

VOLUMEN Y FUNCIÓN HIPOCAMPAL EN EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL MEDIAL

VOLUME AND HIPPOCAMPAL FUNCTION IN MEDIAL TEMPORAL LOBE EPILEPSY

José Luis Ascencio¹

John Fredy Ochoa²

PALABRAS CLAVE (DeCS)

Epilepsia del lóbulo temporal
Imagen por resonancia
magnética funcional
Lenguaje

KEY WORDS (MeSH)

Temporal lobe epilepsy
Functional magnetic resonance
imaging
Language

RESUMEN

Introducción: La resonancia magnética funcional (fMRI) es fundamental en la evaluación de lenguaje y memoria en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. También ha permitido observar cómo las estructuras de la corteza medial temporal tienen lateralidad funcional de acuerdo con la dominancia del lenguaje, con un hemisferio especializado tanto en los aspectos expresivos y receptivos del lenguaje como en la memorización de material verbal. **Objetivo:** Relacionar la integridad del hipocampo izquierdo con el grado de asimetría de la dominancia del lenguaje vista por fMRI. **Materiales y métodos:** Mediante resonador de 1,5 T se obtienen imágenes con información en T1 volumétricas y EPI con información en T2 durante la ejecución de paradigmas de codificación de escenas complejas, generación de palabras y decisión semántica en un conjunto de 12 individuos sanos y en diferentes pacientes candidatos a cirugía de epilepsia. **Resultados:** La volumetría automatizada de los hipocampos del grupo control no muestra asimetría significativa. En los diferentes pacientes con esclerosis hipocampal se obtienen índices numéricos que corroboran la implicación de la integridad del hipocampo izquierdo con los índices de asimetría en las pruebas de lenguaje. **Conclusiones:** En los resultados de la implementación del protocolo de memoria y lenguaje por fMRI para pacientes con epilepsia del lóbulo temporal se destacan las evidencias obtenidas acerca de la implicación del hipocampo en la red del lenguaje y el efecto que tiene la afectación del hipocampo izquierdo en los patrones de migración del lenguaje hacia el hemisferio contralateral.

SUMMARY

Introduction: The functional Magnetic Resonance (fMRI) is important in the evaluation of language and memory of patients with temporal lobe epilepsy. The fMRI has also enabled to observe how the structures in the medial temporal cortex have functional laterality according to the dominance of language, with a hemisphere which is specialized in the expressive and receptive aspects of language and the encoding of verbal material. **Objective:** To relate the left hippocampus integrity with the degree of asymmetry of the language dominance seen by fMRI. **Materials and methods:** Images with T1 volumetric information and EPI with T2 information are obtained using a 1.5T magnetic resonator, during the execution of complex scenes encoding paradigms, as well as during the generation of words and a semantic decision in a set of 12 control subjects and different patients who are potential candidates for epilepsy surgery. **Results:** The automatized volumetric properties of the control group hippocampus do not show significant asymmetry. Indifferent patients with hippocampal sclerosis, numerical

¹Médico neurorradiólogo. Docente de cátedra en Neurorradiología, de la Universidad de Antioquia. Jefe de Resonancia Magnética, del Instituto Neurológico de Colombia, Unidad Neuroimagen Funcional del Instituto Neurológico de Colombia. Director en Radiología, Escanografía Neurológica, Medellín, Colombia.

²Ingeniero de sistemas magister en Ingeniería Bioingeniería. Docente de Bioingeniería, Grupo de Investigación en Bioinstrumentación e Ingeniería Clínica, Universidad de Antioquia, Unidad de Neuroimagen Funcional, Instituto Neurológico de Colombia, Medellín, Colombia.

indexes are obtained, which are in accordance with the implication of the integrity of the left hippocampus with the asymmetry indexes in the language paradigms. **Conclusions:** Among the results of the implementation of the memory and language protocol, using fMRI for patients with temporal lobe epilepsy, one can emphasize the evidences obtained using fMRI regarding the implications of the left hippocampus in the language network and the effects of its dysfunction in the migration patterns of language towards the contralateral hemisphere.

Introducción

Los mecanismos de plasticidad cerebral tienen un papel importante en diferentes desórdenes neurobiológicos. La relación entre plasticidad y epilepsia se puede demostrar por hechos como (1):

- Las regiones especializadas en el aprendizaje y la memoria son las más susceptibles a generar descargas.
- En el cerebro inmaduro hay un mayor potencial que en el cerebro adulto para generar epilepsia.
- Los elementos celulares que soportan los procesos de plasticidad son el objetivo de muchos fármacos antiepilepticos.

La fMRI es fundamental en la evaluación de lenguaje y memoria en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (ELT), dado el grado de refinamiento que han alcanzado los métodos de mapeo funcional (2-4).

La fMRI también ha permitido observar cómo las estructuras de la corteza medial temporal tienen lateralidad funcional, de acuerdo con la dominancia del lenguaje, con un hemisferio especializado tanto en los aspectos expresivos y receptivos del lenguaje, como en la memorización de material verbal (5). De esta forma, la dominancia para el lenguaje se puede ver alterada por los mecanismos de plasticidad cerebral que se presentan a causa de la afectación del hipocampo en la ELT, y su detección por fMRI tiene alto valor pronóstico (6-8).

El trabajo actual presenta elementos del protocolo de resonancia para pacientes candidatos a cirugía de ELT del INDEC y se discuten cuatro casos para ilustrar la relación entre lenguaje, hipocampo y epilepsia.

Métodos

Mediante resonador de 1,5 T (Siemens, Erlangen) se obtienen imágenes con información en T1 volumétricas MPRAGE (TR = 11 ms, TE = 5,2 ms, FA = 15, espesor = 1 mm, matriz = 224 × 256, 176 cortes por volumen) y BOLD durante la ejecución de paradigmas de codificación de escenas complejas (EPI T2, TR = 2000 ms, TE = 50 ms, FA = 90, espesor = 5 mm, matriz = 64 × 64, 15 cortes por volumen), generación de palabras y decisión semántica (EPI T2, TR = 3000 ms, TE = 50 ms, FA = 90, espesor = 3 mm, matriz = 64 × 64, 26 cortes por volumen) en un conjunto de 12 individuos sanos y en diferentes pacientes candidatos a cirugía de epilepsia del INDEC. Todos los individuos son diestros.

Los paradigmas (tabla 1) utilizados están basados en pruebas informadas en estudios previos (3,4) y optimizadas para obtener el mayor contraste entre los bloques de tarea y los bloques de control (9). Todos los paradigmas comienzan con la condición de base. Para el análisis de las secuencias funcionales, se definen regiones de interés que incluyen cortezas temporales mediales, para codificación de escenas complejas, y áreas de Wernicke y Broca para los paradigmas de lenguaje. Todos los resultados tienen umbral corregido (FWE = 0,05).

Tabla 1. Descripción de los paradigmas usados

Paradigma	Bloque con condición activa	Bloque con condición de base	Duración del bloque (segundos)	Número de bloques activos/pasivos
Codificación de escenas complejas	Memorizar imágenes de exteriores e interiores	Discriminar números pares e impares	40	8/8
Decisión semántica	Discriminar oraciones verdaderas de falsas	Discriminar tonos altos en secuencias de tonos con distribución aleatoria de tonos bajos y altos	30	6/6
Generación de palabras	Pensar el antónimo de la palabra presentada	Verificar con un botón la aparición de una cruz '+' en pantalla	30	5/5

El índice de asimetría (IA), tanto para los resultados por resonancia funcional como volumetría, se mide como $(\text{voxel_izq} - \text{voxel_der}) / (\text{voxel_izq} + \text{voxel_der})$, donde voxel_izq corresponde al número total de vóxeles activos en el hemisferio izquierdo, y voxel_der, al número total de vóxeles activos en el hemisferio derecho. De esta forma, un IA positivo indica que hay una mayor cantidad de vóxeles activos o volumen en el hemisferio izquierdo. Esta fórmula se utiliza como índice en los estudios de lenguaje (10) y por lo general se multiplica por constantes, de manera que no entregue un valor decimal demasiado pequeño, en los estudios de volumetría (11).

Se propone el índice de asimetría corregido por volumen (IAC) que divide la cantidad de vóxeles activos en el hipocampo por el volumen de este, de manera que se pueda evaluar la tarea de codificación sin el sesgo de la disminución de tamaño típica de la esclerosis.

Resultados

La tabla 2 muestra los volúmenes en milímetros cúbicos de los hipocampos del grupo control. Los volúmenes son ajustados de acuerdo con el volumen total intracraneano, de manera que sean comparables las mediciones entre sujetos. No hay diferencia significativa en el tamaño de los hipocampos izquierdo y derecho en los sujetos control. Estos valores se han cuantificado para tener una referencia para evaluar a los pacientes con epilepsia. Todo el análisis volumétrico se ha realizado de manera semiautomatizada utilizando el *software* Freesurfer (12-14).

Tabla 2. Resultados de volumetría en el conjunto de sujetos control

Individuo	Volumen total intracraneano	Hipocampo Derecho		Hipocampo Izquierdo		Índice Asimetría (I - D)/(I + D)
		Volumen	Ajuste	Volumen	Ajuste	
1	1519522,3	4187,0	$2,76 \times 10^{-3}$	4118,0	$2,71 \times 10^{-3}$	$-8,31 \times 10^{-3}$
2	1693625,9	4657,0	$2,75 \times 10^{-3}$	4772,0	$2,82 \times 10^{-3}$	0,01
3	1443123,3	4123,0	$2,86 \times 10^{-3}$	4406,0	$3,05 \times 10^{-3}$	0,03
4	1564327,4	4594,0	$2,94 \times 10^{-3}$	4705,0	$3,01 \times 10^{-3}$	0,01
5	1570035,6	4035,0	$2,57 \times 10^{-3}$	3806,0	$2,42 \times 10^{-3}$	-0,03
6	1330246,0	4235,0	$3,18 \times 10^{-3}$	3821,0	$2,87 \times 10^{-3}$	-0,05
7	1531930,6	4321,0	$2,82 \times 10^{-3}$	4417,0	$2,88 \times 10^{-3}$	0,01
8	1546486,2	3763,0	$2,43 \times 10^{-3}$	4170,0	$2,7 \times 10^{-3}$	0,05
9	1573594,1	4395,0	$2,79 \times 10^{-3}$	4390,0	$2,79 \times 10^{-3}$	$-5,69 \times 10^{-4}$
10	1819516,0	4504,0	$2,47 \times 10^{-3}$	4452,0	$2,45 \times 10^{-3}$	$-5,81 \times 10^{-3}$
11	1529235,4	4467,0	$2,92 \times 10^{-3}$	4452,0	$2,91 \times 10^{-3}$	$-1,68 \times 10^{-3}$
12	1911510,8	4430,0	$2,32 \times 10^{-3}$	4563,0	$2,39 \times 10^{-3}$	0,01

Los resultados para la tarea de codificación de memoria, decisión semántica y generación de palabras para el grupo control se presentan en las figuras 1 a 3. La tabla 3 resume los resultados de asimetría en las pruebas funcionales. En la figura 1 se observa la activación bilateral de las estructuras mesiales temporales, y las figuras 2 y 3 muestran la activación asimétrica de las zonas de representación del lenguaje. Para todos los análisis estadísticos se trabaja con un valor p corregido para múltiples comparaciones (FWE = 0,05), utilizando el paquete SPM (15,16).

Tabla 3. Niveles de activación e índices de asimetría para las pruebas funcionales realizadas en el conjunto de sujetos control

Paradigma	Activación del hemisferio derecho	Activación del hemisferio izquierdo	Índice de asimetría (I - D)/(I + D)
Codificación de escenas complejas	622	611	$-8,92 \times 10^{-3}$
Decisión semántica	0	412	1
Generación de palabras	49	251	0,7

Presentación de casos

Caso 1: Paciente de 21 años de edad con epilepsia parcial sintomática refractaria. El diagnóstico por imagen corresponde a una esclerosis hipocampal derecha. La diferencia de volumen entre los hipocampos es de 1173 mm³ (IA: 0,1715). Se encuentra representación bilateral para la memoria (IA: 0,0722) y dominancia izquierda para el lenguaje (IA: 0,7). El ajuste de la prueba de memoria entrega un IAC: 0,1005, cercano al valor sin corregir. La figura 4 muestra los resultados de la activación de las zonas mediales temporales para la tarea de codificación de escenas complejas, y la figura 5 muestra el resultado para la tarea de decisión semántica.

Caso 2: Paciente de 48 años de edad con epilepsia crónica. Por videomonitorio se define como zona de inicio ictal la región temporal media derecha. No hay signos de esclerosis hipocampal en la imagen

de resonancia. La diferencia de volumen entre los hipocampos es de 39 mm³ (IA: 0). El test de Wada determina una representación bilateral para la memoria y un predominio izquierdo para el lenguaje. Las pruebas de resonancia están en concordancia con el criterio de Wada para memoria (IA: -0,1839) y lenguaje (IA: 1). El IAC de la prueba de memoria es -0,1791, cercano al valor sin corregir. La figura 6 muestra los resultados de la activación de las zonas mediales temporales para la tarea de codificación de escenas complejas y la figura 7 muestra el resultado para la tarea de generación de palabras.

Caso 3: Paciente de 30 años de edad con esclerosis hipocampal izquierda. El test de Wada indica una dominancia izquierda para lenguaje y derecha para la memoria. La diferencia de volumen entre los hipocampos es de 1702 mm³ (IA: -0,2185). Los estudios de resonancia encuentran una representación asimétrica para la memoria con dominancia derecha (IA: -0,2812) y representación bilateral para el lenguaje con predominio izquierdo, con un índice de asimetría inferior al del grupo control (IA: 0,2792). El ajuste de la prueba de memoria que arroja también es concordante con el test de Wada (IA: -0,07). La figura 8 muestra los resultados de la activación de las zonas mediales temporales para la tarea de codificación de escenas complejas y la figura 9 muestra el resultado para la tarea de decisión semántica, donde es posible visualizar una mayor simetría en la activación.

Caso 4: Paciente de 36 años de edad con epilepsia desde los 11 años de edad. El diagnóstico por imagen es de esclerosis hipocampal izquierda. La diferencia de volumen entre los hipocampos es de 1737 mm³ (IA: -0,2332). El test de Wada informa dominancia izquierda para el lenguaje y memoria con disfuncionalidad hipocampal bilateral de predominio derecho. La fMRI indica representación bilateral de la memoria con predominio derecho (IA: -0,2201) y dominancia izquierda para el lenguaje (IA: 1). El ajuste de la prueba de memoria entrega un IA: 0,0138 concordante con el test de Wada. La figura 10 muestra los resultados de la activación de las zonas mediales temporales para la tarea de codificación de escenas complejas, y la figura 11 muestra el resultado para la tarea de decisión semántica. Aunque la activación en la tarea de codificación de escenas complejas es visualmente asimétrica derecha, la corrección del nivel de activación de acuerdo con el volumen hipocampal ofrece un resultado concordante con el test de Wada.

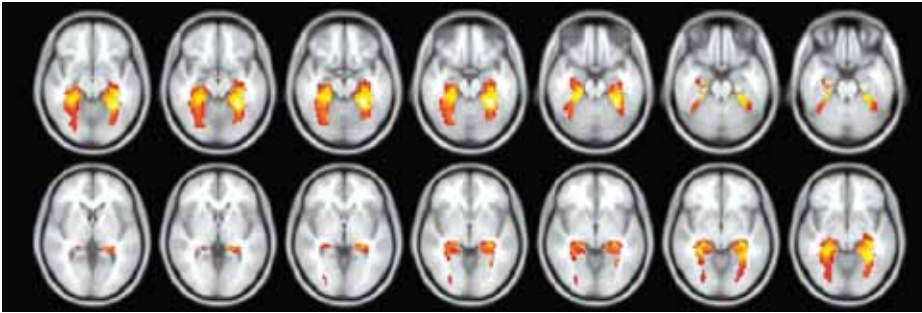


Figura 1. Activación con paradigma de codificación de escenas complejas en el grupo de sujetos control.

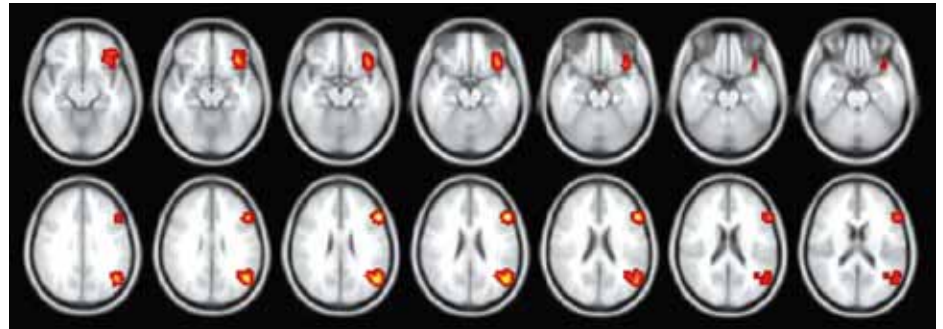


Figura 2. Activación con paradigma de decisión semántica en el grupo de sujetos control.

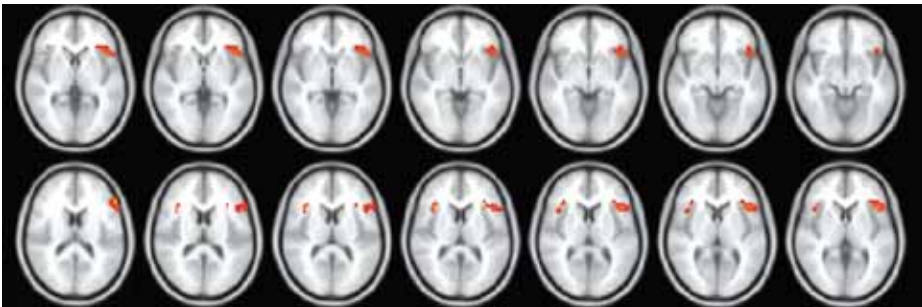


Figura 3. Activación con paradigma de generación de palabras en el grupo de sujetos control.

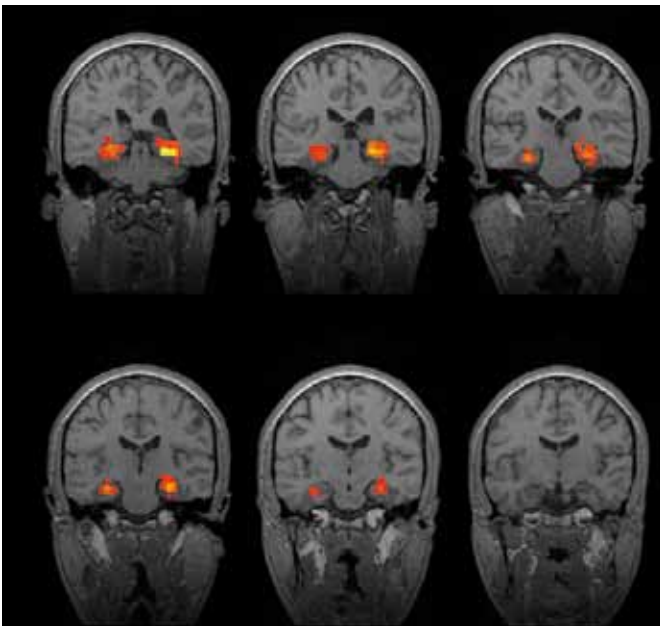


Figura 4. Activación con paradigma de codificación de escenas complejas en paciente con esclerosis hipocampal derecha (caso 1).

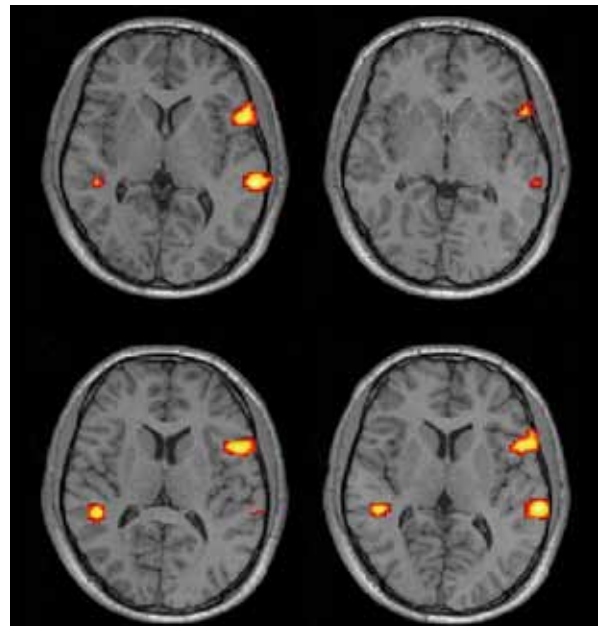


Figura 5. Activación con paradigma de decisión semántica en paciente con esclerosis hipocampal derecha (caso 1).

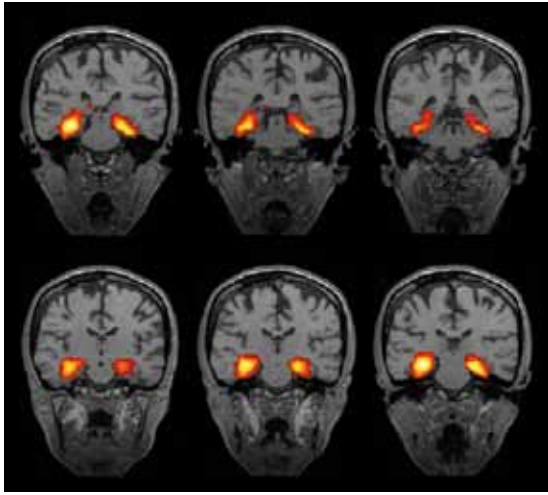


Figura 6. Activación con paradigma de codificación de escenas complejas en paciente con epilepsia temporal no lesional (caso 2).

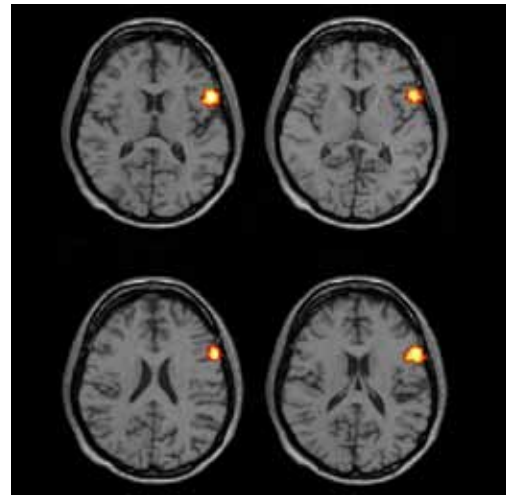


Figura 7. Activación con paradigma de generación de palabras en paciente con epilepsia temporal no lesional (caso 2).

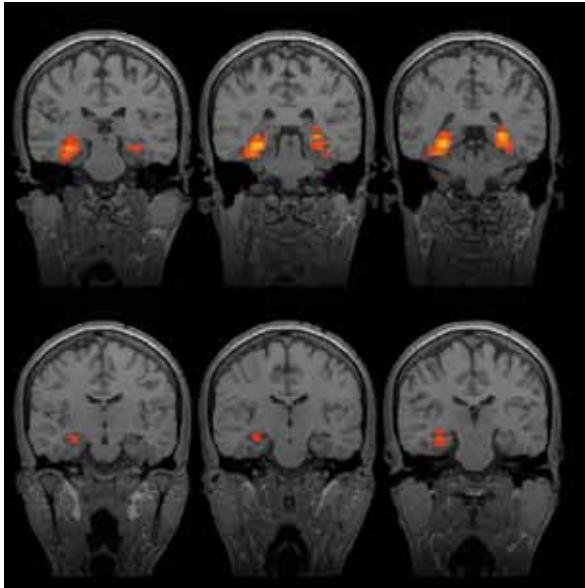


Figura 8. Activación con paradigma de codificación de escenas complejas en paciente con epilepsia por esclerosis hipocampal izquierda (caso 3).

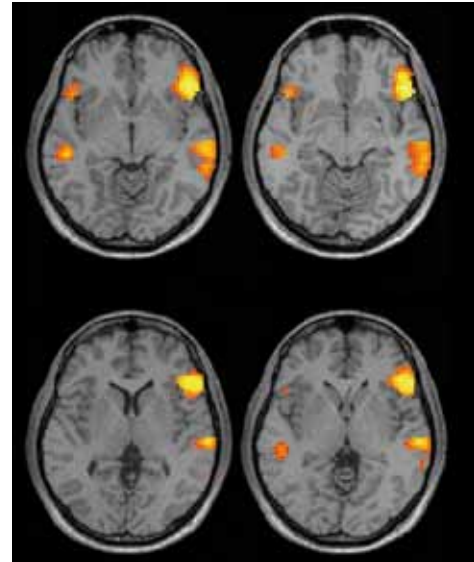


Figura 9. Activación con paradigma de decisión semántica en paciente con epilepsia por esclerosis hipocampal izquierda (caso 3).

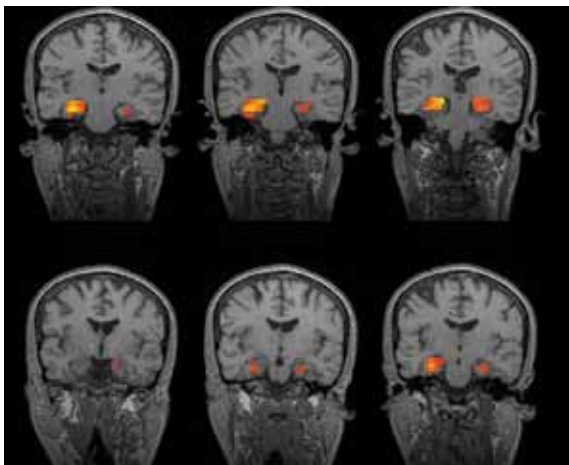


Figura 10. Activación con paradigma de codificación de escenas complejas en paciente con epilepsia por esclerosis hipocampal izquierda (caso 4).

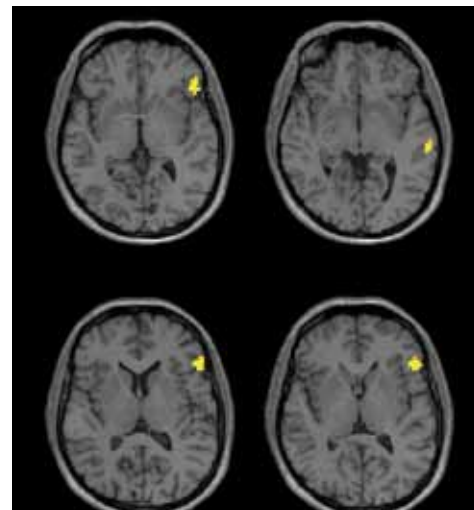


Figura 11. Activación con paradigma de decisión semántica en paciente con epilepsia por esclerosis hipocampal izquierda (caso 4).

Discusión

Los resultados del paciente 4 indican una lateralización para el lenguaje que es consistente con el grado de funcionalidad del hipocampo, evaluado por fMRI y test de Wada, y que no tiene relación con su tamaño. Aunque el tamaño del hipocampo sí determina la máxima cantidad de vóxeles activos posibles, la activación en las partes anteriores de este parece ser un factor determinante en cuanto a funcionamiento.

Cuando se ajusta la cantidad de vóxeles activos de acuerdo con el tamaño de los hipocampos, se encuentra una asimetría concordante con el test de Wada. Esto indica que la lectura de la prueba de memoria se beneficia del ajuste introducido, aunque para definir rangos para una correcta interpretación del IAC se requiere un mayor número de sujetos.

Los resultados anteriores están en concordancia con las propuestas de la existencia de una red del lenguaje que implica al hipocampo, que se encuentra lateralizada hacia el hemisferio izquierdo en la mayor parte de las personas y que se modifica por mecanismos de plasticidad cuando el hipocampo está afectado a escala funcional más que estructural (6-8). Los casos que mejor reflejan esta propuesta son el paciente 1, donde la esclerosis, al ser derecha, no afecta el IA, y el paciente 3, en quien la disfunción del hipocampo disminuye el IA y la imagen muestra una representación más bilateral en regiones relacionadas con lenguaje, tanto expresivo como receptivo.

Limitaciones

El montaje del protocolo se realizó en un conjunto reducido de controles y pacientes. Aunque se ha seguido utilizando de manera rutinaria en pacientes con epilepsia. En los pacientes presentados, solo se ha discutido su situación previo a la cirugía; para validar mejor el protocolo, es necesario incluir un seguimiento de los pacientes luego de la cirugía, de manera que se pueda conocer el valor pronóstico del protocolo y evaluar posibles cambios generados por mecanismos de plasticidad.

La edad de inicio e intensidad de las crisis son de alto valor en el estudio del paciente con epilepsia; esta información se incluirá en los análisis estadísticos futuros, a medida que aumente la muestra de pacientes y se pueda modelar mejor el efecto de estas variables.

Conclusiones

Se han presentado los resultados de la implementación del protocolo de memoria y lenguaje por fMRI para pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. El protocolo ha sido validado en el grupo de control presentado y en pacientes con diferentes capacidades cognitivas; se ha encontrado consistencia entre controles y buen nivel de correspondencia en los pacientes que cuentan con test de Wada.

Se destacan las evidencias obtenidas por fMRI acerca de la implicación del hipocampo en la red del lenguaje y el efecto que tiene la afectación del hipocampo izquierdo en los patrones de migración del lenguaje hacia el hemisferio contralateral.

Una propuesta futura es expandir el número de casos de pacientes e incluir sujetos control zurdos. También, es importante evaluar el valor pronóstico de la fMRI del lenguaje en pacientes candidatos para cirugía de epilepsia, teniendo en cuenta que al ser la técnica no invasiva, se abre la posibilidad de utilizarla en un grupo poblacional amplio con mínimo riesgo.

Agradecimientos

El estudio fue desarrollado con la colaboración de todo el grupo de tecnólogos del INDEC. De manera adicional, se agradece al grupo de cirugía de epilepsia de adultos su colaboración con la información del paciente presentado.

Referencias

- Schwartzkroin PA. Mechanisms of brain plasticity: from normal brain function to pathology. *Int Rev Neurobiol.* 2001;45:1-15.
- Detre JA, Maccotta L, King D, et al. Functional MRI lateralization of memory in temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 1998;50:926-32.
- Narayan VM, Kimberg DY, Tang KZ, et al. Experimental design for functional MRI of scene memory encoding. *Epilepsy Behav.* 2005;6:242-9.
- Binder JR, Swanson SJ, Hammeke TA, et al. A comparison of five fMRI protocols for mapping speech comprehension systems. *Epilepsia.* 2008;49:1980-97.
- Weber B, Fliessbach K, Lange N, et al. Material-specific memory processing is related to language dominance. *Neuroimage.* 2007;37:611-7.
- Binder JR. Preoperative prediction of verbal episodic memory outcome using fMRI. *Neur Clin North Am.* 2011;22:219-32.
- Binder JR, Swanson SJ, Sabsevitz DS, et al. A comparison of two fMRI methods for predicting verbal memory decline after left temporal lobectomy: language lateralization versus hippocampal activation asymmetry. *Epilepsia.* 2010;51:618-26.
- Binder JR. Functional MRI is a valid noninvasive alternative to Wada testing. *Epilepsy Behav.* 2011;20:214-22.
- Stark CL, Squire LR. When zero is not zero: The problem of ambiguous baseline conditions in fMRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2001;98:12760-6.
- Rosenberger LR, Zeck J, Berl MM, et al. Interhemispheric and intrahemispheric language reorganization in complex partial epilepsy. *Neurology.* 2009;72:1830-6.
- Glikmann-Johnston Y, Saling MM, Chen J, et al. Structural and functional correlates of unilateral mesial temporal lobe spatial memory impairment. *Brain.* 2008;131:3006-18.
- Han X, Jovicich J, Salat D, et al. Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: the effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *Neuroimage.* 2006;32:180-94.
- Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage.* 1999;9:179-94.
- Fischl B, Sereno MI, Dale AM. Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage.* 1999;9:195-207.
- Ashburner J. SPM: A history. *Neuroimage.* 2012;62:791-800.
- Ashburner J, Barnes G, Chen CC, et al. SPM8 manual [internet]. 2010 [citado 30 de noviembre de 2012]. Disponible en: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/manual.pdf>.

Correspondencia

José Luis Ascencio
 Instituto Neurológico de Colombia
 Calle 55 N.º 46-36
 Medellín, Colombia
jotaascencio@yahoo.com

Recibido para evaluación: 19 de septiembre de 2012

Aceptado para publicación: 5 de diciembre de 2012