a este estudio, en especial a la Dra. Pareto y a la Dra. Sarria, por la oportunidad de formar parte de esta línea de investigación y por la ayuda prestada en la conceptualización y la realización de este proyecto.

A la Fundación Tatiana Pérez de Guzmán el Bueno, por el apoyo prestado para el desarrollo de esta tesis doctoral en el ámbito de las neurociencias.

Finalmente, a mi familia, a mis padres y a mi hermano por su apoyo incondicional desde el inicio y durante toda mi carrera profesional.

*“We see with the eyes, but we see with the brain as well. And seeing with the brain is often called imagination”*

Oliver Sacks

Estudio de los cambios en volumetría cerebral en pacientes con epilepsia y su relación con la esfera cognitivo-conductual

## ACRÓNIMOS Y ABREVIACIONES

---

BNT-2	Del inglés, Boston naming test 2
CFT	Del inglés, complex figure test
D/AP	Dubey/Armitage-Parmar
DE	Desviación estándar
DR	Del inglés, delayed recall
DTI	Del inglés, diffusion tensor imaging
EEG	Electroencefalograma
ELT	Epilepsia del lóbulo temporal
FAE	Fármacos atiepilépticos
FLAIR	Del inglés, fluid-attenuated inversion recovery
HARNESS	Del inglés, harmonized neuroimaging of epilepsy structural sequences
IA	Índice de asimetría
IC	Del inglés, immediate copy
ILAE	Del inglés, international league against epilepsy
IR	Del inglés, immediate recall
JLO	Del inglés, judgement of line orientation test

LCR	Líquido cefalorraquídeo
MP-RAGE	Del inglés, magnetization-prepared rapid gradient-echo
RAVLT	Del inglés, Rey auditory verbal learning test
RCFT	Del inglés, Rey complex figure test
RF	Rey figure
RM	Resonancia magnética
ROCF	Del inglés, Rey-Osterrieth complex figure
SB	Sustancia blanca
SDMT	Del inglés, symbol digit modalities test
SG	Sustancia gris
SGs	Sustancia gris subcortical
STROBE	Del inglés, strengthening the reporting of observational studies in epidemiology
TE	Tiempo de eco
TI	Tiempo de inversión
TMT	Del inglés, Trail Making Test
TR	Tiempo de repetición

VOT	Del inglés, visual organization test
WAIS-III	Del inglés, Wechsler adult intelligence scale, third edition
WMS-III	Del inglés, Wechsler memory scale, third edition

Estudio de los cambios en volumetría cerebral en pacientes con epilepsia y su relación con la esfera cognitivo-conductual

## ÍNDICE DE TABLAS

---

	<b>Pág.</b>
<b>Tabla 1</b>	Resumen de los test neuropsicológicos empleados para la evaluación de cada función cognitiva.
<b>Tabla 2</b>	Características demográficas y clínicas de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal incluidos en el estudio. BTC, bilateral tónico-clónica; DE, desviación estándar; FAE, fármacos antiepilépticos.

Estudio de los cambios en volumetría cerebral en pacientes con epilepsia y su relación con la esfera cognitivo-conductual

## ÍNDICE DE FIGURAS

---

	<b>Pág.</b>
<b>Figura 1</b>	38
<p>Clasificación multinivel de los tipos de epilepsia propuesta por la ILAE. Adaptado de <i>ILAE commission on classification and terminology</i> (Scheffer et al, 2017)[4].</p>	
<b>Figura 2</b>	40
<p>Caso ilustrativo de epilepsia del lóbulo temporal secundaria a esclerosis de hipocampo izquierd. Se muestran imágenes representativas de resonancia magnética cerebral en secuencias potenciadas en T2 (A) y secuencias FLAIR (<i>fluid-attenuated inversion recovery</i>) (B), en las que se observan cortes coronales con una visible pérdida de volumen e hiperintensidad del hipocampo izquierdo, con una pérdida de la estructura interna del hipocampo en comparación con el contralateral. Se muestra además una imagen representativa del registro electroencefalográfico del mismo paciente (C), en el que se muestra un montaje bipolar longitudinal (de superior a inferior: cadena lateral izquierda, cadena lateral derecha, cadena medial izquierda, cadena medial derecha y línea media) en el que se aprecian descargas epileptiformes intercríticas localizadas en la región temporal izquierda.</p>	

- Figura 3** Representación esquemática simplificada de la estructura 43  
hipotética de los sistemas de memoria a largo y corto plazo.  
Adaptado de Strauss et al, 2006 [37].
- Figura 4** Estructuras mediales del lóbulo temporal vistas desde un corte 44  
sagital a nivel de la línea media y sistemas hipocampo-  
diencefálicos mostrando las conexiones existentes entre las  
estructuras mesiotemporales y los núcleos talámicos y lóbulos  
frontales. Las líneas continuas muestran el sistema a  
hipocampal extendido, implicado en la recolección de  
recuerdos, y las líneas discontinuas muestran el sistema  
perirrinial extendido, implicado en la percepción de  
familiaridad de los mismos. Adaptado de Moscovitch et al,  
2005 [38].
- Figura 5** Sistemas corticales de las funciones visoperceptivas y 47  
visoespaciales. La información procedente del córtex visual  
primario, secundario y terciario (V1, V2 y V3 respectivamente)  
es procesada de manera que las áreas dorsales están implicadas  
en el procesamiento espacial y localización (*dónde*), mientras  
que las áreas ventrales lo están en el procesamiento perceptivo  
e identificación (*qué*). Adaptado de Strauss et al, 2006.
- Figura 6** Representación esquemática de las vías y áreas implicadas en 51  
el lenguaje, incluyendo el fascículo arcuato, los

subcomponentes del fascículo longitudinal superior y el fascículo longitudinal inferior con la consiguiente implicación de las estructuras parietales. Los números de la figura corresponden a las áreas de Brodmann para las supuestas terminaciones y conexiones. Adaptado de Steven Dick et al (2012) [59].

- Figura 7** Protocolo HARNESS-MRI (*Harmonized Neuroimaging of Epilepsy Structural Sequences – Magnetic Resonance Imaging*). La figura muestra secuencias tridimensionales potenciadas en T1 (fila superior, óptima para la evaluación morfológica y anatómica de las estructuras cerebrales) y FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*; parte inferior; óptima para evaluar alteraciones en la intensidad de la señal, aunque su sensibilidad es menor en neonatos y lactantes). Bernasconi et al, 2019 [106]. 59
- Figura 8** Protocolo HARNESS-MRI (*Harmonized Neuroimaging of Epilepsy Structural Sequences – Magnetic Resonance Imaging*). La figura muestra cortes coronales de secuencias potenciadas en T2 con resolución submilimétrica con cortes adquiridos perpendicularmente al eje longitudinal del hipocampo. Se muestran cortes representativos al nivel de la cabeza (*Ant*), cuerpo (*Mid*) y cola (*Post*) del hipocampo. La imagen inferior izquierda muestra una imagen magnificada en 60

la que se aprecian los distintos niveles en los cortes y la estructura interna del hipocampo, incluyendo el Cornu Ammonis (CA) y el giro dentado. Estas secuencias optimizan la evaluación de la estructura interna del hipocampo. Bernasconi et al, 2019 [106].

**Figura 9** Resumen de los 25 estudios transversales y 3 longitudinales incluidos en la revisión sistemática de Cagiagli et al (2017) que evaluaban la atrofia cerebral progresiva en epilepsia del lóbulo temporal. En la tabla se indican el número de estudios y el número de pacientes total en los que se ha observado atrofia progresiva, no evidencia de progresión, o progresión no estudiada. Estos resultados están representados para cuatro regiones cerebrales (hágase notar el esquema anatómico representativo de estas estructuras en la parte superior de la figura: lóbulo temporal mesial, lóbulo temporal lateral o extramesial, áreas corticales extratemporales, sustancia gris subcortical (SGs). En la figura se aprecia la elevada proporción de los estudios incluidos en la revisión sistemática que observaron una atrofia progresiva en áreas temporales y extratemporales en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. Adaptado de Caciagli et al, 2017 [109].

**Figura 10** Correlación histológica de la disrupción de un tracto de sustancia blanca del sistema límbico (fórnix) medida mediante

anisotropía fraccional, representado mediante técnicas de tractografía probabilística (A) con los cambios histopatológicos en muestras de dicho tracto en los que se aprecia una reducción de la densidad axonal, más marcada en los pacientes que presentan esclerosis de hipocampo (B) respecto a aquellos con cambios patológicos mínimos (C). Adaptado de Concha et al, 2010 [119].

**Figura 11** Representación gráfica de las tendencias en la investigación en torno a la interrelación entre las anomalías estructurales evidenciables mediante neuroimagen, el deterioro cognitivo y las características clínicas de la epilepsia en la ELT. Clásicamente los estudios se han centrado en dilucidar las relaciones entre las alteraciones estructurales del lóbulo temporal, y en los últimos años se ha investigado más acerca de la afectación de otros dominios cognitivos y su correlación con alteraciones corticales y de los tractos de sustancia blanca de manera más difusa. *CI, cociente intelectual; ELT, epilepsia del lóbulo temporal; FAE, fármacos antiepilépticos.* Adaptado de Oyegbile TO et al, 2006 [142]. 68

**Figura 12** Ejemplo de parcelación de FreeSurfer superpuesta en la imagen original de MP-RAGE. La imagen de la izquierda muestra la segmentación establecida de la sustancia gris cortical (hemisferio izquierdo) y segmentaciones de la sustancia blanca 86

(hemisferio derecho). La imagen de la derecha muestra las segmentaciones correspondientes a la parcelación subcortical de la sustancia gris. L, hemisferio izquierdo; MP-RAGE, *Magnetization Prepared-Rapid Gradient Echo*; R, hemisferio derecho.

**Figura 13** Rendimiento cognitivo en pacientes con ELT. Los diagramas de cajas ilustran la distribución de la puntuación T para cada función cognitiva (de izquierda a derecha: atención, memoria verbal, memoria visual, velocidad de procesamiento, funciones visoperceptivas, funciones ejecutivas y lenguaje) para todos los pacientes incluidos en la muestra. La línea de puntos indica un T-score de 40. En la parte derecha de la tabla se indican las puntuaciones T-score medias para cada dominio cognitivo. Las puntuaciones T medias de atención, memoria visual, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas fueron inferiores a 40. *DE: desviación estándar.*

**Figura 14** Rendimiento cognitivo para dominios visuales y perceptivos en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. Los diagramas de caja ilustran las puntuaciones T-score promedio para cada dominio cognitivo en todos los pacientes (de izquierda a derecha: memoria visual inmediata y diferida, visoperceptivo, visoespacial y visoconstructivo). La línea discontinua indica una puntuación T de 40. Las puntuaciones T medias para la

memoria visual medidas por las pruebas ROCF-IR y ROCF-DR fueron <40. Las puntuaciones T medias para las funciones visuoperceptivas, visuoespaciales y visuoconstructivas fueron >40. *JLO, Judgment of Line Orientation test; ROCF-DR, delayed recall of the Rey-Osterrieth Complex Figure; ROCF-IC, immediate copy of the Rey-Osterrieth Complex Figure; ROCF-IR, immediate recall of the Rey-Osterrieth Complex Figure; VOT, Hooper visual organization test; WAIS III-BD, block design subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale III.*

**Figura 15** Comparación de volúmenes cerebrales globales y regionales entre pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y controles sanos. Las fracciones de volumen global (SG, SB y LCR) se muestran en la parte superior del gráfico. Las fracciones de volumen regional (SG y núcleos subcorticales específicos, seguidos de la SB lobar y específica de las regiones de interés) se muestran a continuación en la parte inferior del gráfico. Los volúmenes específicos de la SB se representan como volúmenes frontal, parietal, occipital, temporal y cingulado. Las diferencias relativas se muestran como intervalos de confianza del 95% con respecto al volumen promedio de cada estructura en el grupo control. Los pacientes con ELT mostraron volúmenes inferiores en la SG global, SGs, putamen,

hipocampo, accumbens y SB del lóbulo frontal, así como un mayor volumen total de LCR. \*Diferencias estadísticamente significativas. CC, cuerpo calloso; LCRt, líquido cefalorraquídeo total; SB, sustancia blanca; SG, sustancia gris; SGs, sustancia gris subcortical.

**Figura 16** Correlación entre volúmenes cerebrales y funciones cognitivas 97

mediante modelos de regresión lineal ajustados por edad y sexo. Se muestran, de izquierda a derecha y de arriba abajo, los volúmenes de sustancia blanca global, LCRt, cuerpo calloso y estructuras de sustancia gris subcortical (hipocampo, amígdala y globo pálido). Los volúmenes cerebrales se muestran como el porcentaje con respecto al volumen medio de cada estructura en el grupo control (eje de abscisas), y las funciones cognitivas se muestran como puntuaciones T (eje de ordenadas). Las correlaciones significativas se muestran como líneas continuas y las no significativas como líneas discontinuas. Se encontraron correlaciones significativas entre los volúmenes globales (en particular los volúmenes de SB) y la atención, las habilidades visoperceptivas, las funciones ejecutivas y la velocidad de procesamiento. *LCRt, volumen total de líquido cefalorraquídeo; S. blanca, volumen global de sustancia blanca.*

**Figura 17** Correlación entre volúmenes de sustancia blanca regional y 99 funciones cognitivas mediante modelos de regresión lineal ajustados por edad y sexo. Se muestran, de izquierda a derecha y de arriba abajo, los volúmenes de SB de los lóbulos frontal, parietal, occipital y temporal, y los volúmenes de SB del cíngulo y entorrinal. Los volúmenes cerebrales se muestran como el porcentaje con respecto al volumen medio de cada estructura en el grupo control (eje de abscisas), y las funciones cognitivas se muestran como puntuaciones T (eje de ordenadas). Las correlaciones significativas se muestran como líneas continuas y las no significativas como líneas discontinuas. Se encontraron correlaciones significativas entre los volúmenes de sustancia blanca regional y la atención, las habilidades visoperceptivas, las funciones ejecutivas y la velocidad de procesamiento. Los volúmenes de sustancia blanca a del cíngulo y la región entorrinal se correlacionaron con las habilidades visoperceptivas, las funciones ejecutivas y la memoria verbal, respectivamente.

**Figura 18** Representación de correlaciones entre el grosor cortical y el 101 rendimiento en funciones visoperceptivas, visoespaciales, visoconstructivas y memoria visual en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. Los resultados en pacientes con epilepsia de origen hemisférico izquierdo (I) y derecho (D) se muestran

en el lado izquierdo y derecho de la figura, respectivamente. El grosor cortical de las estructuras hemisféricas izquierdas (HI) y derechas (HD) se representa en las filas superior e inferior, respectivamente. \* Correlaciones inversas. (a, b) No se encontraron correlaciones entre los grosores corticales en el HI y el rendimiento cognitivo en estas funciones. Se muestran correlaciones entre el grosor cortical parietal inferior derecho y precuneus y la memoria visual y las habilidades visoperceptivas. (c) Correlación entre el grosor cortical del precuneus izquierdo y las habilidades visoconstructivas. (d) Correlaciones entre el grosor cortical de la circunvolución poscentral, giro cingulado y parietal superior derechos y habilidades visoespaciales y memoria visual. La figura muestra un mayor número de correlaciones entre las funciones visuales y perceptivas globalmente y el grosor cortical en las estructuras del RH, incluidas las correlaciones inversas en el grupo ELT (D). *ELT (D) epilepsia del lóbulo temporal de origen hemisférico derecho; ELT (I), epilepsia del lóbulo temporal de origen hemisférico izquierdo; HD, hemisferio derecho; HI, hemisferio izquierdo.*

**Figura 19** Representación de correlaciones entre los volúmenes regionales de sustancia blanca a nivel parietal y el funcionamiento visual y perceptivo en cada función específica 102

en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. Las correlaciones en pacientes con epilepsia de origen hemisférico izquierdo (ELT Izquierda) y derecho (ELT Derecha) se muestran en el lado izquierdo y derecho de la figura, respectivamente. El volumen de SB de las estructuras en el hemisferio izquierdo y derecho se representa en las filas superior e inferior, respectivamente. \*Correlaciones inversas. La figura muestra un mayor número de correlaciones entre el funcionamiento visoperceptivo globalmente y el volumen de SB en el grupo ELT Derecha, particularmente en habilidades visoespaciales, visoperceptivas y visoconstructivas. *JLO, Judgment of Line Orientation test; ROCF-DR, delayed recall of the Rey-Osterrieth Complex Figure; ROCF-IC, immediate copy of the Rey-Osterrieth Complex Figure; ROCF-IR, immediate recall of the Rey-Osterrieth Complex Figure; VOT, Hooper visual organization test; WAIS III-BD, block design subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale III.*

**Figura 20** Correlación entre la duración de la epilepsia y el rendimiento cognitivo mediante modelos de regresión lineal ajustados por edad y sexo. La duración de la enfermedad se muestra como años desde el inicio de la epilepsia (eje de abscisas) y las funciones cognitivas como puntuaciones T-score (eje de ordenadas). Se muestra una correlación entre la duración de la

enfermedad y un peor desempeño en la memoria visual, así como un enlentecimiento en la velocidad de procesamiento.

# ÍNDICE

---

ABSTRACT	27
RESUMEN	31
1. INTRODUCCIÓN	35
1.1 Definición y clasificación de la epilepsia	36
1.2 Epilepsia del lóbulo temporal	39
1.3 Afectación cognitiva multidominio en la epilepsia del lóbulo temporal	41
1.3.1 Memoria	42
1.3.2 Funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas	46
1.3.3 Lenguaje	48
1.3.4 Funciones ejecutivas	52
1.3.5 Funciones atencionales	53
1.3.6 Velocidad de procesamiento	54
1.4 Neuroimagen cuantitativa en epilepsia del lóbulo temporal	57
1.5 Relación entre volumetría cerebral y rendimiento cognitivo en epilepsia del lóbulo temporal	65
2. HIPÓTESIS	69
3. OBJETIVOS	71
4. MÉTODOS	73
4.1 Diseño del estudio y participantes	74

4.3 Protocolo de adquisición, post-procesamiento y análisis y de neuroimagen cuantitativa	84
4.4 Análisis estadístico	86
5. RESULTADOS	89
5.1 Análisis descriptivo basal de la muestra estudiada	90
5.1.1 Datos clínicos y demográficos	90
5.1.2 Rendimiento cognitivo basal de la muestra estudiada	91
5.2 Cambios en volumetría cerebral y grosor cortical en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal respecto a controles sanos	93
5.3 Correlación entre neuroimagen cuantitativa y rendimiento cognitivo global	95
5.3.1 Correlación entre volúmenes cerebrales y grosores corticales globales y funciones cognitivas	95
5.3.2 Correlación entre volúmenes cerebrales y grosores corticales regionales y funciones cognitivas	96
5.4 Correlación entre volúmenes cerebrales y grosores corticales parietales y funciones visoperceptivas	100
5.5 Influencia de las características de la epilepsia sobre los cambios en volumetría cerebral y rendimiento cognitivo	103
5.5.1 Correlación entre las características de la epilepsia y los cambios en volumetría cerebral y grosores corticales	103
5.5.2 Correlación entre las características de la epilepsia y el rendimiento cognitivo	104

6. DISCUSIÓN	107
7. CONCLUSIONES	117
8. LÍNEAS DE FUTURO	119
9. BIBLIOGRAFÍA	123



## **ABSTRACT**

---

**Introduction:** Temporal lobe epilepsy represents one of the most frequent subtypes of epilepsy in adults, with a significant percentage of patients evolving to refractory epilepsy. This type of epilepsy is associated with a multidomain cognitive dysfunction that particularly affects memory and language, although alterations in executive functions, attention and processing speed have also been described. Impaired perceptual abilities and visuospatial memory have not been firmly established in these patients. In parallel, a loss of brain volume accompanied by a white matter disruption has been described, which extends beyond the epileptogenic area progressively involving multiple neural networks. Previous studies have shown correlations between the volumes of temporal lobe gray matter and memory and language functions specifically. These functions have also been associated with the white matter integrity in different tracts that are extensively affected in these patients. However, there is less evidence regarding the relationship between white and gray matter volume changes and multidomain cognitive performance. Particularly in relation to other skills such as executive, attentional and visuo-perceptual functioning, which have been less studied in this setting.

**Objective:** the aim of the present work is to describe the existing changes in the global and regional brain volumes of gray and white matter and to establish its correlation with multidomain cognitive performance beyond memory and language, including visual-perceptual, attentional and executive functions in patients with temporal lobe epilepsy. We also sought to find the possible impact of epilepsy characteristics on cognitive performance and brain volumes.

**Methods:** we carried out a cross-sectional study that analyzed data on global and regional brain volumes extracted from brain magnetic resonance imaging studies, using 3D T-1 weighted sequences, comparing 34 patients with temporal lobe epilepsy with 30 healthy controls, using linear regression models adjusted for age and sex. Brain volumes of the patients were correlated with the standardized neuropsychological parameters (T-score) obtained in a complete neuropsychological evaluation. We studied the potential associations with the clinical characteristics of epilepsy (seizure types, drug-resistance and epilepsy duration).

**Results:** patients with epilepsy presented a reduced volume of cortical and subcortical gray matter, frontal white matter, putamen, hippocampus and accumbens, as well as a greater volume of cerebrospinal fluid. In patients with temporal lobe epilepsy, both attention and processing speed were positively correlated with volumes of the hippocampus, amygdala, and corpus callosum and with the white matter of the frontal, parietal, and temporal lobes. Executive functions were positively correlated with the volumes of the globus pallidus, hippocampus and corpus callosum and with the white matter in the frontal, parietal and temporal lobes and the cingulum. Regarding the visuoceptive, visuospatial and visuoconstructive functions, additional correlations were found between: 1) visual memory and precuneus and inferior parietal cortical thickness; 2) visuoceptive skills and precuneal and supramarginal white matter; 3) visuospatial skills and precuneal, postcentral, and inferior and superior parietal white matter; 4) visuoconstructive performance and inferior parietal white matter. Longer duration of epilepsy was associated with lower right supramarginal volume as well as with slower processing speed and poorer performance in verbal memory.

**Conclusion:** there is a global brain volume loss in temporal lobe epilepsy that affects gray and white matter at multiple brain regions, which is reflected in the corresponding increase in cerebrospinal fluid volume. The resulting atrophy in extratemporal areas correlates with poorer cognitive performance in attentional, executive, visuo-perceptive functions and processing speed. These findings are probably the consequence of neuronal damage linked to epileptogenesis, that affects diffusely both cortical regions and neuronal networks in extratemporal regions beyond the epileptogenic area, and which implies multidomain cognitive dysfunction in these patients.

## **RESUMEN**

---

**Introducción:** La epilepsia del lóbulo temporal representa uno de los subtipos más frecuentes de epilepsia en adultos, con un importante porcentaje de pacientes que evolucionan a epilepsia refractaria. Este tipo de epilepsia se asocia a una disfunción cognitiva multidominio que afecta particularmente a la memoria y el lenguaje, aunque también se han descrito alteraciones en las funciones ejecutivas, la atención y la velocidad de procesamiento. La alteración en las capacidades perceptivas y de memoria visoespacial no han sido confirmadas en estos pacientes. Paralelamente, se ha descrito una pérdida de volumen cerebral que se acompaña de una disrupción progresiva de la sustancia blanca más allá del área epileptogénica y que afecta a múltiples redes neuronales. Estudios previos han demostrado correlaciones entre los volúmenes de sustancia gris del lóbulo temporal con la memoria y el lenguaje de forma específica. Estas funciones se han asociado también a la pérdida de integridad de algunos tractos de sustancia blanca. Sin embargo, existe menos evidencia que relacione los cambios en volumetría cerebral tanto en la sustancia gris como en la sustancia blanca junto con el rendimiento cognitivo multidominio y en particular con otras funciones como las ejecutivas, atencionales y visoperceptivas.

**Objetivo:** el objetivo del presente trabajo es describir los cambios existentes en los volúmenes cerebrales globales y regionales de sustancia gris y blanca y establecer su correlación con el rendimiento cognitivo multidominio más allá de la memoria y el lenguaje, incluyendo las funciones visoperceptivas, atencionales y ejecutivas en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. También estudiamos las posibles asociaciones de las características de la epilepsia con el rendimiento cognitivo y la pérdida de volumen cerebral.

**Métodos:** se realizó un estudio transversal que analizaba datos de volúmenes cerebrales globales y regionales extraídos a partir de estudios de resonancia magnética cerebral, utilizando secuencias ponderadas en 3D T-1, comparando a 34 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal con 30 controles sanos, utilizando modelos de regresión lineal ajustados por edad y sexo. Los volúmenes cerebrales de los pacientes se correlacionaron con los parámetros neuropsicológicos estandarizados (T-score) obtenidos en una evaluación neuropsicológica completa. Por último, se estudiaron sus potenciales asociaciones con las características clínicas de la epilepsia (tipos de crisis, fármaco-resistencia y duración de la enfermedad).

**Resultados:** los pacientes con epilepsia presentaron un volumen reducido de sustancia gris cortical y subcortical, sustancia blanca frontal, putamen, hipocampo y accumbens, así como un mayor volumen de líquido cefalorraquídeo. En los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, tanto la atención como la velocidad de procesamiento se correlacionaron positivamente con los volúmenes del hipocampo, la amígdala, el cuerpo calloso y con la sustancia blanca de los lóbulos frontal, parietal y temporal. Las funciones ejecutivas se correlacionaron positivamente con los volúmenes del globo pálido, hipocampo, cuerpo calloso y con la sustancia blanca en los lóbulos frontal, parietal y temporal y el cíngulo. En cuanto a las funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas, se encontraron correlaciones adicionales: 1) memoria visual con precuneus y grosor cortical parietal inferior; 2) funciones visoperceptivas con la sustancia blanca precuneal y supramarginal; 3) funciones visoespaciales con la sustancia blanca precuneal, poscentral y parietal inferior y superior; 4) rendimiento visoconstructivo con la sustancia blanca parietal inferior. La mayor duración de la epilepsia se asoció a un menor volumen supramarginal derecho

y a una menor velocidad de procesamiento y un peor rendimiento en la memoria verbal.

**Conclusión:** en la epilepsia del lóbulo temporal existe una pérdida de volumen cerebral global que afecta a la sustancia gris y sustancia blanca de varias regiones cerebrales y que se refleja en el correspondiente aumento del volumen de líquido cefalorraquídeo. La atrofia resultante en áreas extratemporales se correlaciona con un empobrecimiento cognitivo en funciones atencionales, ejecutivas, visoperceptivas y la velocidad de procesamiento. Estos hallazgos son probablemente la consecuencia de un daño neuronal ligado a la epileptogénesis que afecta de manera difusa tanto a regiones corticales como a redes neuronales en regiones extratemporales, más allá del área epileptógena, y que implica una disfunción cognitiva multidominio en estos pacientes.

## **1. INTRODUCCIÓN**

---

## 1.1 Definición y clasificación de la epilepsia

La epilepsia y las crisis epilépticas fueron definidas y diferenciadas conceptualmente en el año 2005 por la liga internacional contra la epilepsia (*International League Against Epilepsy*; ILAE) [1]. Según esta definición conceptual, hablamos de una crisis epiléptica como la ocurrencia transitoria de signos y/o síntomas neurológicos que se producen debido a una actividad neuronal excesiva o síncrona en el cerebro. En cambio, se definiría la epilepsia como un trastorno cerebral caracterizado por una predisposición permanente a presentar crisis epilépticas, así como a sus consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales, requiriendo para su diagnóstico la ocurrencia de al menos una crisis epiléptica. Con el propósito de facilitar un marco práctico para el diagnóstico de la epilepsia, la ILAE formuló en el año 2014 una definición clínica operacional de la epilepsia como enfermedad [2]. Así pues, actualmente se entiende la epilepsia como una enfermedad cerebral definida por cualquiera de estas dos condiciones:

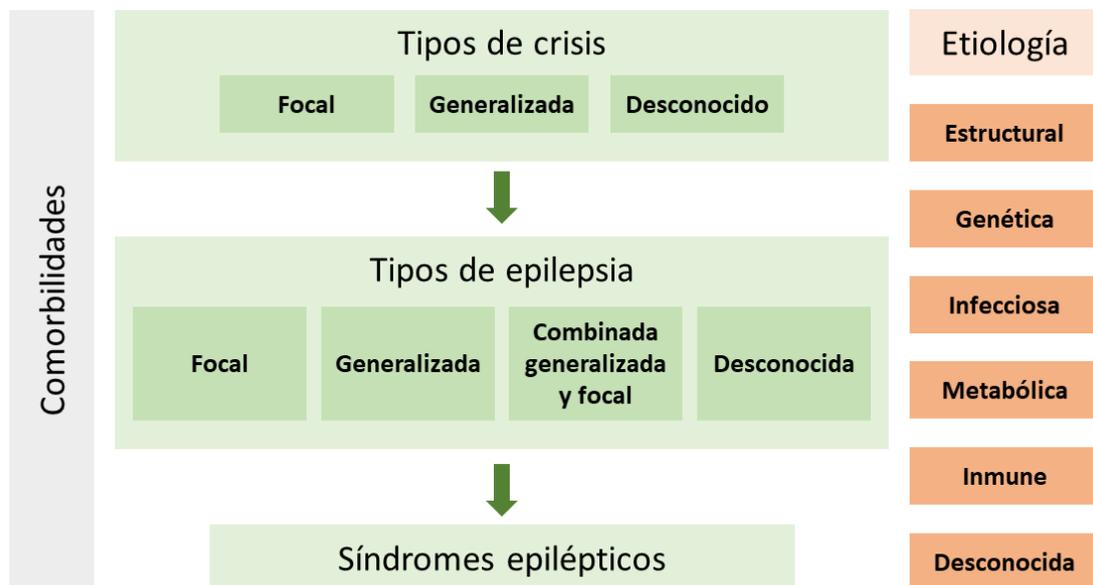
- A. Al menos dos crisis epilépticas no provocadas (o reflejas), que ocurren separadas por un período de tiempo de, como mínimo, 24 horas.
- B. Una crisis epiléptica no provocada (o refleja), y una probabilidad de crisis sucesivas similar al riesgo general de recurrencia (al menos del 60%) tras dos crisis no provocadas, ocurriendo durante los siguientes 10 años.
- C. Diagnóstico de un síndrome epiléptico.

Hablamos entonces de una enfermedad neurológica cuyo síntoma príncipes son las crisis epilépticas. Sin embargo, existe una gran diversidad de patologías neurológicas

y sistémicas que pueden dar lugar a epilepsia, lo que hace que su clasificación sindrómica haya sido altamente compleja y tema de controversia en los principales grupos de expertos. En el año 1981, la ILAE propuso una primera revisión para la clasificación de las crisis epilépticas, basada en sus características clínicas y los hallazgos principales en la electroencefalografía (EEG). Esta clasificación ha estado sujeta a varias modificaciones a lo largo de los años. En el año 2010, la comisión de la ILAE para la clasificación y terminología de la epilepsia introdujo por primera vez el concepto de “redes epilépticas” como origen común de las crisis epilépticas, independientemente de su etiología [3]. Fue entonces cuando se propuso la idea de “crisis generalizada” como un evento que tiene su origen en una zona concreta del cerebro y que rápidamente difunde, involucrando redes neuronales de ambos hemisferios e incluyendo estructuras cerebrales corticales y subcorticales. Por otro lado, se conceptualizó el término “crisis focal” como un evento que se origina en una red neuronal limitada a un hemisferio cerebral, ya sea de forma localizada en un área circunscrita, o bien distribuida en forma de red neuronal aberrante a lo largo del hemisferio afecto. En este momento se estableció definitivamente el concepto de la epilepsia como una enfermedad cuyo sustrato fisiopatológico reside en la disfunción de determinadas redes neuronales, que se relacionan entre sí ya sea de forma estructural o funcional dentro del denominado “foco epiléptico”.

Teniendo en cuenta este marco conceptual, la comisión de la ILAE para la clasificación y terminología de la epilepsia estableció una clasificación de esta enfermedad que incluiría tres niveles [4]: (1) los tipos de crisis epilépticas, (2) los tipos de epilepsia, y (3), los síndromes epilépticos. Los síndromes epilépticos representan el último eslabón de dicha clasificación, a los cuales se llegaría mediante la combinación de distintos

datos clínicos, semiológicos, con implicaciones en el pronóstico y las decisiones terapéuticas específicas. A nivel mundial, se estima que dos tercios de los pacientes con epilepsia sufren crisis de inicio focal, mientras que el tercio restante padecen crisis de inicio generalizado [5]. Además, teniendo en cuenta las comorbilidades de cada paciente, se agruparían las distintas etiologías en (1) estructural, (2) genética, (3) infecciosa, (4) metabólica, (5) inmune, (6) desconocida (Figura 1).



**Figura 1.** Clasificación multinivel de los tipos de epilepsia propuesta por la ILAE. Adaptado de *ILAE commission on classification and terminology* (Scheffer et al, 2017)[4].

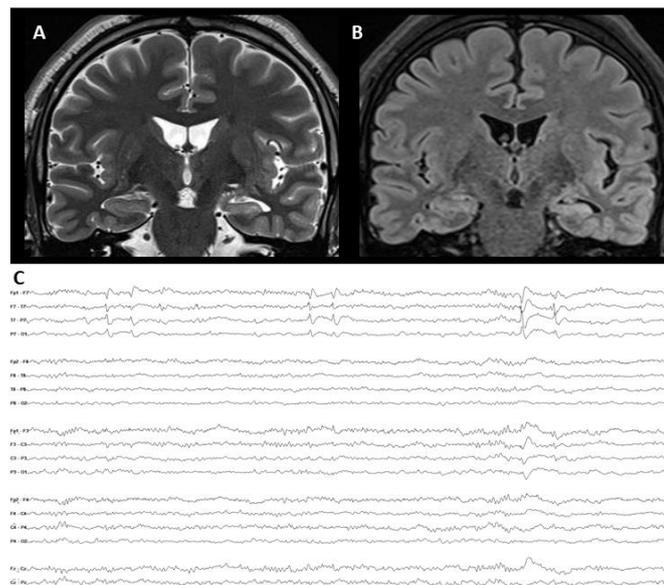
En resumen, actualmente se entiende la epilepsia como una enfermedad de redes neuronales, y no restringida a una región cerebral concreta, cuya alteración estructural y funcional se encuentre limitada exclusivamente al foco epiléptico. Al contrario, se trata de una enfermedad que involucra todas aquellas redes neuronales que se relacionen bien sea estructural, metabólica o funcionalmente con dicho foco. Existe en la actualidad una gran evidencia de esta alteración difusa en diferentes tipos de epilepsia focal, y particularmente en la epilepsia del lóbulo temporal [6].

## 1.2 Epilepsia del lóbulo temporal

La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es uno de los tipos más frecuentes de epilepsia focal en adultos, siendo en la actualidad una de las causas más frecuentes de epilepsia refractaria y motivo de indicación de cirugía de la epilepsia, incluso tras el desarrollo de múltiples fármacos antiepilépticos (FAE) en los últimos años [7][8]. Se trata de un tipo de epilepsia que puede tener etiologías diversas, tales como las malformaciones del desarrollo cortical, lesiones isquémicas, malformaciones vasculares, lesiones inflamatorias, post-infecciosas o post-traumáticas [9][10]. Se presenta clínicamente con crisis focales que tienen su origen en el lóbulo temporal, y cursan con una semiología muy característica que permite distinguir las del resto de tipos de crisis epilépticas y han sido identificadas y reportadas a lo largo de la historia. Su clasificación sindrómica y etiológica, así como la identificación de su sustrato fisiopatológico ha sido y continúa siendo objeto de estudio en el mundo de la neurología a lo largo del último siglo [11][12].

Este tipo de epilepsia focal a menudo se asocia con una pérdida de volumen cerebral en las regiones temporales, y particularmente en el hipocampo [13]. La esclerosis hipocampal representa el hallazgo histopatológico más frecuente en los pacientes sometidos a cirugía de la epilepsia [14][15], y constituye una entidad bien definida e identificable mediante las técnicas de neuroimagen habitualmente empleadas en epilepsia [15]. Se han identificado diversos mecanismos fisiopatológicos que dan lugar a la epileptogénesis en la esclerosis hipocampal, que incluyen la disrupción de redes neuronales y la generación de redes aberrantes, así como la reorganización de receptores de membrana, que afecta no sólo al giro dentado propio del hipocampo sino

también a la corteza entorrinal, la amígdala y la corteza temporal lateral [16][17]. Sin embargo, los procesos que dan lugar al desarrollo de la esclerosis mesial del lóbulo temporal parecen ser diversos y heterogéneos, y en la actualidad siguen sin conocerse los mecanismos precisos que dan lugar a esta pérdida neuronal, y que se manifiestan con crisis epilépticas refractarias en estos pacientes como síntoma principal [18]. Por otro lado, el hecho de que estos cambios histopatológicos se encuentren en muestras de tejido obtenidas de resecciones hipocampales en pacientes con ELT aparentemente no lesional sometidos a cirugía de la epilepsia, apoya el concepto de que esta atrofia existe de manera más generalizada en la ELT, incluso en pacientes sin una esclerosis de hipocampo definida como tal mediante pruebas de neuroimagen.



**Figura 2.** Caso ilustrativo de epilepsia del lóbulo temporal secundaria a esclerosis de hipocampo izquierdo. Se muestran imágenes representativas de resonancia magnética cerebral en secuencias potenciadas en T2 (A) y secuencias FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*) (B), en las que se observan cortes coronales con una visible pérdida de volumen e hiperintensidad del hipocampo izquierdo, con una pérdida de la estructura interna del hipocampo en comparación con el contralateral. Se muestra además una imagen representativa del registro electroencefalográfico del mismo paciente (C), en el que se muestra un montaje bipolar longitudinal (de superior a inferior: cadena lateral izquierda, cadena lateral derecha, cadena medial izquierda, cadena medial derecha y línea media) en el que se aprecian descargas epileptiformes intercríticas localizadas en la región temporal izquierda.

## **1.3 Afectación cognitiva multidominio en la epilepsia del lóbulo temporal**

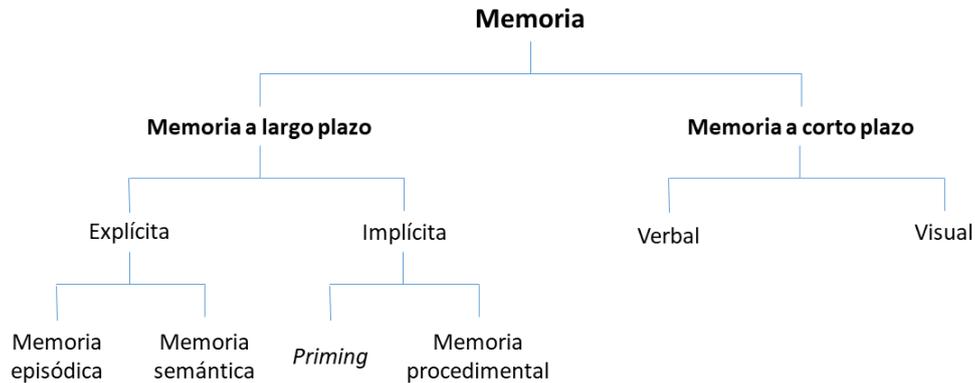
En términos generales, la epilepsia como enfermedad neurológica produce una afectación cognitiva y conductual, que varía en función de la etiología, el tipo y la duración de la epilepsia, la frecuencia de las crisis, así como de factores hereditarios y psicosociales y el efecto de los tratamientos antiepilépticos [19]. La ELT se asocia a un empobrecimiento cognitivo a lo largo de su evolución y que parece ser proporcional a la duración de la enfermedad [20]. La afectación de la memoria verbal y visual son las más ampliamente conocidas y más exhaustivamente exploradas en la evaluación prequirúrgica de los pacientes candidatos a cirugía de la epilepsia [21]. Sin embargo, se ha descrito con frecuencia la afectación de otras esferas cognitivas que acompañan a la ELT, especialmente las funciones lingüísticas, atencionales y ejecutivas [22][23]. Más recientemente se ha descrito también una implicación de algunas funciones visoperceptivas en estos pacientes [24][25]. En algunos modelos animales se ha observado que estos déficits cognitivos ya están presentes antes del debut de las crisis epilépticas [26]. Además, estudios recientes han puesto de manifiesto la presencia de estos déficits en pacientes recién diagnosticados de epilepsia [27], lo que sugiere que forman parte del complejo síndrome de la enfermedad en sí misma, más que una consecuencia de la existencia de actividad epiléptica prolongada. La afectación cognitiva multidominio es frecuente en los pacientes con ELT, a menudo infradiagnosticada y poco evaluada en la práctica clínica habitual, lo que supone un importante detrimento sobre la calidad de vida de los pacientes [28][29].

### 1.3.1 Memoria

En 1957 Scoville y Milner describieron el caso del paciente sometido a una resección de ambos lóbulos temporales y su consecuente afectación severa de las funciones mnésicas [30]. Este caso sería mundialmente conocido posteriormente como H.M. (1926-2008), y daría paso a las décadas de investigación en el ámbito de la neuropsicología y la memoria, estableciendo de esta manera el papel clave de las estructuras del lóbulo temporal en el almacenamiento y evocación de los recuerdos [31][32].

Existen múltiples perspectivas para la clasificación de los tipos de memoria y sistemas implicados (Figura 3). Desde un punto de vista clínico, dentro de la memoria a largo plazo se pueden diferenciar la memoria declarativa (o explícita) de la memoria no declarativa (o implícita). A su vez, la memoria declarativa comprende la memoria semántica y la episódica. La memoria semántica hace referencia a hechos que no están ligados a un momento y un lugar concretos, por ejemplo, el alfabeto o los significados de las palabras, mientras que la memoria episódica, también conocida como memoria autobiográfica, hace referencia a recuerdos localizables en un momento del tiempo y un lugar concreto, como por ejemplo, el primer día de colegio. Por otro lado, la memoria no declarativa o implícita estaría compuesta por la memoria procedimental (que incluye el aprendizaje de habilidades motoras o cognitivas, por ejemplo andar o vestirse), el aprendizaje perceptual o *priming* (que hace referencia a un recuerdo guiado con pistas que facilitan su recuperación de manera subconsciente), y el condicionamiento clásico, entre otros [33][34][35][36]. Paralelamente, el término memoria de trabajo (*working memory*) hace referencia a la memoria inmediata o a

corto plazo, y se define como la capacidad de almacenamiento limitado para retener información durante un período breve de tiempo (hasta 2 minutos). Existe la memoria de trabajo verbal (o auditiva) y visual, en función del formato de entrada de la información que se utilice [37].

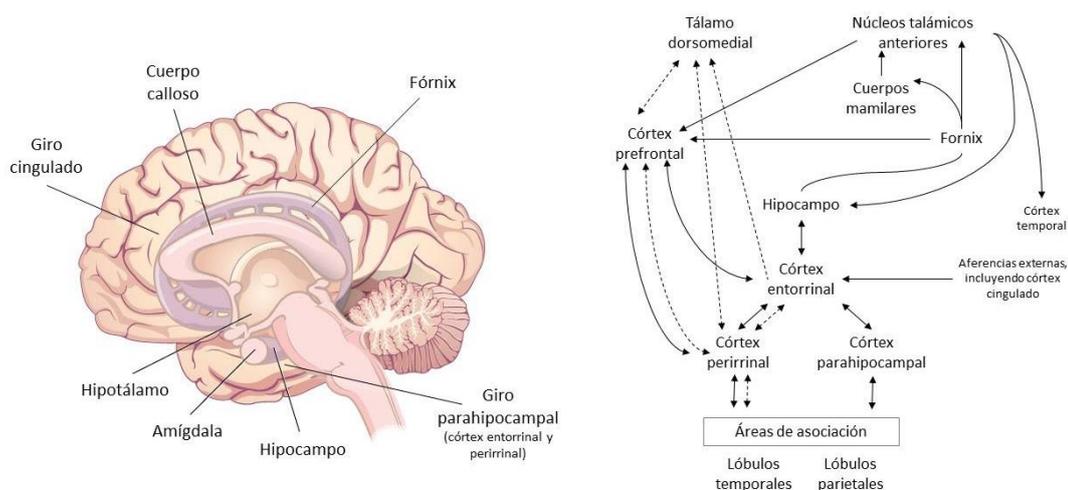


**Figura 3.** Representación esquemática simplificada de la estructura hipotética de los sistemas de memoria a largo y corto plazo. Adaptado de Strauss et al, 2006 [37].

La memoria como función o proceso cognitivo está compuesta por tres fases: el registro, el almacenamiento y la recuperación de la información. Hablamos de amnesia o alteración de la memoria cuando se produce una disrupción en alguno o varios de estos procesos. Desde un punto de vista neuroanatómico, estas funciones presentan una organización muy compleja y que son aún objeto de estudio y debate en la actualidad [38][39]. Algunas de las estructuras más implicadas son (Figura 4):

- **Hipocampo:** es la estructura responsable de la formación y recuperación de los recuerdos. Recibe información de múltiples estructuras cerebrales, que son filtradas y moduladas por las cortezas entorrinal, perirrinal y parahipocampal, de manera que cada recuerdo se almacena en el hipocampo con un contexto perceptivo específico y único [40].

- La corteza entorrinal: se trata de la principal interfase entre el hipocampo y el neocórtex, y participa en la distribución de la información aferente y eferente del hipocampo, particularmente con la corteza asociativa, el córtex perirrinal, el giro parahipocampal y el córtex prefrontal [40].
- La corteza perirrinal y parahipocampal: están involucradas en el reconocimiento de objetos y en la percepción y procesamiento de la información del entorno [41].
- Los giros medio e inferior del lóbulo temporal y el lóbulo parietal inferior (giro angular y supramarginal) estarían implicados en el procesamiento sensorial necesario para el almacenamiento de la memoria semántica [42].
- Los ganglios basales (estriado, globo pálido, sustancia negra y núcleo subtalámico) y cerebelo: forman parte de los circuitos de control motor y permiten los sistemas de retroalimentación necesarios para la memoria procedimental [43].



**Figura 4.** Estructuras mediales del lóbulo temporal vistas desde un corte sagital a nivel de la línea media y sistemas hipocampo-diencefálicos mostrando las conexiones existentes entre las estructuras

mesiotemporales y los núcleos talámicos y lóbulos frontales. Las líneas continuas muestran el sistema a hipocampal extendido, implicado en la recolección de recuerdos, y las líneas discontinuas muestran el sistema peririnal extendido, implicado en la percepción de familiaridad de los mismos. Adaptado de Moscovitch et al, 2005 [38].

En el ámbito de la epilepsia, la implicación del lóbulo temporal ha proporcionado un modelo patológico que ha propiciado el conocimiento del sustrato neuroanatómico de las estructuras implicadas en la generación, almacenamiento y recuperación de los recuerdos. Los pacientes con ELT pueden presentar alteraciones mnésicas de distintos tipos [44]:

- Episodios de amnesia transitoria de origen epiléptico (*transient epileptic amnesia*), que se define como una amnesia retrógrada y/o anterógrada autolimitada y con una duración típicamente inferior a una hora, que representa la característica única o predominante de las crisis epilépticas [45]. La presencia de estos episodios se asocia a un deterioro global de las funciones mnésicas a medio y largo plazo, incluyendo la memoria autobiográfica [46][47], lo que sugiere un proceso fisiopatológico complejo que engloba diversos circuitos neuronales simultáneamente, ligado a la epileptogénesis y que transcurre de forma paralela al desarrollo de las crisis epilépticas.
- Olvido acelerado a largo plazo (*accelerated long-term forgetting*), proceso en el que se produce un olvido de recuerdos previamente adquiridos de manera correcta, en el plazo de días a semanas. Se asocia particularmente a la ELT con lesiones en el hipocampo, y su existencia se ha reportado incluso en pacientes libres de crisis y en aquellos sometidos a cirugía de la epilepsia [48][49].

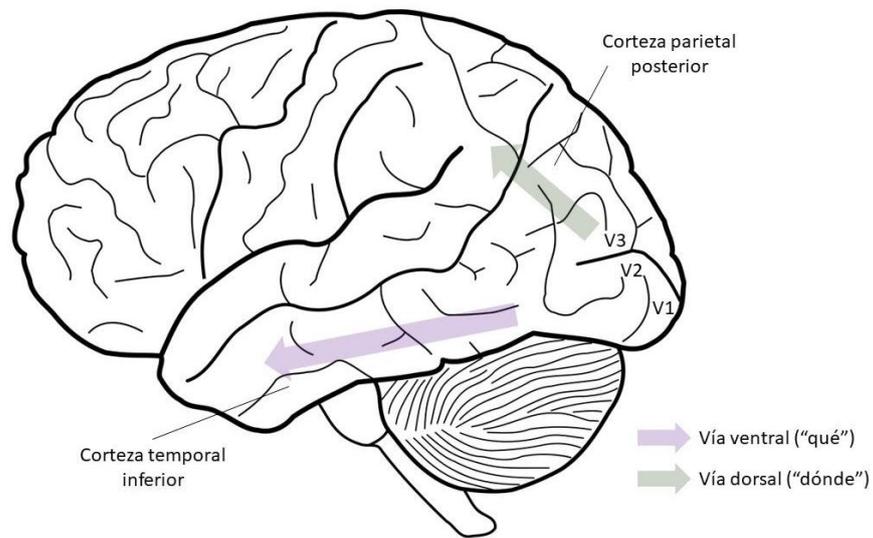
- Alteración de la memoria a largo plazo y memoria autobiográfica, que se entiende como el olvido de hechos de la historia personal del individuo y hechos públicos relevantes. Se ha establecido la implicación de las estructuras mesiales del lóbulo temporal y particularmente del hipocampo en esta función cognitiva [50], y consecuentemente su afectación en la ELT resulta muy frecuente.

### **1.3.2 Funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas**

La percepción hace referencia al procesamiento activo de los estímulos que continuamente recibe el sistema nervioso. Este proceso comprende múltiples etapas sucesivas e interactivas, de manera que los estímulos se procesan desde sus elementos más simples (por ejemplo, los colores y las formas) hasta los niveles más complejos en los que se combinan entre sí y con la experiencia previa [51]. Las funciones perceptivas incluyen procesos diversos tales como la conciencia, el reconocimiento, la discriminación, el modelado y la orientación. Las disrupciones en los sistemas de la percepción pueden afectar a cualquier modalidad sensorial [52].

Las funciones visoperceptivas y visoespaciales hacen referencia a la identificación de objetos y su localización en el espacio, respectivamente. Implican las estructuras de los ganglios basales (particularmente el estriado), el lóbulo temporal inferior (que sería el responsable del reconocimiento, identificación y caracterización de los estímulos visuales, el “qué”), y el lóbulo parietal inferior (que sería el responsable de la localización de los objetos en el espacio, el “dónde”) (Figura 5). En un nivel superior, estas funciones comprenden la categorización e identificación específica de los objetos (por ejemplo, no sólo somos capaces de identificar qué es un gato, sino que además somos capaces de identificar a un gato concreto como el gato de nuestro vecino). Para

la integración de todos estos niveles, los estímulos son procesados en sentido dorso-ventral y multidireccional interactuando con múltiples áreas corticales, influenciados por la propia experiencia y por las redes neuronales relacionadas con la memoria, de manera que la percepción de cada estímulo es un constructo que combina múltiples aferencias sensoriales e información endógena del propio individuo que lo percibe [53] (Figura 5).



**Figura 5.** Sistemas corticales de las funciones visoperceptivas y visoespaciales. La información procedente del córtex visual primario, secundario y terciario (V1, V2 y V3 respectivamente) es procesada de manera que las áreas dorsales están implicadas en el procesamiento espacial y localización (*dónde*), mientras que las áreas ventrales lo están en el procesamiento perceptivo e identificación (*qué*). Adaptado de Strauss et al, 2006.

Las funciones visoespaciales y visoconstructivas hacen referencia a la habilidad para ver un objeto como un conjunto de partes y posteriormente construir una réplica del original a partir de dichas porciones [54]. Dibujar, abrochar los botones de una camisa, o montar un mueble a partir de unas instrucciones esquemáticas son ejemplos cotidianos de esta función cognitiva. Las porciones superior e inferior del lóbulo parietal, así como el giro angular y el córtex occipital medio juegan un papel clave en

las funciones visoconstructivas, mientras que los giros supramarginal y temporal superior estarían implicados en las funciones visoespaciales [55].

La afectación de las funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas no está aún establecida en la ELT. Pese a que podría postularse que las estructuras parietales están indemnes en la ELT, existe discordancia en los trabajos publicados sobre la presencia de alteraciones en las habilidades perceptivas y en la memoria visoespacial en la ELT [24][25][56]. Debido a que la mayoría de los test neuropsicológicos estandarizados no permiten evaluar de forma exclusiva este tipo de funciones cognitivas, es difícil explorar déficits en estas áreas sin que aparezcan influenciados por otro tipo de funciones. Sería un ejemplo de este efecto algunos test orientados a examinar el reconocimiento de objetos, en los que se evalúa la interacción simultánea de las funciones visoperceptivas y la memoria visual, en la cual sí existen déficits en los pacientes con ELT desde el diagnóstico de la enfermedad [27].

### **1.3.3 Lenguaje**

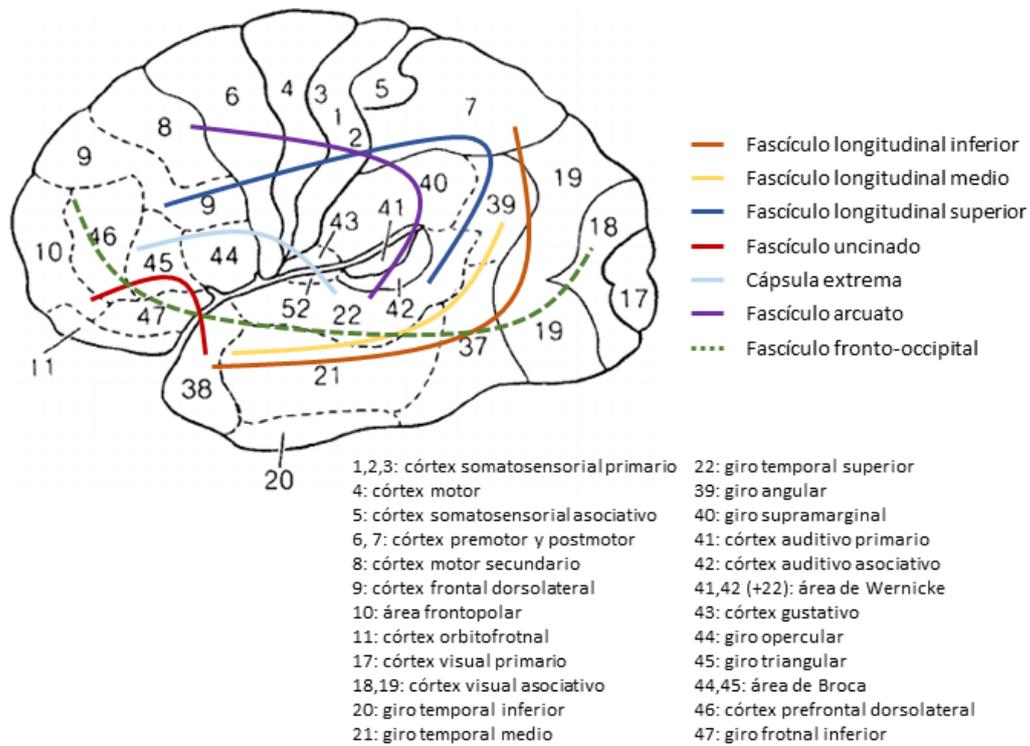
El lenguaje es un sistema computacional que produce un constructo que se encuentra entre el pensamiento (ideas, conceptos) y una eferencia auditiva o motora (lenguaje hablado o escrito). Es una característica inherente al ser humano que nos confiere la capacidad de representar conceptos en palabras, y el almacenamiento de estos conceptos (memoria semántica). Estos procesos permiten a su vez manipular, asociar y combinar estos conceptos. De hecho, el conocimiento conceptual es la pieza clave que ha permitido el desarrollo de la cultura humana, incluyendo la ciencia, la literatura, las artes plásticas, la religión e incluso las instituciones sociales [42]. Debido a la importancia de la comunicación verbal, la exploración del lenguaje es uno de los

dominios neuropsicológicos más explorados en múltiples condiciones neurológicas y psiquiátricas. Esta función comprende los procesos más complejos y desarrollados del ser humano, y es una pieza clave en la evolución.

El lenguaje comprende múltiples dominios, entre otros: (1) comprensión auditiva; (2) comprensión lectora; (3) expresión oral; (4) lectura; (5) escritura; (6) lenguaje automático.

Se trata de un proceso que comprende múltiples etapas y estructuras cerebrales, distribuidas de manera difusa tanto en las regiones corticales como subcorticales y conectadas entre sí a través de múltiples vías y redes neuronales [57]. En primer lugar, la representación conceptual del lenguaje hablado tendría su representación en áreas más ventrales, implicando varios estadios de procesamiento en el córtex auditivo y más concretamente, en el giro temporal superior y el polo temporal. En segundo lugar, el surco temporal superior es clave en el procesamiento fonológico (que permite identificar los estímulos como lenguaje en comparación con otros estímulos auditivos). En última instancia, se postula que los sistemas de conceptualización semántica del lenguaje se representan en las mismas áreas que procesan la información sensorial, motora y supramodal. Paralelamente, la producción del lenguaje hablado tendría su lugar en áreas más dorsales, implicando además al córtex posterior a través de una integración de sistemas sensoriales y motores para emitir los distintos fonemas. Para la integración entre las áreas ventrales y dorsales es fundamental el fascículo arcuato (que algunos grupos consideran parte del fascículo longitudinal superior), que conecta el giro frontal inferior con el lóbulo parietal inferior y el lóbulo temporal [58][59][60][61].

Otras vías de sustancia blanca implicadas en el lenguaje incluyen el fascículo uncinado (vía que conecta la porción anterior del lóbulo temporal y las regiones frontales inferiores), que está relacionado con el procesamiento semántico del lenguaje y la memoria verbal a corto plazo [62][63]. Además, la cápsula extrema (localizada entre el claustro y la ínsula de manera paralela a la cápsula externa) conectaría la porción anterior del giro frontal inferior, implicado en la recuperación y selección de las representaciones semánticas adecuadas, con la porción media y posterior de los giros temporales superior y medio, que son a su vez estructuras clave en el almacenamiento de información semántica a largo plazo [64]. El fascículo longitudinal medio conecta el lóbulo parietal inferior con la corteza del lóbulo temporal, y estaría implicado en el procesamiento auditivo del lenguaje y su representación semántica [65]. Por último, el fascículo longitudinal inferior es la estructura de sustancia blanca que conecta el córtex occipital y las regiones temporales anteriores y frontales inferiores. Esta estructura está implicada en múltiples procesos de procesamiento visual, incluyendo el reconocimiento visual y la memoria semántica, así como en la representación semántica del lenguaje (Figura 6).



**Figura 6.** Representación esquemática de las vías y áreas implicadas en el lenguaje, incluyendo el fascículo arcuato, los subcomponentes del fascículo longitudinal superior y el fascículo longitudinal inferior con la consiguiente implicación de las estructuras parietales. Los números de la figura corresponden a las áreas de Brodmann para las supuestas terminaciones y conexiones, detalladas en la leyenda de la imagen. Adaptado de Steven Dick et al (2012) [59].

La alteración del lenguaje es una de las quejas cognitivas más frecuentes en los pacientes con ELT, especialmente cuando las crisis se originan en el hemisferio dominante. En 2005, Bartha et al demostraron alteraciones en el lenguaje espontáneo, comprensión, repetición y/o nominación con el 30% de una muestra de pacientes con ELT refractaria [66], que han sido corroborados por otros autores, destacando la dificultad en el procesamiento semántico [67] y la fluencia semántica y fonémica [68]. La pérdida neuronal en áreas neocorticales temporales y extratemporales en la ELT puede representar un sustrato estructural para estos déficits, que da lugar a una

reestructuración en las áreas del lenguaje [67][69]. Además, en pacientes con esclerosis mesial temporal se ha observado un hipometabolismo que afecta no sólo a las regiones mesiales, sino también a las regiones temporales neocorticales de forma bilateral [70], y que podría explicar este tipo de déficits en estos pacientes.

### **1.3.4 Funciones ejecutivas**

Las funciones ejecutivas consisten en las capacidades que permiten a un individuo desarrollar un comportamiento de manera independiente, deliberada, autodirigida y que preste un servicio al propio sujeto [51]. Estas funciones permiten a la persona preservar su funcionalidad de manera independiente y productiva, incluso cuando existen déficits cognitivos en otras áreas. Cuando existen déficits ejecutivos, se altera la capacidad para iniciar la actividad, disminuyen la iniciativa y la motivación, y se produce una disrupción para la planificación y ejecución de tareas secuenciales que derivan en el comportamiento dirigido a objetivos [71]. Las funciones ejecutivas se conceptualizan en cuatro componentes: (1) voluntad; (2) planificación; (3) acción deliberada; y (4) desempeño efectivo. Para su correcto desempeño, son necesarios una amplia variedad de dominios cognitivos, tales como la atención, la formación conceptual, el control inhibitorio, la flexibilidad mental, la memoria de trabajo, la capacidad de resolución de problemas y la planificación [72].

Algunas enfermedades tales como el daño cerebral traumático, la enfermedad de Parkinson o la demencia frontotemporal, así como los patrones del envejecimiento cerebral, han permitido establecer que las estructuras corticales y los tractos de sustancia blanca del lóbulo frontal (principalmente las vías frontoestriatales) son las principales regiones relacionadas con estas funciones [73].

La disrupción en las funciones ejecutivas ha sido demostrada en los pacientes con ELT, afectando a diversos procesos que incluyen la flexibilidad mental, la programación motora, la sensibilidad a interferencias y al control inhibitorio [74][75]. Esta afectación parece ser la consecuencia de la reorganización de redes neuronales frontales, sobre las que se añade la influencia de la actividad epileptiforme, los síntomas psiquiátricos y los efectos adversos de los tratamientos antiepilépticos, aunque estas relaciones han sido objeto de controversia en los distintos estudios realizados en este sentido [75][76][77].

### **1.3.5 Funciones atencionales**

La atención es la función que permite seleccionar aquellos estímulos útiles y necesarios en un momento determinado para proporcionar mecanismos de respuesta dirigidos a un objetivo [78]. Los estímulos del entorno son seleccionados y activados, de manera que se maximiza su aporte en las aferencias perceptivas y se orienta la capacidad receptiva hacia ellos [79]. Las funciones atencionales se conceptualizan en cuatro procesos [80]: (1) selección sensorial; (2) selección de respuesta; (3) capacidad atencional; y (4) rendimiento mantenido. Estos cuatro procesos permiten al individuo analizar la información seleccionada en detalle mediante la memoria de trabajo, tomar decisiones sobre esta información, y planificar acciones en consecuencia [81].

Las estructuras cerebrales que modulan estos mecanismos son muy diversas y dependen del tipo de estímulo que se esté procesando. Así pues, para seleccionar información visual será importante el procesamiento perceptivo de los estímulos visuales, desde el córtex visual y los núcleos talámicos mediodorsales, mientras que para los estímulos somatosensoriales serán imprescindibles las regiones parietales de

asociación sensorial. Esta información sería procesada a través del núcleo pulvinar y finalmente llegaría a la corteza parietal posterior, donde se combinan las informaciones de otros aspectos como el control motor y los estímulos sensoriales. Finalmente, y tras ser filtrados, los estímulos pasan a ser parte de la memoria de trabajo, desde donde se ejerce un control descendente sensitivo que modula la atención hacia esos estímulos [81]. Además, mediante estudios de electrocorticografía se ha demostrado que el córtex frontal lateral está también implicado en la modulación descendente de la atención, lo que indica una mayor representación cortical de estas funciones [82].

La presencia de déficits atencionales en pacientes con epilepsia es superior a la población general [83]. Esta asociación es particularmente frecuente en la epilepsia de debut en la edad pediátrica, donde se han descrito prevalencias de trastorno por déficit de atención de hasta el 30%, siendo aún mayor en pacientes con epilepsia refractaria [84]. Sin embargo, es probable que los déficits atencionales estén infra-estimados en la población de pacientes adultos con epilepsia, debido a que pueden existir déficits más sutiles que no lleguen a diagnosticarse como trastorno por déficit de atención. Existe evidencia de la presencia de estos déficits en pacientes adultos con epilepsias generalizadas y también en epilepsias focales, si bien su prevalencia no se ha establecido con firmeza en el caso concreto de la ETL [85].

### **1.3.6 Velocidad de procesamiento**

La velocidad de procesamiento se define como el tiempo que conlleva a un individuo la realización de una tarea cognitiva. Comprende la velocidad a la que una persona es capaz de comprender y reaccionar a una información que se le ha proporcionado, ya sea visual, auditiva o motora. Es un dominio que se relaciona de manera transversal

con el resto de los dominios cognitivos, por lo que se considera una capacidad mental clave en todos los procesos como el razonamiento mental y la memoria [86], de manera que su afectación conlleva alteraciones en la exploración de las demás funciones cognitivas [87].

Desde un punto de vista estructural, la velocidad de procesamiento se considera un reflejo de la velocidad de transmisión de la información de los principales tractos de sustancia blanca que conectan los distintos lóbulos cerebrales. En este sentido, distintos trabajos han correlacionado la velocidad de procesamiento en diversas modalidades cognitivas con la integridad estructural de la sustancia blanca de manera global [88][89][90], y particularmente en los fascículos longitudinal, occipito-frontal y la corona radiata inferior, así como con la sustancia blanca del lóbulo parietal [91]. Además, algunas series han relacionado la velocidad de procesamiento con la densidad de sustancia gris concretamente a nivel del lóbulo temporal y del cerebelo, si bien estos hallazgos parecen variar en función del tipo de tarea y la modalidad cognitiva explorada [92][93][94].

La directa relación entre la integridad de la sustancia blanca y la velocidad de procesamiento representa el sustrato histopatológico que define la afectación de este dominio cognitivo en patologías neurológicas como la esclerosis múltiple o la lesión cerebral traumática [95][96]. En el caso de la ELT, el “enlentecimiento mental” es una queja cognitiva común, a menudo atribuida de manera exclusiva y errónea al tratamiento con fármacos antiepilépticos. El trabajo de Hwang publicado en 2019 observó que existe un enlentecimiento en la velocidad de procesamiento en la ELT, sin existir una relación directa con los fármacos antiepilépticos o la edad del paciente en todas sus modalidades [97]. Sin embargo, existe una baja consistencia y

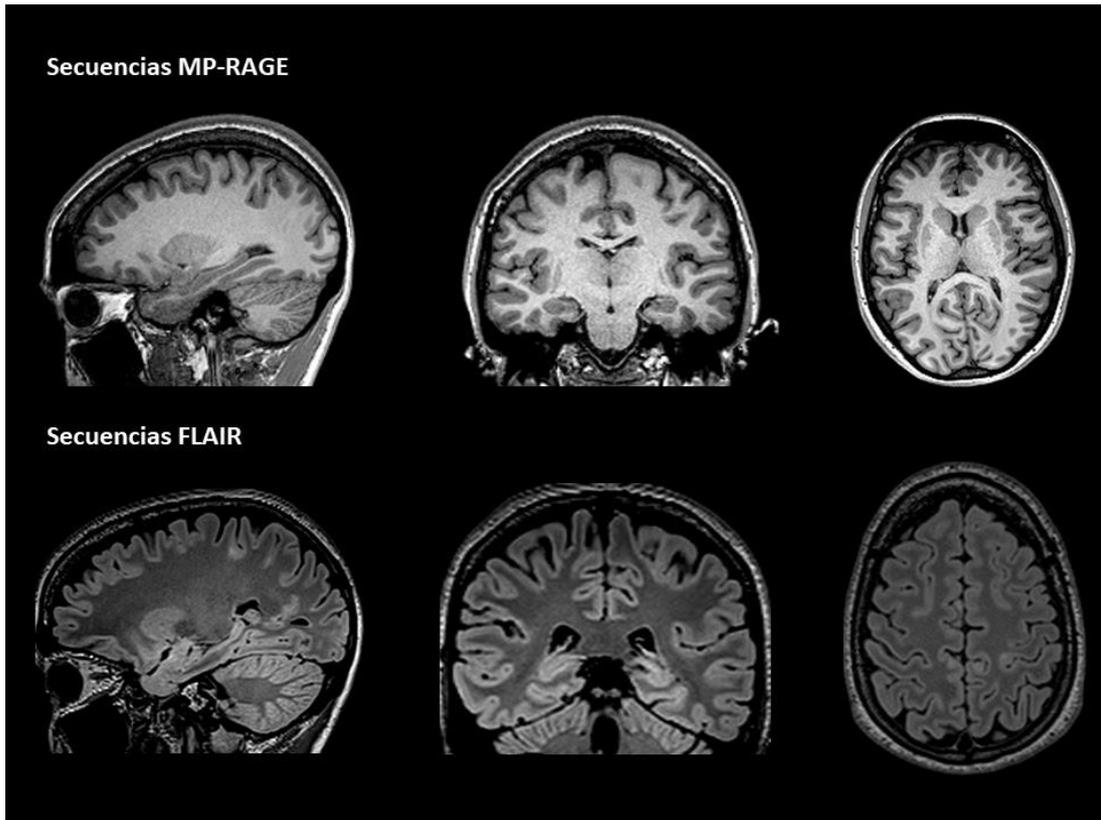
reproducibilidad en los estudios que han analizado la velocidad de procesamiento en los pacientes con ELT, debido a la amplia variedad de test neuropsicológicos empleados que incluyen diversas modalidades cognitivas o cohortes heterogéneas [98]. Algunos trabajos han hallado una reducción en la velocidad de procesamiento proporcional a la edad en pacientes con ELT, que es y más evidente en los pacientes que cumplen criterios clínicos de deterioro cognitivo leve [99]. Por último, otros estudios han correlacionado la velocidad de procesamiento con la integridad de la sustancia blanca global y del fórnix en pacientes con ELT [100][101].

## **1.4 Neuroimagen cuantitativa en epilepsia del lóbulo temporal**

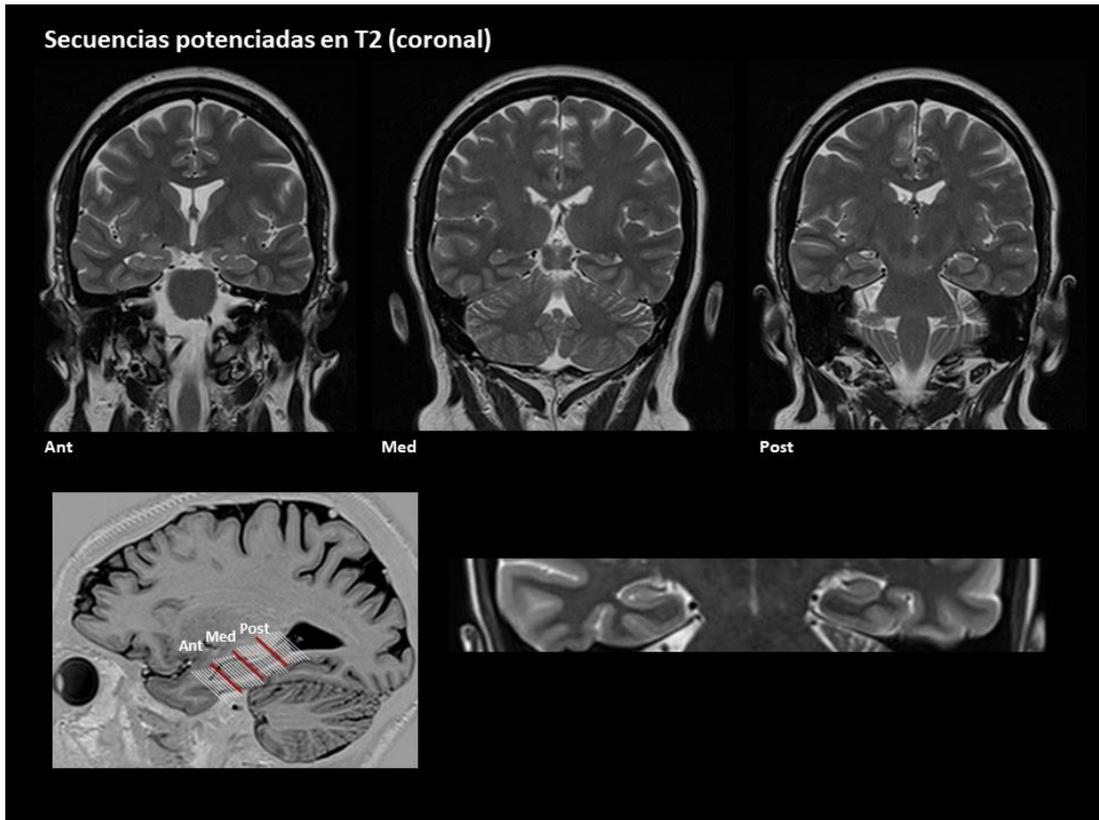
La resonancia magnética (RM) cerebral es una técnica de neuroimagen no invasiva basada en las propiedades atómicas de las moléculas que conforman los tejidos cuando son sometidos a un campo magnético externo. Los protones son excitados mediante pulsos de radiofrecuencia, de manera que la energía electromagnética que se genera en los cambios de estado en estos elementos es recogida por el escáner de resonancia. En el año 1946 los grupos de Bloch (Stanford) y Purcell (Harvard) demostraron de manera independiente las propiedades de la RM en compuestos químicos [102][103], y posteriormente el grupo de Lauterbur demostraría su utilidad para la obtención de imágenes [104].

Debido a que no utiliza radiación ionizante para la obtención de imágenes anatómicas, se trata de una técnica de diagnóstico por imagen no invasiva que ofrece una imagen estructural de gran utilidad en la práctica clínica en la actualidad. En el campo de la neurología, desde los inicios de su aplicación en los años 1980 los avances tecnológicos en la RM han permitido un importante crecimiento en la capacidad para obtener imágenes del parénquima cerebral de muy alta calidad, y han contribuido al conocimiento de los procesos neuropatológicos que subyacen a las diferentes patologías que afectan al sistema nervioso central. Dentro del estudio de los pacientes con epilepsia focal, la RM cerebral es a día de hoy una de las piezas clave en el diagnóstico, permitiendo la identificación de lesiones estructurales causantes de la epilepsia, lo que ha demostrado ser en sí mismo un factor de buen pronóstico en cuanto al control de las crisis en los casos candidatos a cirugía de la epilepsia [105].

En las últimas décadas, la ILAE ha proporcionado recomendaciones consensuadas para el uso de RM cerebral en los pacientes con epilepsia, que se han ido adaptando a lo largo de los años a los rápidos avances en el desarrollo de esta técnica [106]. En la actualidad se propone el protocolo HARNESS (*HARmonized NEuroimaging of Epilepsy Structural Sequences*) para la evaluación de pacientes con epilepsia. En líneas generales, para el estudio estructural del parénquima cerebral se recomienda realizar un estudio que incluya las secuencias básicas de RM: secuencias 3D potenciadas en T1, incluyendo la secuencia *magnetization-prepared rapid gradient-echo* (MP-RAGE), la secuencia 3D *fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR) y secuencias 2D de alta resolución en el plano coronal potenciadas en T2, adquiridas perpendicularmente al eje longitudinal del hipocampo. Además, pese a que no es una herramienta disponible de forma universal, se aconseja realizar estudios con secuencias tridimensionales con voxels isotrópicos de tamaño  $\leq 1$  mm. Estas secuencias de alta definición permiten visualizar lesiones corticales sutiles como por ejemplo algunas displasias focales (Figuras 7 y 8).



**Figura 7.** Protocolo HARNESS-MRI (*Harmonized Neuroimaging of Epilepsy Structural Sequences – Magnetic Resonance Imaging*). La figura muestra secuencias tridimensionales con tamaño del voxel 1 mm x 1 mm x 1 mm, MP-RAGE (*magnetization-prepared rapid gradient-echo*) potenciadas en T1 (fila superior, óptima para la evaluación morfológica y anatómica de las estructuras cerebrales) y FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*; fila inferior; óptima para evaluar alteraciones en la intensidad de la señal, aunque su sensibilidad es menor en neonatos y lactantes). Adaptado de Bernasconi et al, 2019 [106].



**Figura 8.** Protocolo HARNESS-MRI (*Harmonized Neuroimaging of Epilepsy Structural Sequences – Magnetic Resonance Imaging*). La figura muestra cortes coronales de secuencias potenciadas en T2 con resolución submilimétrica con cortes adquiridos perpendicularmente al eje longitudinal del hipocampo. Se muestran cortes representativos al nivel de la cabeza (*Ant*), cuerpo (*Med*) y cola (*Post*) del hipocampo. La imagen inferior izquierda muestra una imagen magnificada en la que se aprecian los distintos niveles en los cortes y la estructura interna del hipocampo, incluyendo el giro dentado. Estas secuencias optimizan la evaluación de la estructura interna del hipocampo. Adaptado de Bernasconi et al, 2019 [106].

En la ELT, además de identificar lesiones epileptógenas como tumores o lesiones cerebrovasculares, la RM cerebral es fundamental para identificar uno de los hallazgos más frecuentes en este tipo de epilepsia: la esclerosis temporal mesial. Ésta se caracteriza por una pérdida celular y gliosis astrocítica y que se identifica en la imagen de RM como una atrofia y pérdida de la estructura interna del hipocampo, una disminución de la señal en T1 y un aumento respectivo de la misma en T2 [14].

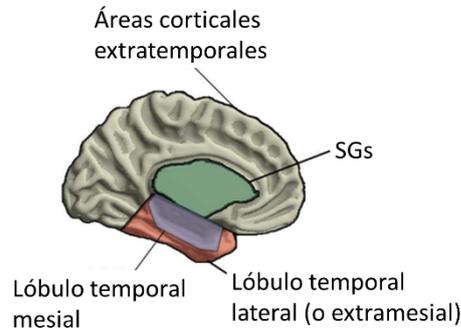
En los últimos años se han desarrollado técnicas cuantitativas de RM cerebral proporcionan medidas cuantificables y reproducibles, incluso cuando estos cambios

son sutiles y no son detectables en el análisis visual [107]. Uno de los softwares más utilizados para este tipo de análisis es FreeSurfer, un conjunto de herramientas que permite el análisis automatizado de los datos cuantitativos obtenidos mediante RM. Incluye, entre otros, la segmentación volumétrica de la mayoría de estructuras cerebrales, la segmentación de las estructuras hipocampales, la alineación inter-sujeto basada en patrones de plegamiento cortical, la segmentación de tractos de sustancia blanca y el mapeo del grosor cortical de la sustancia gris [108].

En el campo de la epilepsia, el desarrollo de estas técnicas ha permitido la detección de atrofia cortical en la ELT [109], demostrando la existencia de una pérdida de volumen cerebral que se extiende a áreas extratemporales afectando de manera difusa a ambos hemisferios más allá de la región donde se originan las crisis [110]. Además, algunos estudios han demostrado que esta pérdida de volumen cerebral es común en diferentes tipos de epilepsia además de la ELT, y que tiene un carácter progresivo [111][112].

Existe una gran variabilidad en los resultados de los trabajos que han estudiado la presencia de atrofia cerebral en ELT. Los métodos de selección de pacientes, las muestras de tamaño limitado y el carácter transversal son las limitaciones más frecuentes que hacen difícil la replicación y comparación de los resultados. En este sentido, los estudios más recientes que han incorporado las técnicas de análisis cuantitativo de RM cerebral han demostrado correlaciones más robustas respecto a la segmentación manual. Los datos disponibles en la actualidad indican que existe una atrofia cerebral progresiva, invariablemente en el hemisferio ipsilateral al foco epileptógeno, que en algunos estudios se extiende al hemisferio contralateral. Un metaanálisis publicado por Caciagli et al en 2017 observó que la atrofia cerebral

progresiva puede afectar a regiones temporales mesiales, temporales laterales, regiones corticales extratemporales y sustancia gris subcortical (Figura 9) [109].



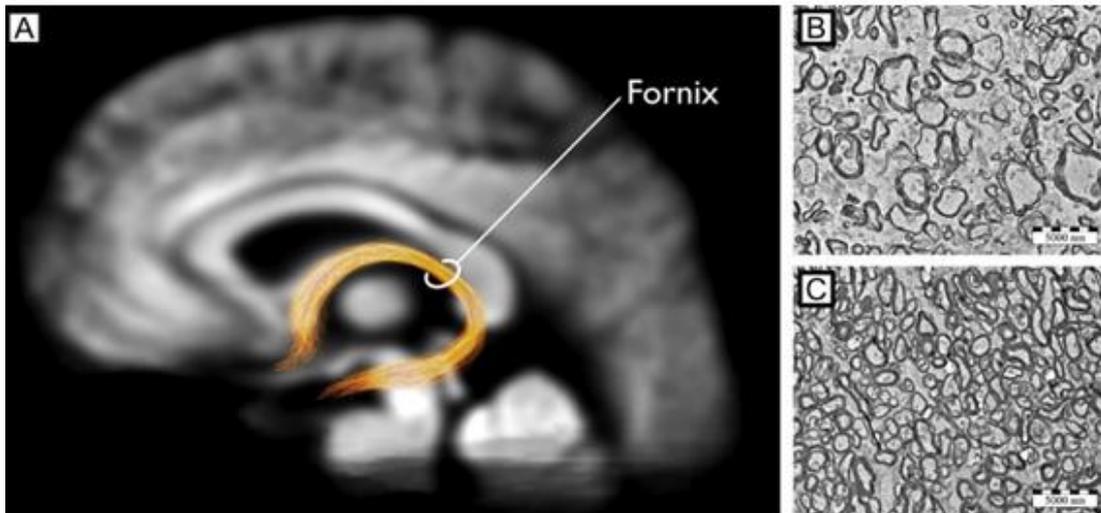
Progresión de la atrofia	Lóbulo temporal mesial	Lóbulo temporal lateral	Áreas corticales extratemporales	SGs
<b>Progresiva</b>	15 estudios (n=892)	10 estudios (n=584)	13 estudios (n= 795)	15 estudios (n=864)
<b>No progresiva</b>	8 estudios (n=433)	7 estudios (n=390)	2 estudios (n=90)	1 estudio (n=62)
<b>No evaluada</b>	5 estudios (n=197)	11 estudios (n=548)	13 estudios (n=637)	12 estudios (n=596)

**Figura 9.** Resumen de los 25 estudios transversales y 3 longitudinales incluidos en la revisión sistemática de Cagiagli et al (2017) que evaluaban la atrofia cerebral progresiva en epilepsia del lóbulo temporal. En la tabla se indican el número de estudios y el número de pacientes total en los que se ha observado atrofia progresiva, no evidencia de progresión, o progresión no estudiada. Estos resultados están representados para cuatro regiones cerebrales (hágase notar el esquema anatómico representativo de estas estructuras en la parte superior de la figura: lóbulo temporal mesial, lóbulo temporal lateral o extramesial, áreas corticales extratemporales, sustancia gris subcortical (SGs). En la figura se aprecia la elevada proporción de los estudios incluidos en la revisión sistemática que observaron una atrofia progresiva en áreas temporales y extratemporales en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. Adaptado de Caciagli et al, 2017 [109].

Además de la pérdida de volumen cortical, existe también una disrupción de la sustancia blanca que afecta de manera difusa a los pacientes con ELT. Ya en la década de los años 1980 se describió un incremento patológico en el número de neuronas en la sustancia blanca de los especímenes quirúrgicos de pacientes con ELT [113]. Este proceso, inicialmente denominado microdisgenesia y que en la actualidad se considera

una anomalía microestructural del desarrollo cortical [114], propició un creciente interés en el estudio de la epilepsia focal como “enfermedad de redes”. Algunos estudios orientados al estudio de la sustancia blanca con RM de alta definición han demostrado que la “borrosidad” o pobre definición de la sustancia blanca observable en los estudios de neuroimagen se corresponde con una pérdida de axones mielinizados, el grado de mielinización y el número de neuronas intersticiales en las piezas quirúrgicas [115][116]. Además, estudios histológicos post-mortem han demostrado que estos daños se extienden a lo largo de la sustancia blanca de ambos hemisferios [117][118].

Las técnicas de difusión en RM (DTI; *diffusion tensor imaging*) permiten evaluar la difusividad de las moléculas de agua a través de la microestructura del tejido, lo que representaría una medida indirecta de la densidad neuronal y la arquitectura mielínica de la sustancia blanca. Varios estudios mediante este tipo de técnicas han permitido objetivar anomalías en la integridad de la sustancia blanca en la ELT, particularmente en los tractos que constituyen el sistema límbico (como el fórnix o el cíngulo) [119]. También se han observado anomalías en los fascículos arcuato y uncinado, ambos relacionados con el lóbulo temporal, y en tractos extratemporales de manera bilateral, incluyendo el cuerpo calloso y tractos fronto-parietales [120][121][122] (Figura 10). Estos hallazgos han sido complementados a posteriori mediante estudios de conectómica, en los que se ha descrito una reorganización neuronal en los circuitos intralímbicos y una disrupción de la conectividad cerebral global en conexiones de corto y largo alcance [123][124].



**Figura 10.** Correlación histológica de la disrupción de un tracto de sustancia blanca del sistema límbico (fórnix) medida mediante anisotropía fraccional, representado mediante técnicas de tractografía probabilística (A) con los cambios histopatológicos en muestras de dicho tracto en los que se aprecia una reducción de la densidad axonal, más marcada en los pacientes que presentan esclerosis de hipocampo (B) respecto a aquellos con cambios patológicos mínimos (C). Adaptado de Concha et al, 2010 [119].

En resumen, todos estos hallazgos han contribuido a la conceptualización de la ELT como un trastorno neurológico estructural difuso, con una pérdida de volumen cerebral a nivel global y una desestructuración de la sustancia blanca objetivable mediante técnicas de neuroimagen cuantitativa, que refleja el sustrato neuroanatómico de esta “enfermedad de redes neuronales”.

## **1.5 Relación entre volumetría cerebral y rendimiento cognitivo en epilepsia del lóbulo temporal**

En los últimos años, las técnicas de neuroimagen cuantitativa han proporcionado nuevas perspectivas en los mecanismos neurobiológicos implicados en el deterioro cognitivo asociado a la ELT. Tal y como ya se ha mencionado en el apartado anterior, este tipo de epilepsia se asocia a una pérdida de volumen principalmente en las estructuras temporales y límbicas, pero que se extiende a estructuras extra-temporales, incluyendo la sustancia gris cortical y subcortical, y una disrupción global de la sustancia blanca globalmente.

La memoria ha sido clásicamente la función cognitiva más ampliamente estudiada en la ELT. De acuerdo con algunos estudios el empobrecimiento de la memoria verbal en pacientes con ELT se asocia a un menor volumen del hipocampo izquierdo y a una disrupción de la conectividad neuronal del fascículo longitudinal inferior, entre el hipocampo, el lóbulo parietal y la sustancia blanca entorrinal hemisférica izquierda [125][126][127]. Además, la integridad del cíngulo y del fascículo longitudinal superior se han asociado al rendimiento de la memoria de trabajo [128].

De forma similar a las funciones mnésicas, múltiples estudios han centrado su interés en la detección de marcadores de neuroimagen de las funciones lingüísticas dentro de la ELT. El grupo de Seidenberg en 2005 describió una mayor correlación entre los volúmenes temporales izquierdos y los déficits en la nominación visual, particularmente el volumen de sustancia blanca y del hipocampo izquierdo [129]. Los defectos en la nominación y el vocabulario expresivo se han asociado también a la

integridad de los fascículos arcuato, uncinado y fronto-occipital inferior del hemisferio izquierdo [130][131]. También existe evidencia de la asociación entre el volumen global de sustancia blanca y la fluencia fonémica [132]. Estas asociaciones enfatizan la hipótesis de que las funciones cognitivas superiores de los pacientes con ELT pueden afectarse no solo por la pérdida de volumen cortical, sino también por la desestructuración difusa de redes, más allá de la región de origen de las crisis.

Además, en pacientes con ELT de origen hemisférico izquierdo, se ha demostrado una activación de los giros frontales izquierdos medio e inferior, así como de regiones temporales posteriores bilateralmente, como mecanismo compensatorio de la disrupción de los tractos fronto-temporales ipsilaterales [133][134]. Otros estudios han correlacionado el volumen del hipocampo izquierdo con la fluencia semántica, particularmente en pacientes con esclerosis hipocámpica [135]. Asimismo, estudios de conectividad han demostrado disrupciones en la conectividad de las redes temporales posteriores izquierdas implicadas en el lenguaje [136].

Asimismo, los déficits en las funciones ejecutivas han sido asociados a una pérdida de volumen en el córtex dorsal prefrontal y a una menor integridad del fascículo uncinado izquierdo y disrupción de la sustancia blanca frontal de manera difusa [137][138][139]. Además, la conectividad de los fascículos uncinado, arcuato y fronto-occipital, así como el cíngulo dorsal se ha asociado al rendimiento en funciones ejecutivas [140].

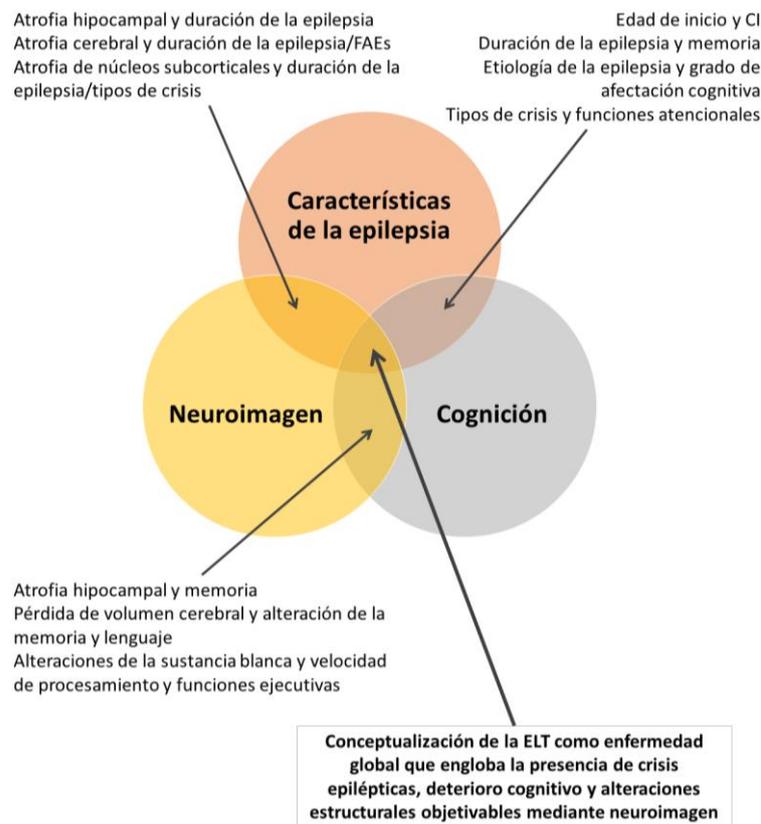
En cuanto a las funciones atencionales, la conectividad de los giros parahipocámpicos se ha asociado con los niveles de alerta en pacientes con ELT [141].

Algunos trabajos han investigado los cambios estructurales objetivables mediante neuroimagen y su relación con el rendimiento cognitivo multidominio. El grupo de

Oyegbile et al. en 2006 demostró que existe un mayor volumen de líquido cefalorraquídeo (LCR) y una disminución global del volumen de sustancia gris y sustancia blanca en pacientes con ELT, que se relacionaba con un deterioro cognitivo global [142]. El mismo grupo había publicado anteriormente que los pacientes con ELT presentan anomalías en la girificación cortical y en la superficie del LCR, que se asocia con un peor rendimiento cognitivo en múltiples funciones [143]. Años más tarde, el grupo de McDonald demostró que las alteraciones en los tractos de sustancia blanca fronto-temporal, el fascículo uncinado, el cíngulo y el fascículo fronto-occipital izquierdo se asociaban a un peor rendimiento en la memoria verbal y el lenguaje en pacientes con ELT [131]. Estos resultados fueron corroborados posteriormente por Riley y sus colaboradores, quienes hallaron además alteraciones entre los tractos de sustancia blanca del lóbulo temporal, del cerebelo y de las regiones fronto-parietales en pacientes con ELT que presentaban déficits en la memoria y en las funciones ejecutivas[144]. Estudios más recientes han demostrado en pacientes con esclerosis del hipocampo la pérdida de volumen de sustancia blanca y alteraciones en la conectividad del lóbulo temporal y su asociación con la memoria, el lenguaje, la velocidad de procesamiento e incluso con escalas de inteligencia global [145][146].

En resumen, hasta la fecha existe amplia evidencia de la asociación existente entre las alteraciones relativas a los volúmenes cerebrales y conectividad neuronal objetivables mediante RM cuantitativa y el rendimiento cognitivo en pacientes con ELT (Figura 11). Las principales asociaciones se describen en torno a las estructuras temporales y la memoria y el lenguaje, las funciones más estudiadas en este tipo de epilepsia. Existe menos evidencia en cuanto a la relación entre estas medidas de neuroimagen cuantitativa y el rendimiento en otras funciones específicas, como las visoperceptivas,

ejecutivas, atencionales o la velocidad de procesamiento. Pese a la asociación del deterioro cognitivo con la disrupción de los tractos de sustancia blanca, existe menor grado de evidencia en cuanto a la pérdida de volumen de la sustancia blanca y su correlación con estas funciones cognitivas. En este sentido, se desconoce si la alteración estructural y funcional de las regiones extratemporales se traduce en un empobrecimiento de las funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas, menos estudiadas dentro de la ELT.



**Figura 11.** Representación gráfica de las tendencias en la investigación en torno a la interrelación entre las anomalías estructurales evidenciables mediante neuroimagen, el deterioro cognitivo y las características clínicas de la epilepsia en la ELT. Clásicamente los estudios se han centrado en dilucidar las relaciones entre las alteraciones estructurales del lóbulo temporal, y en los últimos años se ha investigado más acerca de la afectación de otros dominios cognitivos y su correlación con alteraciones corticales y de los tractos de sustancia blanca de manera más difusa. *CI*, cociente intelectual; *ELT*, epilepsia del lóbulo temporal; *FAE*, fármacos antiepilépticos. Adaptado de Oyegbile TO et al, 2006 [142].

## **2. HIPÓTESIS**

---

La hipótesis fundamental del presente trabajo es que la ELT se asocia a una pérdida difusa de volumen cerebral cortical y de los tractos de sustancia blanca, que afecta tanto a estructuras temporales como extra-temporales, y que se traduce clínicamente no sólo en la predisposición a padecer crisis epilépticas, sino también en un deterioro cognitivo multidominio, que incluye la memoria, el lenguaje, las funciones visoperceptivas, visoespaciales, visoconstructivas, atencionales y ejecutivas, y la velocidad de procesamiento. Esta pérdida de volumen representaría el sustrato estructural de un empobrecimiento del rendimiento en distintas funciones cognitivas, no restringidas a la afectación de la memoria y el lenguaje, y estos cambios serían objetivables mediante técnicas de volumetría cerebral en RM cuantitativa, y test neuropsicológicos estandarizados y normalizados. La presencia de alteraciones en algunas funciones cognitivas que tienen una representación neuroanatómica extratemporal, como por ejemplo las funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas, podría estar correlacionada con alteraciones volumétricas en regiones parietales y occipitales, en principio indemnes de lesión estructural en la ELT.

Un conocimiento en profundidad de los cambios estructurales que subyacen al deterioro cognitivo multidominio en la ELT sería de gran utilidad para dilucidar los mecanismos fisiopatológicos de dicho deterioro, un problema clínico muy habitual en estos casos y para el que no se dispone de modelos etiopatogénicos sólidos en la actualidad. Estos avances contribuirían a la concepción global de la ELT como una enfermedad neurológica compleja y con un sustrato anatómico que incluye la alteración estructural cortical y de redes neuronales difusas que, aunque se manifiesta clínicamente por la presencia de crisis epilépticas características, se acompaña además de un deterioro cognitivo multidominio característico.

### **3. OBJETIVOS**

---

### **Objetivo principal**

- Establecer las correlaciones entre volúmenes de sustancia blanca global y regional en pacientes con evaluados mediante RM cuantitativa y el rendimiento cognitivo multidominio (memoria, lenguaje, funciones visoperceptivas, atencionales y ejecutivas y la velocidad de procesamiento) en pacientes con ELT.

### **Objetivos secundarios**

- Estudiar las diferencias de volumen cerebral y grosor cortical global y regional en pacientes con ELT respecto a controles.
- Establecer el rendimiento en las funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas en los pacientes con ELT y su correlación con el volumen cerebral de las estructuras del lóbulo parietal.
- Estudiar el posible impacto de las características clínicas de la epilepsia sobre el rendimiento cognitivo y la pérdida de volumen cerebral, en términos de la duración de la enfermedad, la fármaco-resistencia y los tipos de crisis.

## **4. MÉTODOS**

---

## 4.1 Diseño del estudio y participantes

Realizamos un estudio transversal comparando pacientes adultos con ELT y controles sanos emparejados por edad y sexo. El protocolo fue aprobado por el comité de ética del Vall d'Hebron Institut de Recerca (PR (AG) 391/2017), siguiendo las recomendaciones éticas de la *World Medical Association* para experimentos con humanos, y todos los pacientes proporcionaron un consentimiento informado firmado antes de someterse a la realización de la RM cerebral. El estudio se ajustaba a las directrices STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*) para estudios transversales.

Los pacientes con ELT con estudios de RM cerebral 3.0T realizados entre 2014 y 2016 que se habían sometido a una evaluación neuropsicológica estandarizada como protocolo de evaluación dentro de un máximo de 12 meses desde la adquisición de la RM fueron seleccionados de nuestra base de datos de pacientes ambulatorios. Todos los pacientes fueron evaluados por un epileptólogo experimentado y el diagnóstico de ELT y su lateralización se establecieron en base a la combinación de la semiología de las crisis epilépticas, hallazgos consistentes en la RM cerebral y actividad epileptiforme intercrítica y/o crítica localizada en el lóbulo temporal en registros vídeo-electroencefalográficos. Los diagnósticos y la clasificación de las crisis epilépticas y de la epilepsia se establecieron de acuerdo con la última clasificación de las epilepsias de la ILAE [2][147]. Se recopilaron datos demográficos e historial médico para cada caso junto con los siguientes datos clínicos: edad de inicio y duración de la epilepsia, tipos de crisis y semiología, uso actual de fármacos antiepilépticos (FAE) y criterios de fármaco-resistencia de acuerdo con el grupo de trabajo de la ILAE

de 2010 [148]. Se excluyó del estudio a los pacientes con un diagnóstico no confirmado, un inicio desconocido de las crisis o un estudio de RM cerebral subóptimo. Asimismo, se excluyó a aquellos pacientes que habían sido sometidos a cirugía de la epilepsia y aquellos que no pudieron completar las evaluaciones neuropsicológicas y aquellos con discapacidad sensorial grave (por ejemplo, hipoacusia severa y/o ceguera) o un cociente intelectual de 70 o menos que les impidiera realizar una evaluación neuropsicológica estandarizada completa y comparable al resto de pacientes.

## **4.2 Protocolo de evaluación neuropsicológica**

Todos los pacientes fueron evaluados por un neuropsicólogo experimentado en la evaluación de pacientes adultos con epilepsia, utilizando un protocolo de evaluación cognitiva completa y estandarizada realizada en la Unidad de Epilepsia del Hospital Vall d'Hebron. Se analizaron las puntuaciones de atención, funciones ejecutivas y visuales-perceptivas globales, velocidad de procesamiento y memoria verbal como el valor promedio obtenido de la suma de valores en cada prueba específica. Las habilidades visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas también se analizaron individualmente como funciones específicas individualmente. Las funciones visuales-perceptivas globales se calcularon como un cómputo de la memoria verbal y las habilidades visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas.

A continuación, se detallan las particularidades y variables de medición de los diferentes test neuropsicológicos empleados (Tabla 1).

- La *Wechsler Memory Scale* (tercera edición, WMS-III) es una escala que fue diseñada originalmente con el propósito de evaluar la memoria declarativa y

de trabajo tanto auditiva como visual en adultos y adolescentes (de 16 a 89 años). Incluye 11 subtest, de los cuales 6 se consideran primarios y 5 son opcionales [149]. Dentro del protocolo de evaluación de los pacientes con ELT, se utilizó el *Mental Control subtest*, uno de los subtest opcionales, en el que el sujeto debe recitar secuencias (por ejemplo, los días de la semana) así como manipularlas (por ejemplo, recitar estos días al revés), como medida del grado de atención.

- La *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS-III) es una escala diseñada para proporcionar una medida de funcionalidad intelectual en pacientes adultos y adolescentes (16 a 89 años). Se trata de un instrumento clave en la evaluación neuropsicológica global, proporcionando información sobre el nivel intelectual global y la presencia o ausencia de discapacidad intelectual, además de proporcionar datos acerca de la alteración en diversas funciones específicas. Incluye pruebas de comprensión verbal (similitudes del vocabulario, información), memoria de trabajo (aritmética, retención de dígitos, secuenciación de letras y números), organización perceptual (completar dibujos, diseño de bloques, razonamiento de matrices), velocidad de procesamiento (símbolos digitales, búsqueda de símbolos) [150].

Para la evaluación neuropsicológica en pacientes con ELT, se utilizaron las subpruebas *Digit Span Forward* y *Digit Span Backward* como medidas de funciones atencionales y ejecutivas, respectivamente. En estas pruebas, se presenta al sujeto una secuencia de números que éste deberá repetir en el mismo orden (*Digit Span Forward*), y en sentido inverso (*Digit Span Backward*). Además, se utiliza la subprueba de diseño de bloques (*Block*

*Design*), en la que se pide al sujeto que replique modelos o dibujos de diseños de bloques en dos colores, como medida de las funciones visoconstructivas.

- El *Trail Making Test* (TMT), también conocido como *Partington Pathways*, es un test diseñado para evaluar el grado de atención, la velocidad de procesamiento y la flexibilidad mental. Existe una versión intermedia para pacientes de entre 9 y 14 años, y la versión adulta para pacientes de 15 a 89 años. En la parte A del test se pide al sujeto que conecte en el orden correcto números que se presentan distribuidos de forma aleatoria en una página, y en la parte B se le pide que conecte una serie de números y letras en orden alternante, distribuidos de la misma forma sobre el papel [151].

En la evaluación neuropsicológica de pacientes con ELT, la parte A del TMT se utilizó para la evaluación de la velocidad de procesamiento, y la parte B para evaluar el grado de atención.

- El *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT) es un test diseñado para la evaluación del aprendizaje verbal y la memoria en sujetos de entre 6 y 89 años de edad. Evalúa los procesos relacionados con la memoria inmediata, nuevos aprendizajes, susceptibilidad a la interferencia y la memoria de reconocimiento. La prueba consta de una lista de 15 sustantivos (lista A) que son leídas en voz alta (con un intervalo de 1 segundo entre palabras) durante cinco ensayos (pruebas nº 1 a nº 5), cada ensayo seguido de una prueba de memoria libre. Al finalizar el quinto ensayo, se presenta una lista de interferencia (lista B) formada por 15 palabras, seguida de una prueba de recuerdo libre de esta última lista. Inmediatamente después, se prueba el recuerdo diferido de la primera lista (Prueba nº 6), sin volver a presentar esas

palabras. Tras un período de 20 minutos, se pide al sujeto que recuerde las palabras de la lista A (prueba nº 7). Finalmente, se presenta al sujeto una historia que utiliza todas las palabras de la lista A y éste debe identificar las palabras que reconoce como parte de la primera lista [152].

Para la evaluación de los pacientes con ELT, se utilizaron la puntuación total de la prueba como medida global de la memoria verbal, y las puntuaciones de las pruebas nº 6 y nº 7 como medidas de recuerdo a corto y largo plazo, respectivamente.

- La prueba *Stroop Color and Word Test* forma parte del test de Stroop, una medida de control cognitivo que evalúa la facilidad con la que una persona puede mantener un objetivo en mente y suprime una respuesta habitual en favor de una menos familiar. En concreto, la prueba de colores y palabras consiste de una página con 100 palabras de colores (rojo, verde y azul) impresas en negro, una página con las mismas palabras impresas en sus relativos colores, y otra página con las palabras impresas en colores (sin que coincidan la palabra con su respectivo color). El sujeto mira cada hoja y baja las columnas, leyendo las palabras o nombrando el color de la tinta lo más rápido posible dentro de un límite de tiempo (45 segundos). La prueba arroja tres puntuaciones, basadas en el número de elementos completados en cada una de las tres hojas de estímulo [153].

En los pacientes con ELT, se utilizó la puntuación de palabras en color para la flexibilidad e inhibición (funciones ejecutivas), y la puntuación de palabras para la velocidad de procesamiento.

- Las pruebas de fluidez verbal son pruebas diseñadas para la evaluación de la producción espontánea de palabras bajo unas condiciones restrictivas, validada para su uso en individuos entre los 7 y los 95 años de edad. Los test de fluencia verbal pueden utilizarse para la evaluación de la fluencia fonémica (tarea de fluidez fonémica FAS; pidiendo al sujeto que enumere el máximo número de palabras posible que comiencen con una letra concreta) o la fluencia semántica (pidiendo al sujeto que enumere el máximo número de palabras posible dentro de una categoría semántica; por ejemplo, animales). Para estas tareas se concede un tiempo determinado, que suele ser de 60 segundos. Existen también algunos test para evaluar la fluencia verbal escrita, en la que se realiza el mismo ejercicio que el descrito previamente para evaluar la fluencia fonémica pero se pide al sujeto que escriba dichas palabras, concediendo en este caso un período de tiempo de 5 minutos [154].

En los pacientes con ELT, se utilizó la tarea de fluidez fonémica FAS para evaluar la fluidez verbal dentro de las funciones ejecutivas, y el test de fluencia semántica para evaluar la fluidez verbal dentro del lenguaje.

- El *Symbol Digit Modalities Test (SDMT)* es una prueba que se utiliza para evaluar la atención dividida, el escaneo visual, el rastreo y la velocidad motora. Se coloca frente al sujeto un formulario que contiene una serie de símbolos a los cuales se les asigna un número determinado. La secuencia se debe completar en un período de 90 segundos. En la forma escrita, el sujeto debe completar en una secuencia de símbolos los números que faltan siguiendo dicho formulario, y en la versión oral el examinador recoge los números que el paciente enumera en voz alta. En algunos casos este test se completa

posteriormente con una prueba de aprendizaje incidental, en la cual se presenta al sujeto una nueva línea de 15 símbolos que el paciente debe rellenar con sus números correspondientes sin mirar la leyenda, para la evaluación adicional de funciones mnésicas [155].

En los pacientes con ELT se utilizó la versión oral del SDMT como medida de la velocidad de procesamiento.

- El *Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF) Test*, también denominado *Rey Complex Figure Test (RCFT)*, *Complex Figure Test (CFT)* o *Rey Figure (RF)* es una prueba que pretende evaluar las habilidades constructivas visoespaciales y la memoria visual, permitiendo evaluar de forma paralela las capacidades de planificación, organización y el diseño de estrategias para la resolución de problemas, además de la memoria episódica, perceptiva y motriz. Se trata de una figura compuesta por 18 unidades elementales que el sujeto debe ser capaz de copiar (*immediate copy; IC*) y reproducir tras 3 minutos (*immediate recall; IR*) y tras un retraso de 30 minutos (*delayed recall; DR*). Para evaluar la copia de la figura, el examinador debe recoger la estrategia de copia del dibujo, y se evalúan tanto la cantidad de elementos copiados como la precisión y localización en que se copian. Para la copia inicial se concede un mínimo de 150 segundos y un máximo de 5 minutos, mientras que en las tareas de reproducción del dibujo no hay límite de tiempo. Adicionalmente, se puede realizar un subtest de reconocimiento pasados 30 minutos, en el que se administra al sujeto una serie de 24 figuras entre las cuales el sujeto debe reconocer las 12 que formaban parte de la figura original [156].

En los pacientes con ELT, se utilizó la prueba de copia inmediata (ROCF-IC) para la evaluación de las funciones visoconstructivas, y las pruebas de reproducción inmediata y diferida (ROCF-IR y ROCF-DR) para la evaluación de la memoria visual.

- El *Hooper Visual Organization Test* (VOT) es un test que evalúa las habilidades visoespaciales. Consta de 30 dibujos de objetos comunes en tarjetas de 4×4 pulgadas recogidos en un cuadernillo. Cada objeto se corta en dos o más partes que se disponen de manera ilógica en el dibujo. El sujeto debe componer la imagen mentalmente y nombrar el objeto, ya sea oralmente o por escrito [157].

En los pacientes con ELT, se utilizó el VOT para evaluar las funciones visoperceptivas.

- El *Judgment of Line Orientation Test* (JLO) es una prueba utilizada para medir la percepción espacial y la orientación. La prueba consta de 35 figuras (estímulo visual) y una tarjeta de opción múltiple que es igual para todos los estímulos. Los primeros cinco son estímulos de práctica. La tarjeta de respuesta de opción múltiple consta de una matriz de líneas, etiquetadas del "1" al "11" y dibujado a intervalos de 18 grados desde el punto de origen. El paciente debe identificar qué dos líneas de la matriz de opción múltiple coinciden en sus direcciones y sentidos con las líneas en la tarjeta de estímulo [158].

En los pacientes con ELT se utilizó el JLO para evaluar las funciones visoespaciales.

- El *Boston Naming Test-2* (BNT-2) es una prueba que pretende evaluar la habilidad para la denominación visual utilizando dibujos en blanco y negro de

objetos cotidianos. Originalmente se componía de 85 ítems, y posteriormente fue revisado, proponiéndose una versión con 60 ítems, que son los que se utilizan en la actualidad. En algunas ocasiones se utiliza una versión simplificada que utiliza 15 ítems, así como también una versión con respuestas de múltiple opción. Los estímulos utilizados son estímulos visuales, consistentes en dibujos lineales de objetos con dificultad creciente: desde objetos sencillos utilizados con gran frecuencia en el vocabulario cotidiano (por ejemplo, un peine) hasta palabras utilizadas con menor frecuencia y con un contenido semántico más complejo y menos común (por ejemplo, un ábaco). El sujeto debe decir el nombre de dichos objetos en un plazo de tiempo inferior a 20 segundos. Se pueden conceder pistas semánticas y/o fonémicas si se producen fallos, siempre registrando la necesidad de recurrir a estas pistas [159].

En los pacientes con ELT se utilizó el BNT-2 para evaluar la capacidad de denominación dentro del lenguaje.

Función cognitiva	Test neuropsicológico empleado
<b>Atención</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Subprueba de control mental de la <i>Wechsler Memory Scale</i> (WMS-III).</li><li>● Digit Span Forward de la Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III).</li><li>● <i>Trail Making Test</i> (TMT), parte B.</li></ul>
<b>Memoria verbal</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Puntuación total de la prueba <i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i> (aprendizaje verbal).</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Puntuaciones de las pruebas nº 6 y nº 7 del <i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i> (medidas de recuerdo a corto y largo plazo, respectivamente).</li> </ul>
<b>Funciones ejecutivas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Puntuación de palabras de color de la prueba <i>Stroop Color and Word Test</i> para la flexibilidad e inhibición.</li> <li>● <i>Digit Span Backward</i> de WAIS-III para la memoria de trabajo.</li> <li>● Tarea de fluidez fonémica FAS para la fluidez fonética.</li> </ul>
<b>Velocidad de procesamiento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Puntuación de palabras del <i>Stroop Color and Word Test</i>.</li> <li>● <i>Symbol Digit Modalities Test</i> (versión oral).</li> <li>● Parte A de la prueba TMT.</li> </ul>
<b>Memoria visual</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Recuerdo inmediato de la prueba <i>Rey-Osterrieth Complex Figure Test</i> (ROCF-IR).</li> <li>● Recuerdo diferido de 30 minutos de la prueba <i>Rey-Osterrieth complex Figure Test</i> (ROCF-DR).</li> </ul>
<b>Funciones visoperceptivas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <i>Hooper Visual Organization Test</i> (VOT).</li> </ul>
<b>Funciones visoespaciales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <i>Judgment of Line Orientation Test</i> (JLO).</li> </ul>
<b>Funciones visoconstructivas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Subprueba de diseño de bloques de WAIS-III (WAIS III-BD).</li> <li>● Copia inmediata de la prueba ROCF (ROCF-IC).</li> </ul>
<b>Lenguaje</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <i>Boston Naming Test</i>.</li> </ul>

- Test de fluidez semántica.

**Tabla 1.** Resumen de los test neuropsicológicos empleados para la evaluación de cada función cognitiva.

Todas las puntuaciones de las pruebas se convirtieron en puntuaciones T basadas en una población española de controles sanos normalizando las puntuaciones con un valor medio de 50 y una desviación estándar de 10. Las puntuaciones más bajas indican un rendimiento cognitivo más deficiente. Se consideró que puntuaciones T de 40 o más eran indicativas de un rendimiento normal en las diversas pruebas.

### **4.3 Protocolo de adquisición, post-procesamiento y análisis y de neuroimagen cuantitativa**

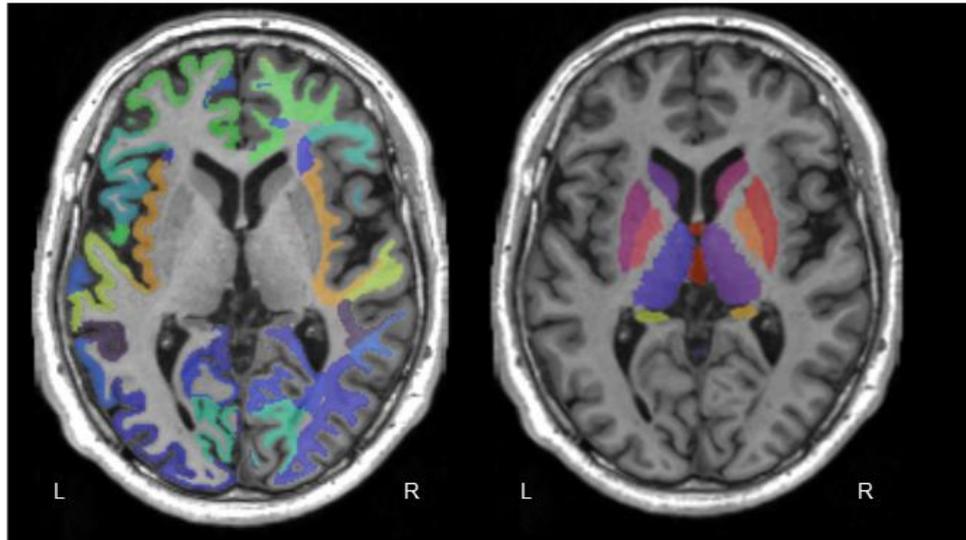
Los datos de RM cerebral se adquirieron utilizando una bobina de 12 canales en un sistema 3.0T (Trio, Siemens). El protocolo de RM, además de las requeridas para la evaluación clínica, incluyó las siguientes secuencias:

- *Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR)* T2 2D transversal, con tiempo de repetición (TR) = 9000 ms, tiempo de eco (TE) = 87 ms, tiempo de inversión (TI) = 2500 ms, tamaño del voxel =  $0,49 \times 0,49 \times 3,0$  mm.
- *Magnetization-Prepared Rapid Gradient-Echo (MP-RAGE)* sagital 3D ponderada en T1, con TR = 2300 ms, TE = 3000 ms, tamaño de vóxel =  $1,0 \times 1,0 \times 1,2$  mm).

Los datos obtenidos de la RM cerebral fueron reevaluados por un neurorradiólogo experimentado en la evaluación de neuroimagen en epilepsia. Para el post-procesado de las imágenes, el software FreeSurfer (versión 6.1) se ejecutó sobre las imágenes

MP-RAGE ponderadas en 3D-T1 para calcular los volúmenes cerebrales globales y regionales y el grosor cortical. Los datos de resonancia magnética se analizaron siguiendo los algoritmos establecidos en dicho software [160]. Brevemente, los voxels de imagen se clasificaron como sustancia blanca (SB) o algo diferente a la SB en función de la intensidad de la imagen y los índices de restricción del tejido de alrededor. Se eligieron planos de corte para separar los hemisferios. Luego se generó una superficie inicial para cada hemisferio colocando en mosaico el exterior de la masa de SB para cada hemisferio. Esta superficie inicial (superficie SB) se refinó posteriormente para seguir los gradientes de intensidad entre la SB y la sustancia gris (SG). A continuación, se apartó la superficie de SB para seguir los gradientes de intensidad entre la SG y el LCR para obtener la superficie pial. La distancia entre la SB y la superficie pial da el grosor de la corteza en cada ubicación. Se calcularon los valores medios del grosor cortical para los lóbulos frontal, temporal, occipital, parietal e insular derechos e izquierdos. Los volúmenes de SG subcortical (SGs) y los volúmenes globales de SG, SB y LCR también se calcularon como parte de la evaluación secuencial establecida. Los volúmenes de SB de cada lóbulo cerebral se calcularon como la suma de los volúmenes de SB específicos de la región para cada lóbulo (Figura 12). El grosor cortical parietal superior, parietal inferior, precuneal, cingulado posterior, supramarginal y poscentral y el volumen respectivo de la SB correspondiente a cada estructura se analizaron por separado como regiones de particular interés para evaluar las correlaciones con las funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas. En cada paciente, los volúmenes estimados se multiplicaron por 100 y se dividieron por el volumen intracraneal total estimado correspondiente para obtener las fracciones de volumen de SG, SGs, SB y LCR. Los

datos de imágenes de pacientes con ELT se compararon con datos de controles sanos voluntarios sin evidencia de patología neurológica previa provenientes de la base de datos de controles de la Sección de Neuroradiología del Hospital Universitario Vall d'Hebron.



**Figura 12.** Ejemplo de parcelación de FreeSurfer superpuesta en la imagen original de MP-RAGE. La imagen de la izquierda muestra la segmentación establecida de la sustancia gris cortical (hemisferio izquierdo) y segmentaciones de la sustancia blanca (hemisferio derecho). La imagen de la derecha muestra las segmentaciones correspondientes a la parcelación subcortical de la sustancia gris. L, hemisferio izquierdo; MP-RAGE, *Magnetization Prepared-Rapid Gradient Echo*; R, hemisferio derecho.

## 4.4 Análisis estadístico

Se obtuvieron y compararon estadísticos descriptivos y de frecuencia utilizando el paquete de software SPSS Statistics 22.0. Se utilizó la prueba t de muestras pareadas para evaluar las diferencias en las fracciones de volumen entre el hemisferio izquierdo y el derecho. El índice de asimetría (IA) se calculó como una razón porcentual; es decir, la diferencia en los valores de volumen entre el hemisferio izquierdo y derecho

sobre la suma de estos ( $AI = [izquierda-derecha] * 100 / [izquierda + derecha]$ ). Una IA positiva indica un volumen mayor en el hemisferio izquierdo, mientras que un índice negativo indica un volumen mayor en el hemisferio derecho. Los resultados de los pacientes se compararon con los de los controles sanos mediante la prueba de chi-cuadrado de Pearson para las variables categóricas y la prueba t para las variables continuas. Las correlaciones entre variables continuas se evaluaron con el coeficiente de correlación de Pearson. Se utilizaron modelos de regresión lineal ajustados por edad y sexo para comparar las características de los pacientes y el rendimiento cognitivo con las fracciones de volumen cerebral estimadas. Se utilizaron coeficientes B para calcular las diferencias de volumen relativo con respecto al grupo de referencia.

Se aplicó la corrección de Bonferroni para gestionar la comparación múltiple utilizando el método Dubey / Armitage-Parmar (D/AP) [161] teniendo en cuenta la fuerte correlación entre las variables de respuesta evaluadas en el estudio. Por lo tanto, para lograr una significación estadística a un nivel de 0,05, fue necesario obtener un valor de  $p < 0,0091$  al comparar los volúmenes cerebrales globales entre pacientes con ELT y controles sanos, y  $< 0,0027$  al comparar el volumen cerebral / grosor cortical con la evaluación cognitiva. Dada la naturaleza exploratoria del estudio, también se reportaron aquellos resultados con un valor de  $p < 0.05$  como hallazgos de potencial interés.



## **5. RESULTADOS**

---

## 5.1 Análisis descriptivo basal de la muestra estudiada

### 5.1.1 Datos clínicos y demográficos

Se seleccionaron inicialmente 38 pacientes de la base de datos de pacientes ambulatorios. Después de la reevaluación, cuatro pacientes fueron excluidos debido a un diagnóstico de ELT impreciso o una evaluación neuropsicológica incompleta debido a alguna dificultad sensorial. Finalmente se reclutaron 34 pacientes con ELT (edad media  $\pm$  DE 39,7  $\pm$  14,4 años; rango 19-68 años; 55,9% mujeres). Los datos de las imágenes de los pacientes se compararon con los datos de 30 controles sanos comparables por edad (edad media 40,5  $\pm$  16,8 años; rango 18-69) y sexo (51,6% mujeres). Los datos demográficos y clínicos de los pacientes se resumen en la Tabla 2.

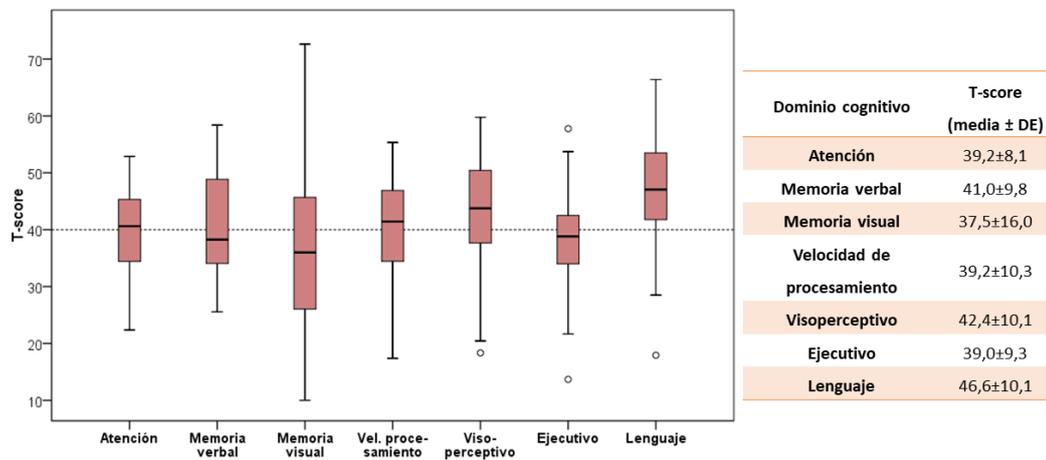
Variable	
<b>Edad, media <math>\pm</math> DE, años</b>	39,7 $\pm$ 14,4
<b>Sexo, % (n)</b>	Femenino 55,9 (19)
	Masculino 44,1 (15)
<b>Edad de debut de la epilepsia, media <math>\pm</math> DE, años</b>	24,8 $\pm$ 15,1
<b>Edad de debut por grupos de edad, % (n)</b>	Neonatal – lactancia 5,9 (2)
	Infancia 11,8 (4)
	Adolescencia 26,5 (9)
	Edad adulta $\leq$ 45 años 44,1 (15)
	Edad adulta $>$ 45 años 11,8 (4)
<b>Duración de la epilepsia, mediana (rango), años</b>	6 (0-53)
<b>Etiología, % (n)</b>	Desconocida 26,5 (9)
	Esclerosis de hipocampo 29,4 (10)
	Displasia cortical 11,8 (4)
	Vascular 8,8 (3)

	Post-traumática	2,9 (1)
	Tumoral	2,9 (1)
	Otra	17,6 (6)
<b>Lateralización, % (n)</b>	Izquierda	35,3 (12)
	Derecha	47,1 (16)
	Indefinida	8,8 (3)
	Bilateral	8,8 (3)
<b>Crisis focales con evolución a BTC, % (n)</b>		52,9 (18)
<b>Crisis con alteración de la consciencia, % (n)</b>		88,3 (30)
<b>Epilepsia fármaco-resistente, % (n)</b>		55,9 (19)
<b>Número of FAE, % (n)</b>	1	20,6 (7)
	2	29,4 (10)
	3	35,3 (12)
	4	14,7 (5)

**Tabla 2.** Características demográficas y clínicas de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal incluidos en el estudio. BTC, bilateral tónico-clónica; DE, desviación estándar; FAE, fármacos antiepilépticos.

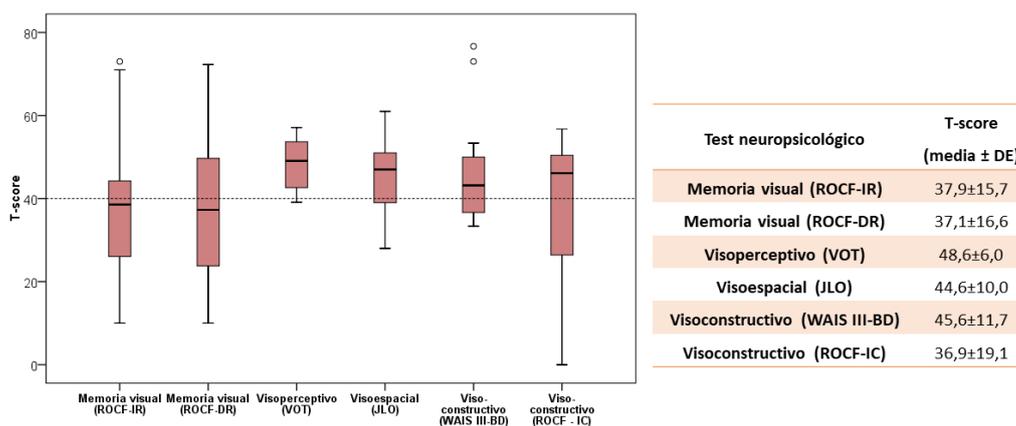
### 5.1.2 Rendimiento cognitivo basal de la muestra estudiada

En la evaluación neuropsicológica, los pacientes con ELT mostraron puntuaciones T medias <40 (rendimiento por debajo de lo normal) en atención, memoria visual, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas (Figura 13).



**Figura 13.** Rendimiento cognitivo en pacientes con ELT. Los diagramas de cajas ilustran la distribución de la puntuación T para cada función cognitiva (de izquierda a derecha: atención, memoria verbal, memoria visual, velocidad de procesamiento, funciones visoperceptivas, funciones ejecutivas y lenguaje) para todos los pacientes incluidos en la muestra. La línea de puntos indica un T-score de 40. En la parte derecha de la tabla se indican las puntuaciones T-score medias para cada dominio cognitivo. Las puntuaciones T medias de atención, memoria visual, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas fueron inferiores a 40. *DE: desviación estándar.*

En el procesamiento visual específico y las habilidades perceptivas, los pacientes con ELT tenían puntuaciones T bajas tanto en la memoria inmediata como en la retardada de la prueba ROCF (Figura 14).



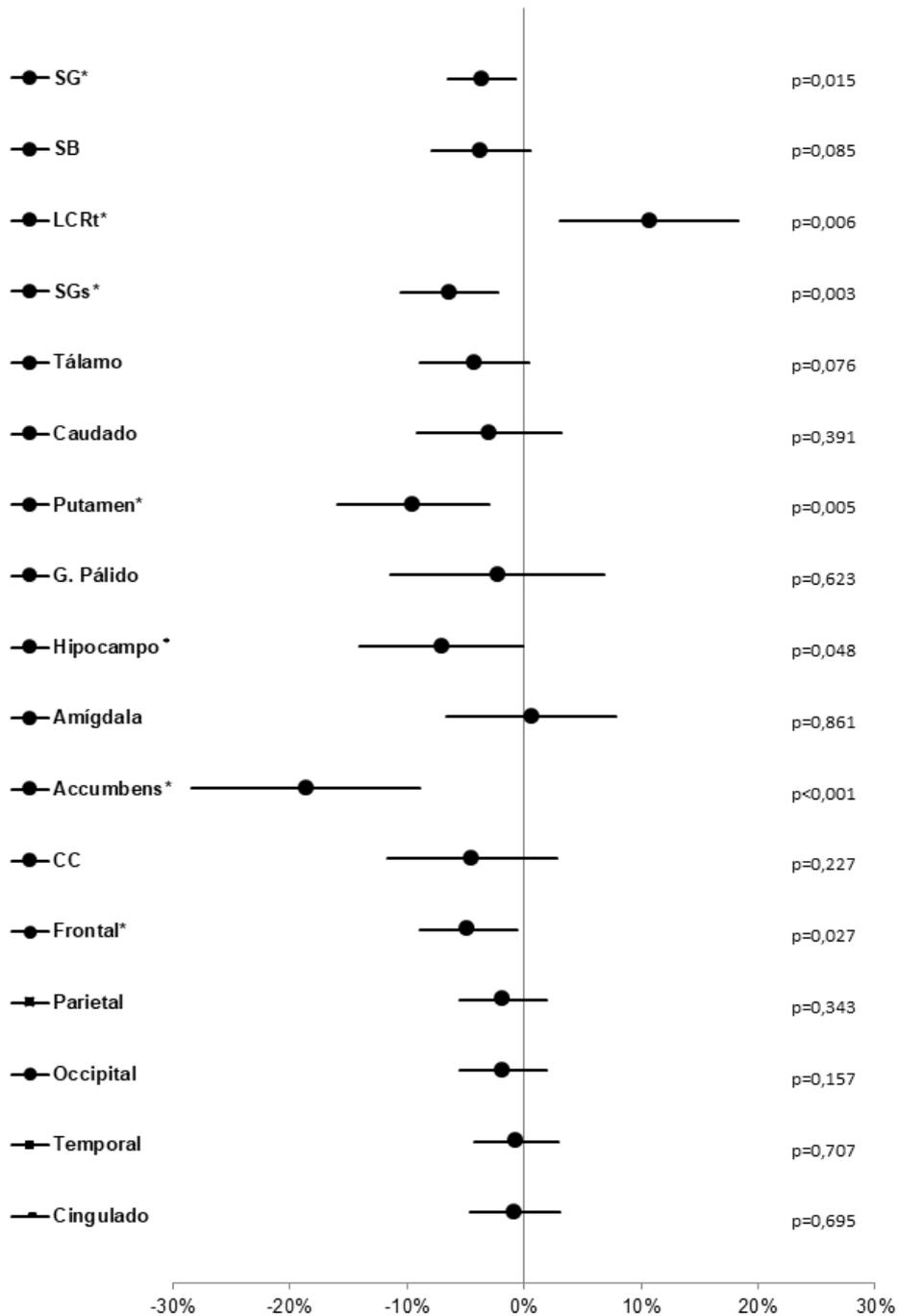
**Figura 14.** Rendimiento cognitivo para dominios visuales y perceptivos en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. Los diagramas de caja ilustran las puntuaciones T-score promedio para cada dominio cognitivo en todos los pacientes (de izquierda a derecha: memoria visual inmediata y diferida, visoperceptivo, visoespacial y visoconstructivo). La línea discontinua indica una puntuación T de 40.

Las puntuaciones T medias para la memoria visual medidas por las pruebas ROCF-IR y ROCF-DR fueron <40. Las puntuaciones T medias para las funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas fueron > 40. *JLO, Judgment of Line Orientation test; ROCF-DR, delayed recall of the Rey-Osterrieth Complex Figure; ROCF-IC, immediate copy of the Rey-Osterrieth Complex Figure; ROCF-IR, immediate recall of the Rey-Osterrieth Complex Figure; VOT, Hooper visual organization test; WAIS III-BD, block design subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale III.*

## **5.2 Cambios en volumetría cerebral y grosor cortical en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal respecto a controles sanos**

Los pacientes con ELT mostraron un mayor IA de grosor cortical entre los lóbulos frontal izquierdo (I) y derecho (D) (I>D,  $p = 0,001$ ), temporal (D>I,  $p = 0,005$ ) y occipital (D>I,  $p = 0,003$ ). Se encontraron asimetrías similares en los grosores corticales en los controles sanos, sin diferencias significativas observadas para el grosor cortical o el IA.

En comparación con los controles, los pacientes con ELT tenían un menor volumen de SG (-3,6%;  $p = 0,015$ ) y un mayor volumen de LCR (+ 10,7%;  $p = 0,006$ ). En cuanto a los volúmenes regionales, se encontraron disminuciones en el volumen de la SB del lóbulo frontal (-4,75%;  $p = 0,027$ ) y en la SGs (-6,4%;  $p = 0,003$ ), donde se vieron afectados varios núcleos subcorticales (Figura 15).



**Figura 15.** Comparación de volúmenes cerebrales globales y regionales entre pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y controles sanos. Las fracciones de volumen global (SG, SB y LCR) se muestran en la parte superior del gráfico. Las fracciones de volumen regional (SG y núcleos subcorticales específicos, seguidos de la SB lobar y específica de las regiones de interés) se muestran a continuación en la parte inferior del gráfico. Los volúmenes específicos de la SB se representan como volúmenes frontal, parietal, occipital, temporal y cingulado. Las diferencias relativas se muestran como intervalos

de confianza del 95% con respecto al volumen promedio de cada estructura en el grupo control. Los pacientes con ELT mostraron volúmenes inferiores en la SG global, SGs, putamen, hipocampo, accumbens y SB del lóbulo frontal, así como un mayor volumen total de LCR. \*Diferencias estadísticamente significativas. CC, cuerpo calloso; LCRt, líquido cefalorraquídeo total; SB, sustancia blanca; SG, sustancia gris; SGs, sustancia gris subcortical.

## **5.3 Correlación entre neuroimagen cuantitativa y rendimiento cognitivo global**

### **5.3.1 Correlación entre volúmenes cerebrales y grosores corticales globales y funciones cognitivas**

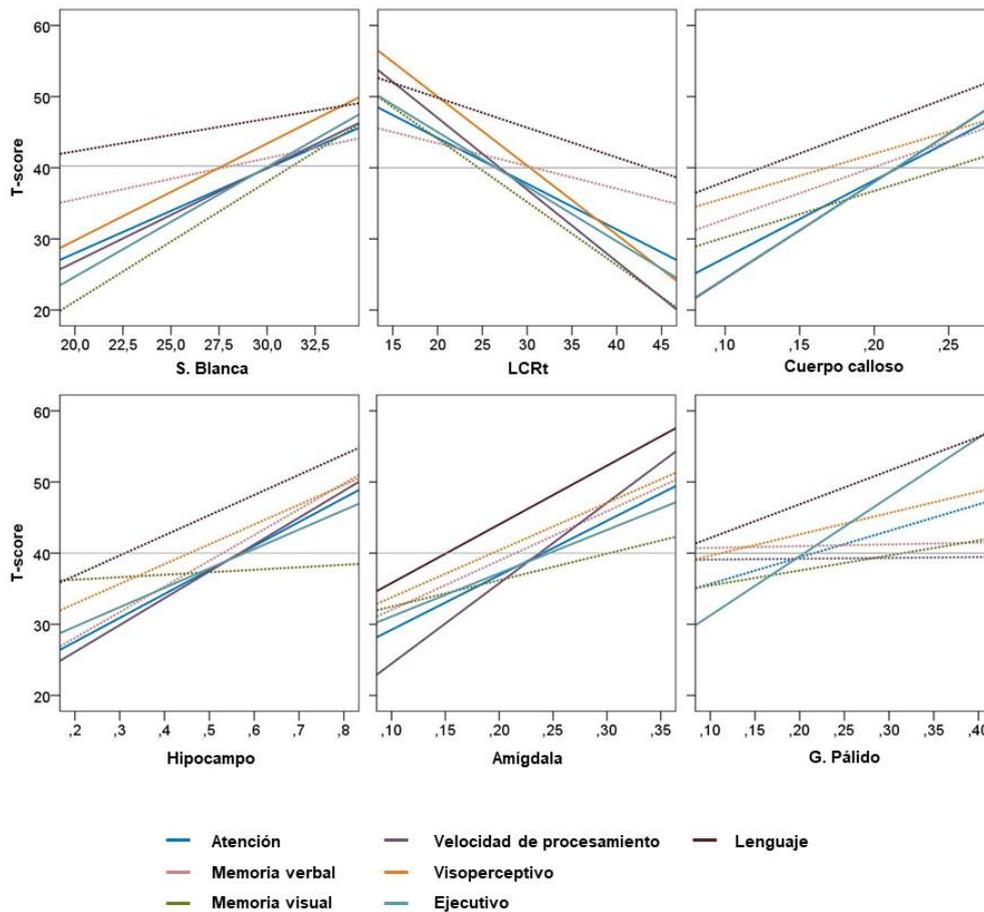
Se encontró una correlación entre la atención y el grosor cortical del lóbulo frontal derecho ( $r = -0,326$ ;  $p = 0,014$ ). No se encontraron correlaciones entre otras funciones cognitivas y el grosor cortical en las otras regiones exploradas.

Un menor volumen de SB se correlacionó con un peor desempeño en funciones atencionales ( $r = 0,470$ ;  $p = 0,005$ ), velocidad de procesamiento ( $r = 0,409$ ;  $p = 0,008$ ), habilidades visoperceptivas globales ( $r = 0,434$ ;  $p = 0,004$ ) y funciones ejecutivas ( $r = 0,534$ ;  $p = 0,002$ ) (Figura 16).

Se encontró una correlación inversa entre el volumen de LCR y la atención ( $r = -0,378$ ;  $p = 0,034$ ), la velocidad de procesamiento ( $r = -0,466$ ;  $p = 0,014$ ), las habilidades visoperceptivas globales ( $r = -0,453$ ;  $p = 0,013$ ) y las funciones ejecutivas ( $r = -0,388$ ;  $p = 0,012$ ) (Figura 16).

### **5.3.2 Correlación entre volúmenes cerebrales y grosores corticales regionales y funciones cognitivas**

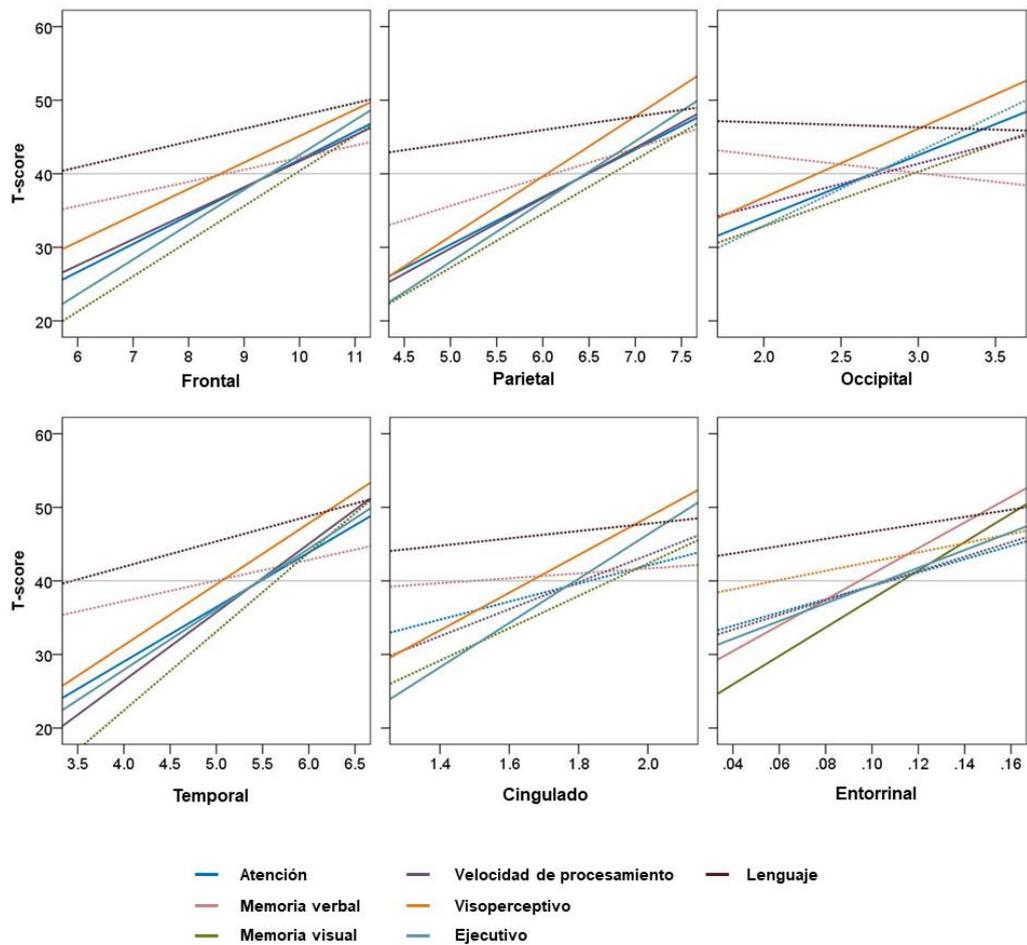
Un menor volumen de SGs se correlacionó con peores puntuaciones en las funciones ejecutivas ( $r = 0,303$ ;  $p = 0,019$ ). Fracciones de volumen más bajas dentro de las regiones específicas de la SGs también se correlacionaron con un peor desempeño para varias funciones cognitivas: atención ( $r = 0,431$ ;  $p = 0,014$ ), velocidad de procesamiento ( $r = 0,379$ ;  $p = 0,039$ ) y funciones ejecutivas ( $r = 0,305$ ;  $p = 0,037$ ) para el hipocampo y atención ( $r = 0,406$ ;  $p = 0,022$ ), velocidad de procesamiento ( $r = 0,472$ ;  $p = 0,010$ ) y funciones lingüísticas ( $r = 0,343$ ;  $p = 0,049$ ) para la amígdala. También se observaron correlaciones significativas entre las funciones ejecutivas y el volumen amigdalario izquierdo ( $r = 0,535$ ;  $p = 0,002$ ) y el volumen del globo pálido ( $r = 0,368$ ;  $p = 0,039$ ) (Figura 16).



**Figura 16.** Correlación entre volúmenes cerebrales y funciones cognitivas mediante modelos de regresión lineal ajustados por edad y sexo. Se muestran, de izquierda a derecha y de arriba abajo, los volúmenes de sustancia blanca global, LCRt, cuerpo caloso y estructuras de sustancia gris subcortical (hipocampo, amígdala y globo pálido). Los volúmenes cerebrales se muestran como el porcentaje con respecto al volumen medio de cada estructura en el grupo control (eje de abscisas), y las funciones cognitivas se muestran como puntuaciones T (eje de ordenadas). Las correlaciones significativas se muestran como líneas continuas y las no significativas como líneas discontinuas. Se encontraron correlaciones significativas entre los volúmenes globales (en particular los volúmenes de SB) y la atención, las habilidades visoperceptivas, las funciones ejecutivas y la velocidad de procesamiento. *LCRt*, volumen total de líquido cefalorraquídeo; *S. blanca*, volumen global de sustancia blanca.

En el caso de las fracciones de volumen de SB regional, un menor volumen del cuerpo caloso (CC) se correlacionó con un peor desempeño en funciones atencionales ( $r = 0,459$ ;  $p = 0,009$ ), velocidad de procesamiento ( $r = 0,450$ ;  $p = 0,015$ ) y funciones ejecutivas ( $r = 0,499$ ;  $p = 0,001$ ). Un menor volumen de SB frontal se correlacionó con puntuaciones más bajas en funciones atencionales ( $r = 0,471$ ;  $p = 0,005$ ) y ejecutivas ( $r = 0,513$ ;  $p = 0,004$ ), mientras que una fracción de volumen de SB parietal más baja

se correlacionó con puntuaciones más bajas en atención ( $r = 0,451$ ;  $p = 0,005$ ), habilidades visoperceptivas a nivel global ( $r = 0,465$ ;  $p = 0,002$ ) y funciones ejecutivas ( $r = 0,507$ ;  $p = 0,005$ ). El menor volumen de SB en el lóbulo temporal se correlacionó con un peor desempeño en funciones atencionales ( $r = 0,422$ ;  $p = 0,009$ ), habilidades visoperceptivas ( $r = 0,388$ ;  $p = 0,008$ ) y velocidad de procesamiento ( $r = 0,415$ ;  $p = 0,004$ ). No se encontraron correlaciones significativas entre las fracciones de volumen de SB occipital y el rendimiento cognitivo. En cuanto a regiones específicas de la SB, un menor volumen del cíngulo se correlacionó con un peor desempeño en las habilidades visoperceptivas ( $r = 0,400$ ;  $p = 0,007$ ) y funciones ejecutivas ( $r = 0,509$ ;  $p = 0,003$ ), mientras que un menor volumen de SB entorrinal se correlacionó con un peor rendimiento en la memoria verbal ( $r = 0,547$ ;  $p = 0,005$ ). No se encontraron correlaciones significativas entre los volúmenes cerebrales específicos y la memoria visual (Figura 17).

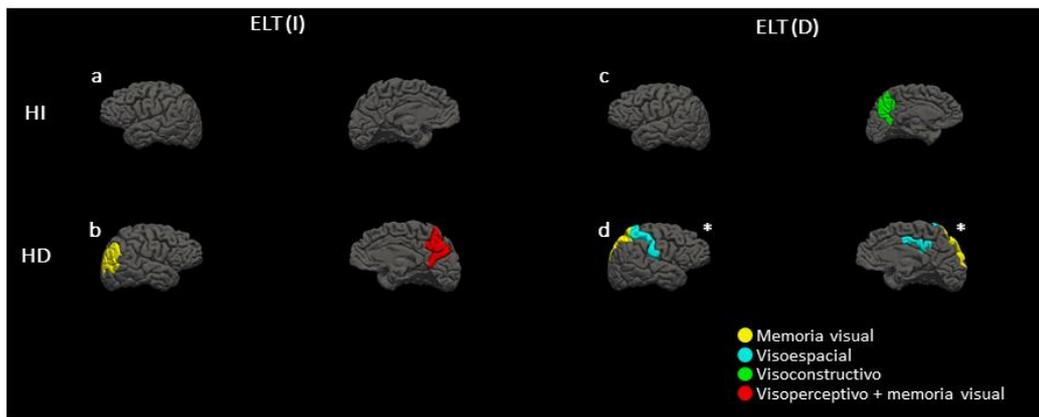


**Figura 17.** Correlación entre volúmenes de sustancia blanca regional y funciones cognitivas mediante modelos de regresión lineal ajustados por edad y sexo. Se muestran, de izquierda a derecha y de arriba abajo, los volúmenes de SB de los lóbulos frontal, parietal, occipital y temporal, y los volúmenes de SB del cíngulo y entorrinal. Los volúmenes cerebrales se muestran como el porcentaje con respecto al volumen medio de cada estructura en el grupo control (eje de abscisas), y las funciones cognitivas se muestran como puntuaciones T (eje de ordenadas). Las correlaciones significativas se muestran como líneas continuas y las no significativas como líneas discontinuas. Se encontraron correlaciones significativas entre los volúmenes de sustancia blanca regional y la atención, las habilidades visoperceptivas, las funciones ejecutivas y la velocidad de procesamiento. Los volúmenes de sustancia blanca a del cíngulo y la región entorrinal se correlacionaron con las habilidades visoperceptivas, las funciones ejecutivas y la memoria verbal, respectivamente.

## **5.4 Correlación entre volúmenes cerebrales y grosores corticales parietales y funciones visoperceptivas**

No se encontraron correlaciones significativas entre el grosor cortical y la memoria visual o el rendimiento en funciones visoperceptivas, visoespaciales o visoconstructivas en el grupo de pacientes con ELT. En un sub-análisis analizando estas correlaciones según la lateralización de la epilepsia (derecha o izquierda), se encontró una correlación inversa en pacientes con ELT de origen hemisférico derecho entre la memoria visual (ROCF-IR) y el grosor cortical parietal superior derecho ( $r = -0,463$ ,  $p = 0,044$ ), y entre las habilidades visoespaciales y el grosor cortical del giro cingulado posterior derecho ( $r = -0,522$ ,  $p = 0,037$ ) y el giro poscentral ( $r = -0,566$ ,  $p = 0,036$ ). Además, se encontró una correlación directa entre las habilidades visoconstructivas (ROCF-IC) y el grosor cortical precuneal izquierdo ( $r = 0,625$ ,  $p = 0,045$ ).

En los pacientes con ELT de origen hemisférico izquierdo, la memoria visual se correlacionó con el grosor cortical del precuneus derecho en las pruebas ROCF-IR ( $r = 0,689$ ,  $p = 0,010$ ) y ROCF-DR ( $r = 0,529$ ,  $p = 0,044$ ). Las puntuaciones de ROCF-IR también se correlacionaron con el grosor cortical parietal inferior derecho ( $r = 0,717$ ,  $p = 0,029$ ). Además, un peor rendimiento en las habilidades visoperceptivas se asoció con un adelgazamiento cortical precuneal derecho ( $r = 0,411$ ,  $p = 0,009$ ). No se encontraron correlaciones significativas entre las funciones visoperceptivas y el grosor cortical en el hemisferio izquierdo en estos pacientes (Figura 18).

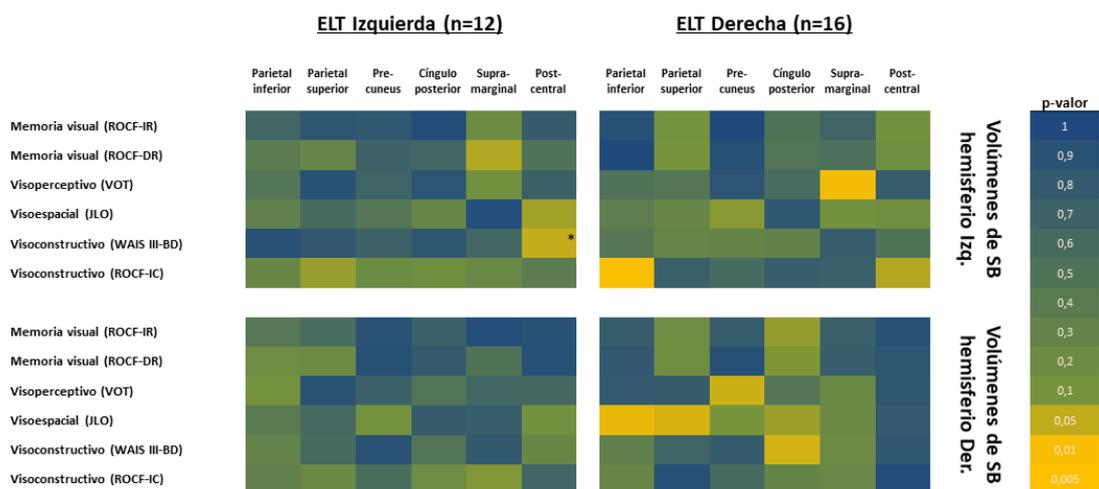


**Figura 18.** Representación de correlaciones entre el grosor cortical y el rendimiento en funciones visoperceptivas, visoespaciales, visoconstructivas y memoria visual en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. Los resultados en pacientes con epilepsia de origen hemisférico izquierdo (I) y derecho (D) se muestran en el lado izquierdo y derecho de la figura, respectivamente. El grosor cortical de las estructuras hemisféricas izquierdas (HI) y derechas (HD) se representa en las filas superior e inferior, respectivamente. \* Correlaciones inversas. (a, b) No se encontraron correlaciones entre los grosores corticales en el HI y el rendimiento cognitivo en estas funciones. Se muestran correlaciones entre el grosor cortical parietal inferior derecho y precuneus y la memoria visual y las habilidades visoperceptivas. (c) Correlación entre el grosor cortical del precuneus izquierdo y las habilidades visoconstructivas. (d) Correlaciones entre el grosor cortical de la circunvolución poscentral, giro cingulado y parietal superior derechos y habilidades visoespaciales y memoria visual. La figura muestra un mayor número de correlaciones entre las funciones visuales y perceptivas globalmente y el grosor cortical en las estructuras del RH, incluidas las correlaciones inversas en el grupo ELT (D). *ELT (D)* epilepsia del lóbulo temporal de origen hemisférico derecho; *ELT (I)*, epilepsia del lóbulo temporal de origen hemisférico izquierdo; *HD*, hemisferio derecho; *HI*, hemisferio izquierdo.

En cuanto a los volúmenes regionales de SB, se encontraron varias correlaciones en el grupo general de pacientes con ELT: un peor desempeño en las funciones visoespaciales se correlacionó con un menor volumen de SB parietal inferior ( $r = 0,491$ ;  $p = 0,002$ ) y parietal superior derecha ( $r = 0,449$ ;  $p = 0,009$ ), SB precuneal izquierda ( $r = 0,417$ ;  $p = 0,021$ ) y derecha ( $r = 0,470$ ;  $p = 0,003$ ), y SG poscentral izquierda ( $r = 0,343$ ;  $p = 0,030$ ). Además, un peor funcionamiento visoconstructivo se correlacionó con una disminución del volumen de la SB parietal inferior izquierda ( $r = 0,455$ ;  $p = 0,008$ ).

En los pacientes con ELT de origen hemisférico derecho, se encontró una correlación entre un peor rendimiento en funciones visoperceptivas y un menor volumen de SB en el precuneus derecho ( $r = 0,521$ ;  $p = 0,040$ ) y la región supramarginal izquierda ( $r = 0,725$ ;  $p = 0,013$ ). Un peor rendimiento en las habilidades visoconstructivas se correlacionó con una reducción de volumen de SB en el cíngulo posterior derecho (WAIS III-BD:  $r = 0,361$ ;  $p = 0,036$ ) y del parietal inferior izquierdo (ROCF-IC:  $r = 0,613$ ;  $p = 0,008$ ). Además, un peor desempeño en las habilidades visoespaciales se correlacionó con una reducción del volumen de SB parietal inferior ( $r = 0,624$ ;  $p = 0,022$ ) y superior ( $r = 0,606$ ;  $p = 0,033$ ) derecha.

En pacientes con ELT de origen hemisférico izquierdo, se encontró una correlación inversa entre el rendimiento en las habilidades visoconstructivas y el volumen de SB poscentral izquierda ( $r = -0,216$ ;  $p = 0,047$ ). No se encontraron correlaciones significativas entre el funcionamiento visoperceptivo y los volúmenes de WM en el hemisferio derecho en estos pacientes (Figura 19).



**Figura 19.** Representación de correlaciones entre los volúmenes regionales de sustancia blanca a nivel parietal y el funcionamiento visual y perceptivo en cada función específica en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. Las correlaciones en pacientes con epilepsia de origen hemisférico izquierdo (ELT

Izquierda) y derecho (ELT Derecha) se muestran en el lado izquierdo y derecho de la figura, respectivamente. El volumen de SB de las estructuras en el hemisferio izquierdo y derecho se representa en las filas superior e inferior, respectivamente. \*Correlaciones inversas. La figura muestra un mayor número de correlaciones entre el funcionamiento visoperceptivo globalmente y el volumen de SB en el grupo ELT Derecha, particularmente en habilidades visoespaciales, visoperceptivas y visoconstructivas. *JLO, Judgment of Line Orientation test; ROCF-DR, delayed recall of the Rey-Osterrieth Complex Figure; ROCF-IC, immediate copy of the Rey-Osterrieth Complex Figure; ROCF-IR, immediate recall of the Rey-Osterrieth Complex Figure; VOT, Hooper visual organization test; WAIS III-BD, block design subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale III.*

## **5.5 Influencia de las características de la epilepsia sobre los cambios en volumetría cerebral y rendimiento cognitivo**

### **5.5.1 Correlación entre las características de la epilepsia y los cambios en volumetría cerebral y grosos corticales**

Se observaron varias asociaciones al analizar los cambios en volumetría cerebral en relación con las características de la epilepsia. En comparación con la ELT de etiología desconocida, los pacientes con ELT de etiología estructural presentaron un menor volumen de SG global (-5,4% [-9,5%, -1,3%];  $p = 0,011$ ), así como con un menor volumen del hipocampo (-14,8% [-27,9%, -1,7%];  $p = 0,028$ ) y amígdala (-14,1% [-27,5%, -1,2%];  $p = 0,033$ ). Asimismo, la edad de debut más temprana se correlacionó con un menor volumen del globo pálido ( $r = 0,273$ ;  $p = 0,046$ ).

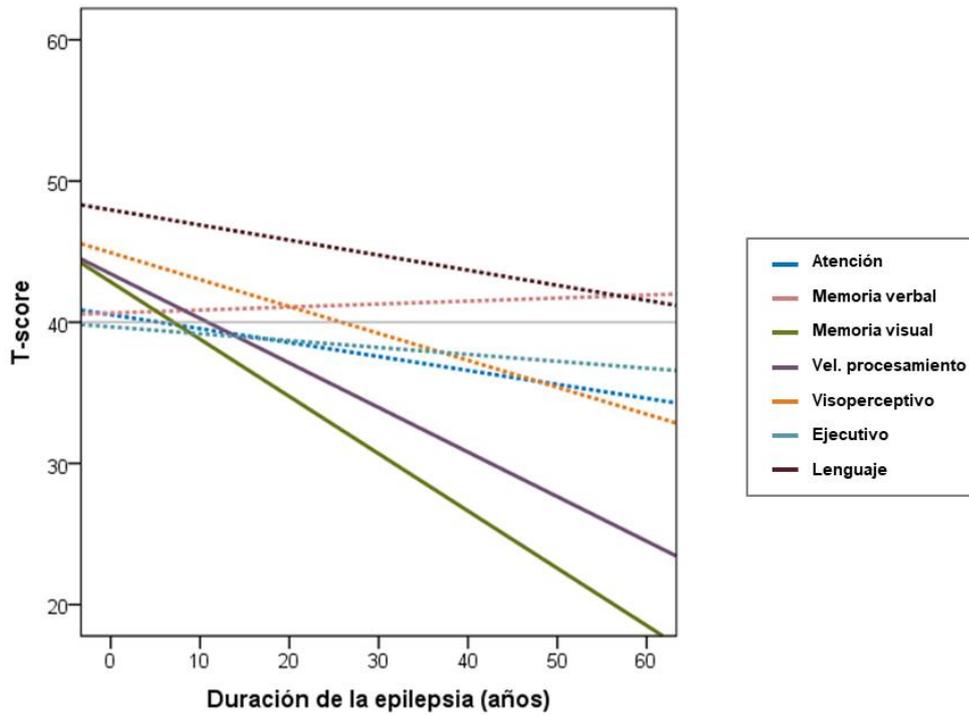
Dentro de los volúmenes regionales a nivel parietal, una mayor duración de la epilepsia se correlacionó con un menor volumen de SB supramarginal derecha ( $r = -0,330$ ;  $p = 0,031$ ). Los pacientes que presentaban crisis focales con evolución a bilaterales tónico-

clónicas mostraron una tendencia a tener un mayor volumen de SB a nivel precuneal izquierdo ( $0.61 \pm 0.07$  vs  $0.55 \pm 0.10$ ;  $p = 0.054$ ) y cíngulo posterior derecho ( $0.29 \pm 0.03$  vs  $0.27 \pm 0.03$ ;  $p = 0.079$ ).

No se encontraron correlaciones significativas adicionales entre los volúmenes cerebrales y grosores corticales en función de la fármaco-resistencia o la semiología de las crisis.

### **5.5.2 Correlación entre las características de la epilepsia y el rendimiento cognitivo**

En los pacientes con ELT, una edad de debut más temprana se correlacionó con un peor rendimiento en la memoria visual ( $r = 0,421$ ;  $p = 0,033$ ) y una menor velocidad de procesamiento ( $r = 0,269$ ;  $p = 0,042$ ). El peor rendimiento en las tareas de memoria visual y una velocidad de procesamiento enlentecida también se correlacionaron con una mayor duración de la epilepsia, mientras que un mayor número de FAE se correlacionó con un peor rendimiento en las funciones ejecutivas ( $r = 0,359$ ;  $p = 0,018$ ) (Figura 20).



**Figura 20.** Correlación entre la duración de la epilepsia y el rendimiento cognitivo mediante modelos de regresión lineal ajustados por edad y sexo. La duración de la enfermedad se muestra como años desde el inicio de la epilepsia (eje de abscisas) y las funciones cognitivas como puntuaciones T-score (eje de ordenadas). Se muestra una correlación entre la duración de la enfermedad y un peor desempeño en la memoria visual, así como un enlentecimiento en la velocidad de procesamiento.



## **6. DISCUSIÓN**

---

Los resultados de este estudio muestran cambios significativos en varias estructuras cerebrales que involucran tanto regiones de sustancia gris como regiones de sustancia blanca en pacientes con ELT. También muestran correlaciones entre estos cambios y un deterioro en funciones cognitivas multidominio, incluyendo las funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas. En particular, se ha encontrado que la atención, las funciones ejecutivas, las habilidades visoperceptivas globales y la velocidad de procesamiento se correlacionan con cambios difusos en el volumen de distintas estructuras cerebrales, más prominentes en las estructuras correspondientes a la SB. Por lo tanto, nuestros datos apoyan el concepto de que el daño cerebral difuso está presente en la ELT [162]. También aportan evidencia del deterioro de nuevas estructuras que pueden implicar una disfunción de redes neuronales que se vería reflejada a clínicamente como alteraciones en funciones cognitivas clásicamente entendidas como extratemporales [163].

Los pacientes incluidos en el estudio fueron evaluados meticulosamente por un equipo de epileptólogos y neuropsicólogos expertos utilizando pruebas cognitivas estandarizadas y comparados con controles sanos adecuadamente apareados por edad y sexo. La proporción de pacientes fármaco-resistentes en nuestra muestra fue ligeramente superior a la descrita en la bibliografía [7][164], estando la mayoría de los pacientes bajo tratamiento con dos o tres FAE. Este hecho se debe a que nuestra serie de pacientes fue extraída de la población de pacientes con epilepsia evaluados en un centro terciario de referencia para epilepsia. Hubo una amplia distribución en las puntuaciones de los distintos dominios cognitivos, lo que nos permitió establecer con mayor precisión las relaciones con los cambios en volumetría cerebral. Todos los pacientes fueron evaluados mediante un protocolo de RM estructural estandarizado de

alta calidad siguiendo las recomendaciones de la ILAE para la evaluación de pacientes con epilepsia [106], lo que facilita la reproducibilidad y la interpretación de los resultados.

Nuestros resultados apoyan los cambios de volumen previamente descritos en las estructuras de SG y SB y en el LCR en pacientes con ELT [111], que parecen ser independientes de la fármaco-resistencia. Aunque no se encontró una pérdida global en el volumen de la SB en los pacientes con ELT en comparación con los controles sanos, se encontraron correlaciones significativas entre la SB global y regional con los diversos dominios cognitivos. La disrupción en la integridad de la SB descrita en la literatura [121][165], y nuestros resultados apoyan la idea de que esta alteración de redes neuronales subyace a la disfunción cognitiva global observada en pacientes con ELT [166]. Aunque se ha descrito previamente una reducción progresiva del grosor cortical en pacientes con ELT [112], en nuestra muestra no hubo grandes diferencias significativas en el grosor cortical entre los pacientes con ELT y controles. Los patrones de adelgazamiento cortical parecen variar según el tipo de epilepsia y su lateralización [112] y, por lo tanto, pueden ser más difíciles de detectar en grupos de pacientes de menor tamaño muestral.

En cuanto a las estructuras de SGs, nuestros resultados son consistentes con la evidencia previa que muestra una atrofia del hipocampo en pacientes con ELT, incluso cuando la esclerosis del hipocampo no es detectable mediante un análisis visual de RM. También proporcionan más evidencia de la presencia de atrofia demostrable en regiones extratemporales, tales como el putamen, cuya atrofia ha sido descrita en epilepsias generalizadas, aunque no de manera constante en el caso de la ELT [167][168][169]. Asimismo, en la actualidad hay muy pocos estudios que hayan

descrito la pérdida de volumen del accumbens en pacientes con ELT [170]. Aunque algunos modelos animales han demostrado que existen cambios en la expresión de los receptores dopaminérgicos en el núcleo accumbens en la ELT [171], actualmente se desconoce su papel patofisiológico concreto en esta enfermedad. También en línea con la literatura previa [122][172], observamos una reducción en el volumen en la porción central del CC en comparación con los controles sanos. Aunque existe una fuerte asociación entre la atrofia del CC y la refractariedad, la gravedad y la duración de la epilepsia, explicada por el efecto citotóxico interhemisférico producido por la propagación de la actividad epiléptica a través de la SB, hasta la fecha no se había descrito una correlación entre la atrofia del CC y el deterioro específico de las funciones cognitivas en estos pacientes.

Actualmente se sabe que el deterioro cognitivo multidominio está asociado con una disminución de los volúmenes cerebrales y la conectividad neuronal [23]. En nuestra muestra, las asociaciones más claras fueron aquellas relacionadas con la atención, las funciones ejecutivas y la velocidad de procesamiento. En el presente estudio observamos que la pérdida de atención, las funciones ejecutivas y la velocidad de procesamiento se correlacionaban constantemente con los volúmenes globales de SB, CC, hipocampo y amígdala e inversamente con el volumen de LCR. Estos resultados corroboran la evidencia previa en la que se describe una pérdida de volumen en el córtex dorsal prefrontal, y una disrupción en la integridad del fascículo uncinado izquierdo y de la sustancia blanca frontal de manera difusa como biomarcadores de rendimiento en funciones ejecutivas en estos pacientes [138][139][140]. Nuestro estudio contribuye a confirmar la implicación de las alteraciones volumétricas en la

SB global y la SGs, particularmente en las estructuras correspondientes al sistema límbico en la ELT.

Las funciones atencionales también han sido previamente relacionadas con la conectividad en la sustancia blanca temporal en algunas publicaciones[141], aunque hasta la fecha los cambios en volumetría cerebral que reflejan estas alteraciones no han sido establecidos de manera consistente en la ELT. Estas funciones también se correlacionaron con una reducción del grosor cortical en las áreas frontales. Sin embargo, no se encontraron otras correlaciones entre los diferentes grosores corticales y el rendimiento en otras funciones cognitivas. En la línea de algunos estudios previos en otras modalidades cognitivas [126][173], estos hallazgos apoyan la idea de que ciertos déficits cognitivos pueden ser el resultado del deterioro en las vías de conexión entre diferentes regiones y no únicamente el reflejo de déficits puramente corticales.

Una contribución importante de nuestro estudio es la observación de una correlación entre las habilidades de percepción visual y la pérdida de volumen en el hipocampo y la SB tanto a nivel global como en sus volúmenes regionales de los diferentes lóbulos cerebrales. Estos hallazgos se confirmaron por la correlación inversa observada entre estas funciones y el volumen de LCR como marcador de atrofia generalizada en pacientes con ELT. Los hallazgos anteriores apoyan un deterioro de la memoria visual y funciones visoespaciales en los pacientes con ELT [25], pero actualmente se desconoce con exactitud la relación existente entre los volúmenes cerebrales y las habilidades de percepción visual en este tipo de epilepsia.

Al analizar las correlaciones existentes entre las habilidades de percepción visual y los volúmenes del lóbulo parietal, se encontró un mayor porcentaje de correlaciones entre

la pérdida de volumen de la SB parietal y un peor funcionamiento visoperceptivo en pacientes con ELT de origen hemisférico derecho. Específicamente, un empobrecimiento del funcionamiento visoespacial se correlacionó significativamente con una reducción del volumen de la SB parietal inferior derecha en todos los pacientes, y particularmente en el grupo de ELT de origen derecho. Por tanto, la integridad de la SB en esta región parecería estar implicada en las habilidades de percepción visual en este grupo de pacientes. Se sabe que las cortezas parietales superior e inferior están implicadas en las habilidades visoespaciales y visoperceptivas, y que éstas tienen un dominio del hemisferio derecho en la mayoría de los individuos [174], si bien hasta la fecha no se habían evaluado estas correlaciones específicas en pacientes con ELT.

Por otra parte, en nuestro estudio el volumen de la SB del cíngulo posterior derecho se correlacionó con las habilidades visoespaciales y visoconstructivas, cuya participación en varios dominios cognitivos dentro de las habilidades de percepción visual es conocida [175]. También encontramos que la región precuneal se correlaciona con las habilidades visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas, relación que ya ha sido descrita en las habilidades de la praxis constructiva y la disminución de la memoria verbal y no verbal en otras patologías de carácter neurodegenerativo [176], si bien estas correlaciones no se han descrito previamente en la ELT. Nuestros resultados apoyan la hipótesis de que el cíngulo y el precúneo están implicados en la red visoperceptual de estos pacientes. Además, estas correlaciones podrían representar una diversidad interindividual e incluso ciertos patrones de reorganización neuronal en las regiones parietales, lo que podría ser la base de los hallazgos contradictorios en relación con la afectación de estas funciones cognitivas en pacientes con ELT en

trabajos previos. En este sentido, se podría postular la hipótesis de que en algunos pacientes la red epileptógena se extiende a través de los tractos que conectan el sistema límbico con el lóbulo parietal, lo que conlleva a una reorganización neuronal a este nivel que se puede manifestar clínicamente en forma de dificultades visoespaciales y visoperceptivas, descritas en algunas series previas [24][25][56].

El rendimiento en funciones lingüísticas y la memoria no se correlacionó significativamente con los volúmenes globales de SG o SB. El lenguaje se ha relacionado previamente con una reorganización interhemisférica de las conexiones en las regiones frontotemporales [177]. Sin embargo, estos hallazgos se relacionan principalmente con el análisis cuantitativo de la RM multimodal que incluye medidas de difusividad, y si el grosor cortical es o no un biomarcador directo de la alteración del lenguaje en estos casos sigue siendo un tema de debate [178]. En nuestra muestra, la memoria verbal se correlacionó con el volumen entorrinal de SB, lo que corroboraría la existencia de una conectividad alterada en las estructuras del lóbulo temporal medial. Existe evidencia de que un peor rendimiento de la memoria se correlaciona con el volumen del hipocampo y la conectividad del lóbulo temporal, y se ha postulado que existe una mayor conectividad compensatoria en áreas no dominantes [126][128][179]. La mayoría de los estudios, sin embargo, han analizado pacientes con ELT no lesional o esclerosis hipocampal, y en su mayoría con una duración media de la epilepsia superior a 15 años. Nuestra muestra incluyó pacientes con menor duración de la enfermedad y una combinación de ELT lesional y no lesional, que posiblemente explique en gran medida las correlaciones más débiles encontradas en este ámbito. Sin embargo, la diversidad de nuestra muestra contribuye a describir un cierto patrón de afectación estructural y cognitiva en la ELT que parece desarrollarse en un corto

período de tiempo, y que tendría lugar independientemente de la etiología de la epilepsia.

En nuestra muestra, la edad de debut más temprana y la mayor duración de la epilepsia se correlacionaron con un peor rendimiento de la memoria visual y la velocidad de procesamiento, lo que respalda la hipótesis de que el deterioro cognitivo podría deberse a una agresión temprana que da como resultado un daño durante el desarrollo neurológico en lugar de un deterioro puramente progresivo como consecuencia de las crisis epilépticas [180]. Además, la edad de debut más temprana se asoció a un menor volumen del globo pálido, y la mayor duración de la epilepsia a un menor volumen supramarginal. Aunque estudios previos han descrito una atrofia bipalidal en pacientes con epilepsia [181][182], la relación de la atrofia en estas estructuras con la duración de la ELT no había descrito.

Por otra parte, aunque la evidencia previa sugiere que la epilepsia refractaria y la frecuencia de las descargas epileptiformes intercríticas se asocian con un mayor deterioro cognitivo en pacientes con ELT [183], la refractariedad no fue un factor de riesgo significativo de atrofia cerebral o deterioro cognitivo en nuestra muestra. El tamaño relativamente pequeño de nuestra serie, así como la elevada proporción de pacientes fármaco-resistentes incluidos, pueden explicar la ausencia de significativos.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. El de la muestra puede habernos impedido dilucidar ciertos hallazgos con mayor detalle, como los cambios en el grosor cortical y diferentes patrones dependiendo de la lateralización y la refractariedad de la epilepsia. Además, el alto porcentaje de pacientes con dos o más FAE podría haber introducido sesgos en términos de rendimiento cognitivo y, de hecho, la politerapia se

asoció con peores funciones ejecutivas. No obstante, nuestra muestra es representativa de una población de pacientes con ELT de la práctica clínica habitual con varias características comunes en las que el daño estructural y el deterioro cognitivo evolucionan en paralelo. Este paralelismo debería ser una consideración clave en las evaluaciones médicas y sobre el funcionamiento global de los pacientes con ELT.

En resumen, nuestros resultados apoyan el concepto de que existe una pérdida de volumen que de manera difusa afecta a diversas estructuras cerebrales en la ELT y se refleja en el correspondiente aumento en el volumen de LCR. La atrofia resultante se correlaciona con alteraciones en distintos dominios cognitivos, lo que reflejaría un daño neuronal y una reestructuración que tiene lugar de manera difusa en la ELT, y que condiciona una disfunción cognitiva multidominio en estos pacientes.



## **7. CONCLUSIONES**

---

1. En los pacientes con ELT existe una correlación entre el volumen de SB global y funciones atencionales, ejecutivas, visoperceptivas y la velocidad de procesamiento, y los volúmenes de SB regional de los lóbulos frontal, parietal y temporal se correlacionan individualmente con estas funciones cognitivas.
2. En comparación con individuos sanos, los pacientes con ELT presentan una reducción del volumen de SG global, hipocampo, putamen y accumbens, que se traduce a su vez en un mayor volumen de LCR.
3. En pacientes con ELT existen correlaciones entre la memoria visual y el volumen precuneal y el grosor cortical parietal inferior; entre el rendimiento visoperceptivo y volúmenes de SB precuneal y supramarginal; entre las habilidades visoespaciales y volúmenes de SB precuneal, poscentral y parietal inferior y superior; y entre las habilidades visoconstructivas y el volumen de SB parietal inferior.
4. Una edad más temprana de debut de la epilepsia y una mayor duración de la enfermedad se asocian a un menor volumen del globo pálido y supramarginal derecho respectivamente, así como a una menor velocidad de procesamiento y un peor rendimiento en la memoria verbal.

## **8. LÍNEAS DE FUTURO**

---

La ELT es uno de los tipos más frecuentes de epilepsia, afectando a pacientes de todas las edades, y se acompaña de un deterioro cognitivo multidominio que afecta negativamente a la calidad de vida de los pacientes y que progresa de forma paralela con la enfermedad. Además, en estos pacientes existe una atrofia cerebral difusa que acompaña a la epileptogénesis. Los resultados de nuestro estudio arrojan evidencia acerca de la correlación existente entre la pérdida de volumen cerebral objetivable mediante técnicas de neuroimagen cuantitativa y el rendimiento cognitivo, que no están circunscritas al lóbulo temporal y a la memoria exclusivamente, sino que afectan de manera difusa a múltiples estructuras cerebrales, condicionando un empobrecimiento cognitivo global en estos pacientes.

Teniendo en cuenta que actualmente el tratamiento de la epilepsia está focalizado casi exclusivamente en el control de las crisis epilépticas, este deterioro cognitivo supone un importante impacto en la calidad de vida de los pacientes, para el cual no se dispone de un tratamiento específico. En la actualidad existe una falta de evidencia en cuanto a los mecanismos etiopatogénicos que subyacen al deterioro cognitivo que progresa de forma paralela a la atrofia cerebral y a la epileptogénesis. Así como en otras enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson, se conocen los hallazgos histopatológicos más importantes que dan lugar a la neurodegeneración, en la ELT no se sabe con exactitud cuáles son los mecanismos moleculares, funcionales y estructurales que dan lugar a esta atrofia y deterioro cognitivo progresivos. Se desconoce también si estos procesos responden a un proceso fisiopatológico común a la epileptogénesis, o si por el contrario son la manifestación clínica de un daño cerebral previo que da lugar a este síndrome epiléptico tan característico.

En este sentido, algunos estudios realizados en muestras histológicas de resecciones del lóbulo temporal en pacientes sometidos a cirugía de la epilepsia apuntan a que se produce una expresión patológica del precursor de la proteína  $\beta$ -amiloide y de la proteína tau hiperfosforilada (P-tau) [184]. Estos acúmulos, que en la actualidad son biomarcadores validados en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer, parecen estar correlacionados con el deterioro cognitivo existente en los pacientes con ELT [185][186]. Todo ello, asociado a la evidencia existente en la actualidad acerca de la estrecha relación bidireccional entre la enfermedad de Alzheimer y la epilepsia [187], sugieren que probablemente existan mecanismos comunes entre ambas entidades. La utilidad de la determinación de estas u otras proteínas como biomarcadores de deterioro cognitivo y neurodegeneración en pacientes con ELT representa una importante línea de investigación en el ámbito de la epilepsia de adultos y en el que la Unidad de Epilepsia del Hospital Vall d'Hebron se encuentra involucrada de manera activa. El disponer de este tipo de biomarcadores permitiría la identificación de manera precoz de aquellos pacientes en riesgo de presentar dicho deterioro asociado a la ELT, pudiendo adoptar estrategias de abordaje tempranas, como por ejemplo la estimulación y rehabilitación cognitiva precoz. Además, en la actualidad existen múltiples líneas de investigación enfocadas a identificar los procesos fisiopatológicos relacionados con el desarrollo de epilepsia, así como la identificación de dianas moleculares útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer. Es por este motivo que el estudio de estos mecanismos histopatológicos y moleculares contribuiría a identificar procesos subyacentes que permitan desarrollar nuevas dianas terapéuticas para esta enfermedad, dirigidas no sólo al control de las crisis epilépticas sino también al manejo de los problemas cognitivos que acompañan a esta enfermedad,

una cuestión para la que no disponemos de respuestas clínicas en la actualidad y que supone una limitación importante en los pacientes.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

---

- [1] Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470–2. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x.
- [2] Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475–82. DOI: 10.1111/epi.12550.
- [3] Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010;51:676–85. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x.
- [4] Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58:512–21. DOI: 10.1111/epi.13709.
- [5] Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures: From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981;22:489–501. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1981.tb06159.x.
- [6] Zijlmans M, Zweiphenning W, van Klink N. Changing concepts in presurgical

- assessment for epilepsy surgery. *Nat Rev Neurol* 2019;15:594–606. DOI: 10.1038/s41582-019-0224-y.
- [7] Téllez-Zenteno JF, Hernández-Ronquillo L. A Review of the Epidemiology of Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy Res Treat* 2012;2012:1–5. DOI: 10.1155/2012/630853.
- [8] Pohlen MS, Jin J, Tobias RS, Maheshwari A. Pharmacoresistance with newer anti-epileptic drugs in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res* 2017;137:56–60. DOI: 10.1016/j.eplesyres.2017.09.012.
- [9] Tassi L, Meroni A, Deleo F, Villani F, Mai R, Russo G Lo, et al. Temporal lobe epilepsy: Neuropathological and clinical correlations in 243 surgically treated patients. *Epileptic Disord* 2009. DOI: 10.1684/epd.2009.0279.
- [10] Al Sufiani F, Ang LC. Neuropathology of Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy Res Treat* 2012. DOI: 10.1155/2012/624519.
- [11] Williams D. Temporal Lobe Epilepsy. *Br Med J* 1966;1:1439–42. DOI: 10.1136/bmj.1.5501.1439.
- [12] Engel J. Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.*, vol. 26, 1996, p. 141–50. DOI: 10.1016/S0920-1211(96)00043-5.
- [13] Bonilha L, Kobayashi E, Rorden C, Cendes F, Li LM. Medial temporal lobe atrophy in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1627–30. DOI: 10.1136/jnnp.74.12.1627.

- [14] Blumcke I, Spreafico R, Haaker G, Coras R, Kobow K, Bien CG, et al. Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery. *N Engl J Med* 2017;377:1648–56. DOI: 10.1056/nejmoa1703784.
- [15] Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Bartolomei F, Bernasconi A, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: A Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia* 2013;54:1315–29. DOI: 10.1111/epi.12220.
- [16] Sutula T, Cascino G, Cavazos J, Parada I, Ramirez L. Mossy fiber synaptic reorganization in the epileptic human temporal lobe. *Ann Neurol* 1989;26:321–30. DOI: 10.1002/ana.410260303.
- [17] Becker AJ, Chen J, Zien A, Sochivko D, Normann S, Schramm J, et al. Correlated stage- and subfield-associated hippocampal gene expression patterns in experimental and human temporal lobe epilepsy. *Eur J Neurosci* 2003;18:2792–802. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2003.02993.x.
- [18] Berg AT. The natural history of mesial temporal lobe epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2008. DOI: 10.1097/WCO.0b013e3282f36ccd.
- [19] Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol* 2004. DOI: 10.1016/S1474-4422(04)00906-8.
- [20] Oyegbile TO, Dow C, Jones J, Bell B, Rutecki P, Sheth R, et al. The nature and course of neuropsychological morbidity in chronic temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2004;62:1736–42. DOI: 10.1212/01.WNL.0000125186.04867.34.
- [21] Helmstaedter C, Kockelmann E. Cognitive outcomes in patients with chronic

- temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:96–8. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00702.x.
- [22] Hermann BP, Seidenberg M, Dow C, Jones J, Rutecki P, Bhattacharya A, et al. Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2006;60:80–7. DOI: 10.1002/ana.20872.
- [23] Allone C, Lo Buono V, Corallo F, Pisani LR, Pollicino P, Bramanti P, et al. Neuroimaging and cognitive functions in temporal lobe epilepsy: A review of the literature. *J Neurol Sci* 2017;381:7–15. DOI: 10.1016/j.jns.2017.08.007.
- [24] Grant AC, Henry TR, Fernandez R, Hill MA, Sathian K. Somatosensory processing is impaired in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:534–9. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2005.54604.x.
- [25] Tallarita GM, Parente A, Giovagnoli AR. The visuospatial pattern of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2019;101. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.106582.
- [26] Chauvière L, Rafrafi N, Thinus-Blanc C, Bartolomei F, Esclapez M, Bernard C. Early deficits in spatial memory and theta rhythm in experimental temporal lobe epilepsy. *J Neurosci* 2009;29:5402–10. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4699-08.2009.
- [27] Bjørke AB, Østby Y, Grahl SG, Larsson PG, Olsen KB, Johansen Nævra MC, et al. Cognition in adult patients with newly diagnosed non-lesional temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2021;116. DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.107771.
- [28] Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: Current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol* 2016;15:106–15. DOI:

10.1016/S1474-4422(15)00225-2.

- [29] Berg AT, Langfitt JT, Testa FM, Levy SR, DiMario F, Westerveld M, et al. Global cognitive function in children with epilepsy: A community-based study. *Epilepsia* 2008;49:608–14. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01461.x.
- [30] SCOVILLE WB, MILNER B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957;20:11–21. DOI: 10.1136/jnnp.20.1.11.
- [31] Corkin S. What's new with the amnesic patient H.M.? *Nat Rev Neurosci* 2002;3:153–60. DOI: 10.1038/nrn726.
- [32] Steinvorth S, Levine B, Corkin S. Medial temporal lobe structures are needed to re-experience remote autobiographical memories: Evidence from H.M. and W.R. *Neuropsychologia* 2005;43:479–96. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2005.01.001.
- [33] Morton J. Memory disorders in psychiatric practice. G.E. Berrios and J.R. Hodges (eds). Cambridge University Press, Cambridge, 2000. No. of pages 520. Price £39.95 (Paperback). *Appl Cogn Psychol* 2002;16:236–7. DOI: 10.1002/acp.780.
- [34] Baddeley AD. The Psychology of memory. En: *The Essential Handbook of Memory Disorders for Clinicians*. Baddeley AD et al, editores. Chichester: John Wiley & sons, Ltd; 2004. p. 1 – 7.
- [35] Tulving E. Episodic Memory: From Mind to Brain. *Annu Rev Psychol* 2002;53:1–25. DOI: 10.1146/annurev.psych.53.100901.135114.

- [36] Baddeley AD, Hitch GJ, Allen RJ. From short-term store to multicomponent working memory: The role of the modal model. *Mem Cognit*. 2019;47:575-88. DOI: 10.3758/s13421-018-0878-5.
- [37] Strauss E, Sherman E, Spreen O. Memory. En: *A compendium of neuropsychological tests : administration, norms, and commentary*. Oxford: Oxford University Press; 2006. p. 678 – 686.
- [38] Moscovitch M, Rosenbaum RS, Gilboa A, Addis DR, Westmacott R, Grady C, et al. Functional neuroanatomy of remote episodic, semantic and spatial memory: A unified account based on multiple trace theory. *J Anat* 2005;207:35–66. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2005.00421.x.
- [39] Camina E, Güell F. The neuroanatomical, neurophysiological and psychological basis of memory: Current models and their origins. *Front Pharmacol* 2017;8:438. DOI: 10.3389/fphar.2017.00438.
- [40] Dickerson BC, Eichenbaum H. The episodic memory system: Neurocircuitry and disorders. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:86–104. DOI: 10.1038/npp.2009.126.
- [41] Aguirre GK, Detre JA, Alsop DC, D’Esposito M. The Parahippocampus Subserves Topographical Learning in Man. *Cereb Cortex* 1996;6:823–9. DOI: 10.1093/cercor/6.6.823.
- [42] Binder JR, Desai RH. The neurobiology of semantic memory. *Trends Cogn Sci* 2011;15:527–36. DOI: 10.1016/j.tics.2011.10.001.
- [43] Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits:

- neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990;13:266–71. DOI: 10.1016/0166-2236(90)90107-L.
- [44] Butler CR, Zeman AZ. Recent insights into the impairment of memory in epilepsy: Transient epileptic amnesia, accelerated long-term forgetting and remote memory impairment. *Brain* 2008;131:2243–63. DOI: 10.1093/brain/awn127.
- [45] Butler CR, Graham KS, Hodges JR, Kapur N, Wardlaw JM, Zeman AZJ. The syndrome of transient epileptic amnesia. *Ann Neurol* 2007;61:587–98. DOI: 10.1002/ana.21111.
- [46] Milton F, Butler CR, Benattayallah A, Zeman AZJ. The neural basis of autobiographical memory deficits in transient epileptic amnesia. *Neuropsychologia* 2012. DOI: j.neuropsychologia.2012.09.027.
- [47] Zeman A, Butler C, Muhlert N, Milton F. Novel forms of forgetting in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;26:335–42. DOI: 10.1016/j.yebeh.2012.09.030.
- [48] Visser M, Forn C, Gómez-Ibáñez A, Rosell-Negre P, Villanueva V, Ávila C. Accelerated long-term forgetting in resected and seizure-free temporal lobe epilepsy patients. *Cortex* 2019;110:80–91. DOI: 10.1016/j.cortex.2018.02.017.
- [49] Polat B, Yılmaz NH, Mantar N, Cadirci F, Sitrava S, Ozmansur EN, et al. Accelerated long-term forgetting after amygdalohippocampectomy in temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurosci* 2020;72:43–9. DOI: 10.1016/j.jocn.2020.01.038.
- [50] Addis DR, Moscovitch M, McAndrews MP. Consequences of hippocampal

- damage across the autobiographical memory network in left temporal lobe epilepsy. *Brain* 2007;130:2327–42. DOI: 10.1093/brain/awm166.
- [51] Muriel Deutsch Lezak, Diane B. Howieson, Erin D. Bigler, Daniel Tranel. Receptive functions. En: *Neuropsychological Assessment*. 5th ed. New York: Oxford University Press; 2015. p 56 – 58.
- [52] Rapp B. Object Recognition. En: *Handbook of Cognitive Neuropsychology*. New York, Psychology Press; 2015. p. 45 – 55.
- [53] Farivar R. Dorsal-ventral integration in object recognition. *Brain Res Rev* 2009;61:144–53. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2009.05.006.
- [54] Mervis CB, Robinson BF, Pani JR. Visuospatial construction. *Am J Hum Genet* 1999;65:1222–9. DOI: 10.1086/302633.
- [55] Biesbroek JM, van Zandvoort MJE, Kuijf HJ, Weaver NA, Kappelle LJ, Vos PC, et al. The anatomy of visuospatial construction revealed by lesion-symptom mapping. *Neuropsychologia* 2014;62:68–76. DOI: j.neuropsychologia.2014.07.013.
- [56] Grant AC, Donnelly KM, Chubb C, Barr WB, Kuzniecky R, Devinsky O. Temporal lobe epilepsy does not impair visual perception. *Epilepsia* 2008;49:710–3. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01483.x.
- [57] Hickok G. The Functional Neuroanatomy of Language. *Phys Life Rev* 2009;6:121–43. DOI: 10.1016/j.plrev.2009.06.001.
- [58] Geschwind N. Aphasia. *N Engl J Med* 1971;284:654–6. DOI:

10.1056/NEJM197103252841206.

- [59] Dick AS, Tremblay P. Beyond the arcuate fasciculus: Consensus and controversy in the connectional anatomy of language. *Brain* 2012;135:3529–50. DOI: 10.1093/brain/aws222.
- [60] Catani M, Jones DK, ffytche DH. Perisylvian language networks of the human brain. *Ann Neurol* 2005;57:8–16. DOI: 10.1002/ana.20319.
- [61] Glasser MF, Rilling JK. DTI Tractography of the Human Brain's Language Pathways. *Cereb Cortex* 2008;18:2471–82. DOI: 10.1093/cercor/bhn011.
- [62] Galantucci S, Tartaglia MC, Wilson SM, Henry ML, Filippi M, Agosta F, et al. White matter damage in primary progressive aphasia: a diffusion tensor tractography study. *Brain* 2011;134:3011–29. DOI: 10.1093/brain/awr099.
- [63] Munoz M, Mishkin M, Saunders RC. Resection of the Medial Temporal Lobe Disconnects the Rostral Superior Temporal Gyrus from Some of its Projection Targets in the Frontal Lobe and Thalamus. *Cereb Cortex* 2009;19:2114–30. DOI: 10.1093/cercor/bhn236.
- [64] Saura D, Kreher BW, Schnell S, Kümmerer D, Kellmeyer P, Vryba MS, et al. Ventral and dorsal pathways for language. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:18035–40. DOI: 10.1073/pnas.0805234105.
- [65] Wong FCK, Chandrasekaran B, Garibaldi K, Wong PCM. White matter anisotropy in the ventral language pathway predicts sound-to-word learning success. *J Neurosci* 2011;31:8780–5. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0999-11.2011.

- [66] Bartha L, Benke T, Bauer G, Bartha L. Interictal language functions in temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:808–14. DOI: 10.1136/jnnp.2004.045385.
- [67] Jaimes-Bautista AG, Rodríguez-Camacho M, Martínez-Juárez IE, Rodríguez-Agudelo Y. Semantic Processing Impairment in Patients with Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy Res Treat* 2015;2015:1–8. DOI: 10.1155/2015/746745.
- [68] Metternich B, Buschmann F, Wagner K, Schulze-Bonhage A, Kriston L. Verbal fluency in focal epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychol Rev* 2014;24:200–18. DOI: 10.1007/s11065-014-9255-8.
- [69] Brázdil M, Chlebus P, Mikl M, Pažourková M, Krupa P, Rektor I. Reorganization of language-related neuronal networks in patients with left temporal lobe epilepsy - An fMRI study. *Eur J Neurol* 2005;12:268–75. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2004.01127.x.
- [70] Hammers A, Koepp MJ, Labbé C, Brooks DJ, Thom M, Cunningham VJ, et al. Neocortical abnormalities of [11C]-flumazenil PET in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2001;56:897–906. DOI: 10.1212/WNL.56.7.897.
- [71] Gioia GA, Isquith PK, Guy SC, Kenworthy L. Test Review: Behavior Rating Inventory of Executive Function. *Child Neuropsychology* 2000;3:235-238. DOI: 10.1076/chin.6.3.235.3152.
- [72] Diamond A. Executive Functions. *Annu Rev Psychol* 2013;64:135–68. DOI: 10.1146/annurev-psych-113011-143750.
- [73] Hanna-Pladdy B. Dysexecutive syndromes in neurologic disease. *J Neurol Phys*

Ther 2007;31:119–27. DOI: 10.1097/NPT.0b013e31814a63c2.

- [74] Stretton J, Thompson PJ. Frontal lobe function in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2012;98:1–13. DOI: j.epilepsyres.2011.10.009.
- [75] Agah E, Asgari-Rad N, Ahmadi M, Tafakhori A, Aghamollaii V. Evaluating executive function in patients with temporal lobe epilepsy using the frontal assessment battery. *Epilepsy Res* 2017;133:22–7. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2017.03.011.
- [76] Galioto R, Tremont G, Blum AS, LaFrance WC, Crook CL, Davis JD. Depressive symptoms contribute to executive deficits in temporal lobe epilepsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2017;29:135–41. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.16040064.
- [77] Witt JA, Helmstaedter C. Monitoring the cognitive effects of antiepileptic pharmacotherapy - approaching the individual patient. *Epilepsy Behav* 2013;26:450–6. DOI: 10.1016/j.yebeh.2012.09.015.
- [78] Kinsbourne M. *Neuropsychology of Attention*. Neuropsychology, Elsevier Inc.; 1994, p. 105–23. DOI: 10.1016/B978-0-08-092668-1.50011-9.
- [79] Allport A. Visual attention. En: *Foundations of cognitive science*. Cambridge, MA: MIT Press; 1989. p. 631-682.
- [80] Cohen RA. Intention, Response Selection, and Executive-Attention. *Neuropsychol. Atten.*, Springer US; 2014, p. 69–87. DOI: 10.1007/978-0-387-72639-7\_5.

- [81] Knudsen EI. Fundamental components of attention. *Annu Rev Neurosci* 2007;30:57–78. DOI: 10.1146/annurev.neuro.30.051606.094256.
- [82] Kam JWY, Helfrich RF, Solbakk AK, Endestad T, Larsson PG, Lin JJ, et al. Top-Down Attentional Modulation in Human Frontal Cortex: Differential Engagement during External and Internal Attention. *Cereb Cortex* 2021;31:873–83. DOI: 10.1093/cercor/bhaa262.
- [83] Hermann B, Jones J, Dabbs K, Allen CA, Sheth R, Fine J, et al. The frequency, complications and aetiology of ADHD in new onset paediatric epilepsy. *Brain* 2007;130:3135–48. DOI: 10.1093/brain/awm227.
- [84] Vidaurre J, Twanow JDE. Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Associated Cognitive Dysfunction in Pediatric Epilepsy. *Semin Pediatr Neurol* 2017;24:282–91. DOI: 10.1016/j.spen.2017.10.009.
- [85] Brissart H, Forthoffer N, Maillard L. Attention disorders in adults with epilepsy. Determinants and therapeutic strategies. *Rev Neurol (Paris)* 2019;175:135–40. DOI: 10.1016/j.neurol.2019.01.394.
- [86] Kail R, Salthouse TA. Processing speed as a mental capacity. *Acta Psychol (Amst)* 1994;86:199–225. DOI: 10.1016/0001-6918(94)90003-5.
- [87] Cohen RA, Marsiske MM, Smith GE. Neuropsychology of aging. *Handb. Clin. Neurol.*, vol. 167, Elsevier B.V.; 2019, p. 149–80. DOI: 10.1016/B978-0-12-804766-8.00010-8.
- [88] Penke L, Maniega SM, Murray C, Gow AJ, Valdés Hernández MC, Clayden JD, et al. A general factor of brain white matter integrity predicts information

- processing speed in healthy older people. *J Neurosci* 2010;30:7569–74. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1553-10.2010.
- [89] Vernooij MW, Ikram MA, Vrooman HA, Wielopolski PA, Krestin GP, Hofman A, et al. White Matter microstructural integrity and cognitive function in a general elderly population. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:545–53. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.5.
- [90] Magistro D, Takeuchi H, Nejad KK, Taki Y, Sekiguchi A, Nouchi R, et al. The relationship between processing speed and regional white matter volume in healthy young people. *PLoS One* 2015;10. DOI: 10.1371/journal.pone.0136386.
- [91] Turken AU, Whitfield-Gabrieli S, Bammer R, Baldo J V., Dronkers NF, Gabrieli JDE. Cognitive processing speed and the structure of white matter pathways: Convergent evidence from normal variation and lesion studies. *Neuroimage* 2008;42:1032–44. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.03.057.
- [92] Colom R, Jung RE, Haier RJ. Distributed brain sites for the g-factor of intelligence. *Neuroimage* 2006;31:1359–65. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.006.
- [93] Eckert MA, Keren NI, Roberts DR, Calhoun VD, Harris KC. Age-related changes in processing speed: Unique contributions of cerebellar and prefrontal cortex. *Front Hum Neurosci* 2010;4. DOI: 10.3389/neuro.09.010.2010.
- [94] Moore DM, D’Mello AM, McGrath LM, Stoodley CJ. The developmental relationship between specific cognitive domains and grey matter in the

- cerebellum. *Dev Cogn Neurosci* 2017;24:1–11. DOI: 10.1016/j.dcn.2016.12.001.
- [95] Benedict RHB, Amato MP, DeLuca J, Geurts JGG. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol* 2020;19:860–71. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30277-5.
- [96] Calvillo M, Irimia A. Neuroimaging and Psychometric Assessment of Mild Cognitive Impairment After Traumatic Brain Injury. *Front Psychol* 2020;11. DOI: 10.3389/fpsyg.2020.01423.
- [97] Hwang G, Dabbs K, Conant L, Nair VA, Mathis J, Almane DN, et al. Cognitive slowing and its underlying neurobiology in temporal lobe epilepsy. *Cortex* 2019;117:41–52. DOI: 10.1016/j.cortex.2019.02.022.
- [98] Grevers E, Breuer LEM, IJff DM, Aldenkamp AP. Mental slowing in relation to epilepsy and antiepileptic medication. *Acta Neurol Scand* 2016;134:116–22. DOI: 10.1111/ane.12517.
- [99] Reyes A, Kaestner E, Edmonds EC, Christina Macari A, Wang ZI, Drane DL, et al. Diagnosing cognitive disorders in older adults with epilepsy. *Epilepsia* 2020;62. DOI: 10.1111/epi.16780.
- [100] Dow C, Seidenberg M, Hermann B. Relationship between information processing speed in temporal lobe epilepsy and white matter volume. *Epilepsy Behav* 2004;5:919–25. DOI: 10.1016/j.yebeh.2004.08.007.
- [101] Alexander RPD, Concha L, Snyder TJ, Beaulieu C, Gross DW. Correlations between limbic white matter and cognitive function in temporal-lobe epilepsy,

- preliminary findings. *Front Aging Neurosci* 2014;6. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00142.
- [102] Bloch F, Hansen WW, Packard M. Nuclear induction [5]. *Phys Rev* 1946;69:127. DOI: 10.1103/PhysRev.69.127.
- [103] Purcell EM, Torrey HC, Pound R V. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid [7]. *Phys Rev* 1946;69:37–8. DOI: 10.1103/PhysRev.69.37.
- [104] Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions: Examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature* 1973;242:190–1. DOI: 10.1038/242190a0.
- [105] Jones AL, Cascino GD. Evidence on use of neuroimaging for surgical treatment of temporal lobe epilepsy: A systematic review. *JAMA Neurol* 2016;73:464–70. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.4996.
- [106] Bernasconi A, Cendes F, Theodore WH, Gill RS, Koepp MJ, Hogan RE, et al. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. *Epilepsia* 2019;60:epi.15612. DOI: 10.1111/epi.15612.
- [107] Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:11050. DOI: 10.1073/PNAS.200033797.
- [108] Fischl B. *FreeSurfer*. *Neuroimage* 2012;62:774–81. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.021.

- [109] Caciagli L, Bernasconi A, Wiebe S, Koepp MJ, Bernasconi N, Bernhardt BC. A meta-analysis on progressive atrophy in intractable temporal lobe epilepsy: Time is brain? *Neurology* 2017;89:506–16. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004176.
- [110] Bonilha L, Keller SS. Quantitative MRI in refractory temporal lobe epilepsy: relationship with surgical outcomes. *Quant Imaging Med Surg* 2015;5:204–24. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4292.2015.01.01.
- [111] Whelan CD, Altmann A, Botía JA, Jahanshad N, Hibar DP, Absil J, et al. Structural brain abnormalities in the common epilepsies assessed in a worldwide ENIGMA study. *Brain* 2018;141:391–408. DOI: 10.1093/brain/awx341.
- [112] Galovic M, van Dooren VQH, Postma T, Vos SB, Caciagli L, Borzì G, et al. Progressive Cortical Thinning in Patients With Focal Epilepsy. *JAMA Neurol* 2019. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.1708.
- [113] Hardiman O, Burke T, Phillips J, Murphy S, O'Moore B, Staunton H, et al. Microdysgenesis in resected temporal neocortex: Incidence and clinical significance in focal epilepsy. *Neurology* 1988;38:1041–7. DOI: 10.1212/wnl.38.7.1041.
- [114] Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters H V., Palmini A, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission1. *Epilepsia* 2011;52:158–74. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x.

- [115] Garbelli R, Milesi G, Medici V, Villani F, Didato G, Deleo F, et al. Blurring in patients with temporal lobe epilepsy: clinical, high-field imaging and ultrastructural study. *Brain* 2012;135:2337–49. DOI: 10.1093/brain/aws149.
- [116] Reeves C, Tachrount M, Thomas D, Michalak Z, Liu J, Ellis M, et al. Combined Ex Vivo 9.4T MRI and Quantitative Histopathological Study in Normal and Pathological Neocortical Resections in Focal Epilepsy. *Brain Pathol* 2016;26:319–33. DOI: 10.1111/bpa.12298.
- [117] Blanc F, Martinian L, Liagkouras I, Catarino C, Sisodiya SM, Thom M. Investigation of widespread neocortical pathology associated with hippocampal sclerosis in epilepsy: A postmortem study. *Epilepsia* 2011;52:10–21. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02773.x.
- [118] Thom M, Zhou J, Martinian L, Sisodiya S. Quantitative post-mortem study of the hippocampus in chronic epilepsy: seizures do not inevitably cause neuronal loss. *Brain* 2005;128:1344–57. DOI: 10.1093/brain/awh475.
- [119] Concha L, Livy DJ, Beaulieu C, Wheatley BM, Gross DW. In vivo diffusion tensor imaging and histopathology of the fimbria-fornix in temporal lobe epilepsy. *J Neurosci* 2010;30:996–1002. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1619-09.2010.
- [120] Concha L, Beaulieu C, Gross DW. Bilateral limbic diffusion abnormalities in unilateral temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2005;57:188–96. DOI: 10.1002/ana.20334.
- [121] Otte WM, van Eijsden P, Sander JW, Duncan JS, Dijkhuizen RM, Braun KPJ.

- A meta-analysis of white matter changes in temporal lobe epilepsy as studied with diffusion tensor imaging. *Epilepsia* 2012;53:659–67. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03426.x.
- [122] Liu Z, Xu Y, An J, Wang J, Yin X, Huang R, et al. Altered Brain White Matter Integrity in Temporal Lobe Epilepsy: A TBSS Study. *J Neuroimaging* 2015;25:460–4. DOI: 10.1111/jon.12154.
- [123] DeSalvo MN, Douw L, Tanaka N, Reinsberger C, Stufflebeam SM. Altered Structural Connectome in Temporal Lobe Epilepsy. *Radiology* 2014;270:842–8. DOI: 10.1148/radiol.13131044.
- [124] Liu M, Chen Z, Beaulieu C, Gross DW. Disrupted anatomic white matter network in left mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:674–82. DOI: 10.1111/epi.12581.
- [125] Griffith HR, Pyzalski RW, O’Leary D, Magnotta V, Bell B, Dow C, et al. A Controlled Quantitative MRI Volumetric Investigation of Hippocampal Contributions to Immediate and Delayed Memory Performance. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003;25:1117–27. DOI: 10.1076/jcen.25.8.1117.16731.
- [126] McDonald CR, Leyden KM, Hagler DJ, Kucukboyaci NE, Kemmotsu N, Tecoma ES, et al. White matter microstructure complements morphometry for predicting verbal memory in epilepsy. *Cortex* 2014;58:139–50. DOI: 10.1016/J.CORTEX.2014.05.014.
- [127] Holmes M, Folley BS, Sonmezturk HH, Gore JC, Kang H, Abou-Khalil B, et al. Resting state functional connectivity of the hippocampus associated with

- neurocognitive function in left temporal lobe epilepsy. *Hum Brain Mapp* 2014;35:735–44. DOI: 10.1002/hbm.22210.
- [128] Winston GP, Stretton J, Sidhu MK, Symms MR, Thompson PJ, Duncan JS. Structural correlates of impaired working memory in hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2013;54:1143–53. DOI: 10.1111/epi.12193.
- [129] Seidenberg M, Geary E, Hermann B. Investigating temporal lobe contribution to confrontation naming using MRI quantitative volumetrics. *J Int Neuropsychol Soc* 2005;11:358–66. DOI: 10.1017/S135561770505054X.
- [130] Kucukboyaci NE, Kemmotsu N, Leyden KM, Girard HM, Tecoma ES, Iragui VJ, et al. Integration of multimodal MRI data via PCA to explain language performance. *NeuroImage Clin* 2014;5:197–207. DOI: 10.1016/j.nicl.2014.05.006.
- [131] McDonald CR, Ahmadi ME, Hagler DJ, Tecoma ES, Iragui VJ, Gharapetian L, et al. Diffusion tensor imaging correlates of memory and language impairments in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2008;71:1869–76. DOI: 10.1212/01.wnl.0000327824.05348.3b.
- [132] Hermann B, Seidenberg M, Bell B, Rutecki P, Sheth RD, Wendt G, et al. Extratemporal quantitative MR volumetrics and neuropsychological status in temporal lobe epilepsy. *J Int Neuropsychol Soc* 2003;9:353–62. DOI: 10.1017/S1355617703930013.
- [133] Bonelli SB, Powell R, Thompson PJ, Yogarajah M, Focke NK, Stretton J, et al. Hippocampal activation correlates with visual confrontation naming: FMRI

- findings in controls and patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2011;95:246–54. DOI: /10.1016/j.eplepsyres.2011.04.007.
- [134] Protzner AB, McAndrews MP. Network alterations supporting word retrieval in patients with medial temporal lobe epilepsy. *J Cogn Neurosci* 2011;23:2606–19. DOI: 10.1162/jocn.2010.21599.
- [135] Alessio A, Bonilha L, Rorden C, Kobayashi E, Min LL, Damasceno BP, et al. Memory and language impairments and their relationships to hippocampal and perirhinal cortex damage in patients with medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006;8:593–600. DOI: 10.1016/j.yebeh.2006.01.007.
- [136] Trimmel K, van Graan AL, Caciagli L, Haag A, Koepp MJ, Thompson PJ, et al. Left temporal lobe language network connectivity in temporal lobe epilepsy. *Brain* 2018;141:2406–18. DOI: 10.1093/brain/awy164.
- [137] Keller SS, Baker G, Downes JJ, Roberts N. Quantitative MRI of the prefrontal cortex and executive function in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009;15:186–95. DOI: 10.1016/j.yebeh.2009.03.005.
- [138] Diao L, Yu H, Zheng J, Chen Z, Huang D, Yu L. Abnormalities of the uncinate fasciculus correlate with executive dysfunction in patients with left temporal lobe epilepsy. *Magn Reson Imaging* 2015;33:544–50. DOI: 10.1016/j.mri.2015.02.011.
- [139] Lang S, Hong L, Lin M, Yan-ling MAO, Yang F, Wang X. Changes in extratemporal integrity and cognition in temporal lobe epilepsy: A diffusion tensor imaging study. *Neurol India* 2010;58:891. DOI: 10.4103/0028-

3886.73739.

- [140] Kucukboyaci NE, Girard HM, Hagler DJ, Kuperman J, Tecoma ES, Iragui VJ, et al. Role of frontotemporal fiber tract integrity in task-switching performance of healthy controls and patients with temporal lobe epilepsy. *J Int Neuropsychol Soc* 2012;18:57–67. DOI: 10.1017/S1355617711001391.
- [141] Liu HH, Wang J, Chen XM, Li JP, Ye W, Zheng J. Interhemispheric functional and structural alterations and their relationships with alertness in unilateral temporal lobe epilepsy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:1526–36. PMID: 27160125.
- [142] Oyegbile TO, Bhattacharya A, Seidenberg M, Hermann BP. Quantitative MRI biomarkers of cognitive morbidity in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:143–52. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00380.x.
- [143] Oyegbile T, Hansen R, Bell B, Magnotta V, O’Leary D, Seidenberg M, et al. Quantitative measurement of cortical surface features in localization-related temporal lobe epilepsy. *Neuropsychology* 2004;18:729–37. DOI: 10.1037/0894-4105.18.4.729.
- [144] Riley JD, Franklin DL, Choi V, Kim RC, Binder DK, Cramer SC, et al. Altered white matter integrity in temporal lobe epilepsy: Association with cognitive and clinical profiles. *Epilepsia* 2010;51:536–45. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02508.x.
- [145] Miró J, Gurtubay-Antolin A, Ripollés P, Sierpowska J, Juncadella M, Fuentemilla L, et al. Interhemispheric microstructural connectivity in

- bitemporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Cortex* 2015;67:106–21.  
DOI: 10.1016/j.cortex.2015.03.018.
- [146] Pereira FRS, Alessio A, Sercheli MS, Pedro T, Bilevicius E, Rondina JM, et al. Asymmetrical hippocampal connectivity in mesial temporal lobe epilepsy: Evidence from resting state fMRI. *BMC Neurosci* 2010;11. DOI: 10.1186/1471-2202-11-66.
- [147] Fisher RS, Helen Cross J, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58:522–30. DOI: 10.1111/epi.13670.
- [148] Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069–77. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.
- [149] Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. Wechsler Memory Scale—Third Edition (WMS-III). En: *A Compend. Neuropsychol. Tests Adm. Norms, Comment. Third Ed. Third, Oxford University Press; 2006, p. 860–78.*
- [150] Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. Wechsler Adult Intelligence Scale—III (WAIS-III). En: *A Compend. Neuropsychol. Tests Adm. Norms, Comment. Third Ed. Third, Oxford University Press; 2006, p. 283–307.*
- [151] Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. Trail Making Test. En: *A Compend. Neuropsychol. Tests Adm. Norms, Comment. Third Ed. Third, Oxford*

University Press; 2006, p. 655–72.

- [152] Strauss E, Sherman EMS, Spreen O, Oxford. Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT). En: A Compend. Neuropsychol. Tests Adm. Norms, Comment. Third Ed. Third, Oxford University Press; 2006, p. 776–807.
- [153] Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. Stroop Test. En: A Compend. Neuropsychol. Tests Adm. Norms, Comment. Third Ed. Third, Oxford University Press; 2006, p. 477–8.
- [154] Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. Verbal Fluency. En: A Compend. Neuropsychol. Tests Adm. Norms, Comment. Third Ed. Third, Oxford University Press; 2006, p. 499–501.
- [155] Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. Symbol Digit Modalities Test (SDMT). En: A Compend. Neuropsychol. Tests Adm. Norms, Comment. Third Ed. Third, Oxford University Press; 2006, p. 617–9.
- [156] Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCF). En: A Compend. Neuropsychol. Tests Adm. Norms, Comment. Third Ed. Third, Oxford University Press; 2006, p. 811–20.
- [157] Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. Hooper Visual Organization Test (VOT). En: A Compend. Neuropsychol. Tests Adm. Norms, Comment. Third Ed. Third, Oxford: Oxford University Press; 2006, p. 990–1.
- [158] Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. Judgment of Line Orientation (JLO). En: A Compend. Neuropsychol. Tests Adm. Norms, Comment. Third Ed. Third, Oxford: Oxford University Press; 2006, p. 997–9.

- [159] Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. Boston Naming Test—2 (BNT-2). En: A Compend. Neuropsychol. Tests Adm. Norms, Comment. Third Ed. Third, Oxford: Oxford University Press; 2006, p. 901–3.
- [160] FreeSurferAnalysisPipelineOverview - Free Surfer Wiki n.d. <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FreeSurferAnalysisPipelineOverview> (4 de marzo de 2020).
- [161] Sankoh AJ, Huque MF, Dubey SD. Some comments on frequently used multiple endpoint adjustment methods in clinical trials. *Stat Med* 1997;16:2529–42. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0258(19971130)16:22<2529::AID-SIM692>3.0.CO;2-J.
- [162] Keller SS, Roberts N. Voxel-based morphometry of temporal lobe epilepsy: An introduction and review of the literature. *Epilepsia* 2008;49:741–57. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01485.x.
- [163] Neal EG, Di L, Reale-Caldwell AR, Maciver S, Schoenberg MR, Vale FL. Network connectivity separate from the hypothesized irritative zone correlates with impaired cognition and higher rates of seizure recurrence. *Epilepsy Behav* 2019;101. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.106585.
- [164] Currie S, Heathfield KWG, Henson RA, Scott DF. Clinical course and prognosis of temporal lobe epilepsy: A survey of 666 patients. *Brain* 1971;94:173–90 DOI: 10.1093/brain/94.1.173.
- [165] Slinger G, Sinke MRT, Braun KPJ, Otte WM. White matter abnormalities at a regional and voxel level in focal and generalized epilepsy: A systematic review

- and meta-analysis. *NeuroImage Clin* 2016;12:902–9. DOI: 10.1016/j.nicl.2016.10.025.
- [166] Tsuda K, Tsuji T, Ishida T, Takahashi S, Yamada S, Ohoshi Y, et al. Widespread abnormalities in white matter integrity and their relationship with duration of illness in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia Open* 2018;3:247–54. DOI: 10.1002/epi4.12222.
- [167] Kim JS, Koo DL, Joo EY, Kim ST, Seo DW, Hong SB. Asymmetric Gray Matter Volume Changes Associated with Epilepsy Duration and Seizure Frequency in Temporal-Lobe-Epilepsy Patients with Favorable Surgical Outcome. *J Clin Neurol* 2016;12:323. DOI: 10.3988/jcn.2016.12.3.323.
- [168] Keller SS, Ahrens T, Mohammadi S, Möddel G, Kugel H, Bernd Ringelstein E, et al. Microstructural and volumetric abnormalities of the putamen in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:1715–24. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03117.x.
- [169] Leek NJ, Neason M, Kreilkamp BAK, de Bezenac C, Ziso B, Elkommos S, et al. Thalamohippocampal atrophy in focal epilepsy of unknown cause at the time of diagnosis. *Eur J Neurol* 2021;28:367–76. DOI: 10.1111/ene.14565.
- [170] Wang H, Huang Y, Coman D, Munbodh R, Dhaher R, Zaveri HP, et al. Network evolution in mesial temporal lobe epilepsy revealed by diffusion tensor imaging. *Epilepsia* 2017;58:824–34. DOI: 10.1111/epi.13731.
- [171] Du T, Chen Y, Lin Shi |, Liu D, Liu Y, Yuan T, et al. Deep brain stimulation of the anterior nuclei of the thalamus relieves basal ganglia dysfunction in

- monkeys with temporal lobe epilepsy 2020. DOI: 10.1111/cns.13462.
- [172] Caligiuri ME, Labate A, Cherubini A, Mumoli L, Ferlazzo E, Aguglia U, et al. Integrity of the corpus callosum in patients with benign temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2016;57:590–6. DOI: doi.org/10.1111/epi.13339.
- [173] Kaestner E, Reyes A, Macari AC, Chang Y, Paul BM, Hermann BP, et al. Identifying the neural basis of a language-impaired phenotype of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2019;60:1627–38. DOI: doi.org/10.1111/epi.16283.
- [174] De Schotten MT, Dell’Acqua F, Forkel SJ, Simmons A, Vergani F, Murphy DGM, et al. A lateralized brain network for visuospatial attention. *Nat Neurosci* 2011;14:1245–6. DOI: doi.org/10.1038/nn.2905.
- [175] Leech R, Sharp DJ. The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain* 2014;137:12–32. DOI: 10.1093/brain/awt162.
- [176] Hedderich DM, Drost R, Goldhardt O, Ortner M, Müller-Sarnowski F, Diehl-Schmid J, et al. Regional Cerebral Associations Between Psychometric Tests and Imaging Biomarkers in Alzheimer’s Disease. *Article* 2020;11:1. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00793.
- [177] Chang YHA, Kemmotsu N, Leyden KM, Kucukboyaci NE, Iragui VJ, Tecoma ES, et al. Multimodal imaging of language reorganization in patients with left temporal lobe epilepsy. *Brain Lang* 2017;170:82–92. DOI: 10.1016/j.bandl.2017.03.012.
- [178] Kucukboyaci NE, Kemmotsu N, Leyden KM, Girard HM, Tecoma ES, Iragui VJ, et al. Integration of multimodal MRI data via PCA to explain language

- performance. *NeuroImage Clin* 2014;5:197–207. DOI: 10.1016/j.nicl.2014.05.006.
- [179] Holmes M, Folley BS, Sonmezturk HH, Gore JC, Kang H, Abou-Khalil B, et al. Resting state functional connectivity of the hippocampus associated with neurocognitive function in left temporal lobe epilepsy. *Hum Brain Mapp* 2014;35:735–44. DOI: 10.1002/hbm.22210.
- [180] Helmstaedter C, Elger CE. Chronic temporal lobe epilepsy: a neurodevelopmental or progressively dementing disease? *Brain* 2009;132:2822–30. DOI: 10.1093/brain/awp182.
- [181] Peng S-J, Harnod T, Tsai J-Z, Ker M-D, Chiou J-C, Chiueh H, et al. Evaluation of subcortical grey matter abnormalities in patients with MRI-negative cortical epilepsy determined through structural and tensor magnetic resonance imaging. 2014. DOI: 10.1186/1471-2377-14-104.
- [182] Dabbs K, Becker T, Jones J, Rutecki P, Seidenberg M, Hermann B. Brain structure and aging in chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2012;53:1033–43. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03447.x.
- [183] Ung H, Cazares C, Nanivadekar A, Kini L, Wagenaar J, Becker D, et al. Interictal epileptiform activity outside the seizure onset zone impacts cognition. *Brain* 2017;140:2157–68. DOI: doi.org/10.1093/brain/awx143.
- [184] Sima X, Xu J, Li J, Zhong W, You C. Expression of  $\beta$ -amyloid precursor protein in refractory epilepsy. *Mol Med Rep* 2014;9:1242–8. DOI: 10.3892/mmr.2014.1977.

- [185] Tai XY, Koepp M, Duncan JS, Fox N, Thompson P, Baxendale S, et al. Hyperphosphorylated tau in patients with refractory epilepsy correlates with cognitive decline: A study of temporal lobe resections. *Brain* 2016;139:2441–55. DOI: 10.1093/brain/aww187.
- [186] Gourmaud S, Shou H, Irwin DJ, Sansalone K, Jacobs LM, Lucas TH, et al. Alzheimer-like amyloid and tau alterations associated with cognitive deficit in temporal lobe epilepsy. *Brain* 2020;143:191–209. DOI: 10.1093/brain/awz381.
- [187] Vessel KA, Tartaglia MC, Nygaard HB, Zeman AZ, Miller BL. Epileptic activity in Alzheimer’s disease: causes and clinical relevance. *Lancet Neurol* 2017;16:311–22. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30044-3.