

Funcionalidad del hipocampo en pacientes prequirúrgicos: evaluación mediante RMf

Sara Fernández Buendía
al362793@uji.es

Elena Lacomba Arnau
al313649@uji.es

Jesús Adrián Ventura
jadrian@uji.es

César Ávila Rivera
avila@uji.es

Resumen

Introducción: Las intervenciones quirúrgicas en pacientes con lesiones en el lóbulo temporal pueden ocasionar déficits en su memoria episódica. Sin embargo, no existen exploraciones mediante resonancia magnética funcional (RMf) que informen individualmente de la funcionalidad del hipocampo. El objetivo del presente estudio fue mapear la funcionalidad de esta zona cerebral mediante una nueva tarea de recuerdos autobiográficos. Las hipótesis planteadas fueron: 1) la tarea utilizada activará el hipocampo y 2) los recuerdos recientes activarán áreas anteriores del hipocampo y los recuerdos remotos áreas posteriores.

Metodología: La muestra estaba formada por 23 pacientes, 18 con epilepsia de lóbulo temporal y 5 con lesiones cerebrales en zonas temporales o frontales. Durante una sesión de RMf se pidió a los participantes que realizaran una tarea de memoria en la que debían recordar hechos autobiográficos (recientes y remotos) previamente acordados. Las imágenes de resonancia resultantes fueron analizadas utilizando el programa SPM12.

Resultados: Los resultados mostraron activación del hipocampo en 19 de los 23 participantes, presentando mayores activaciones en áreas anteriores a diversos niveles de significación.

Conclusiones: De forma individual, se puede apreciar que la tarea de memoria activa de manera fiable el hipocampo en el 82,6 % de los pacientes, lo que parece confirmar la primera hipótesis. Sin embargo, esta actividad no se produce de manera diferente en función de si se realiza una tarea de memoria reciente o remota, por lo que no se puede confirmar la segunda hipótesis. Esta información es de gran importancia de cara a una futura intervención quirúrgica.

Palabras clave: memoria episódica, hipocampo, epilepsia, evaluación quirúrgica, resonancia magnética funcional.

Abstract

Introduction: Surgical operations in patients with lesions in the temporal lobe may cause deficits in their episodic memory. However, there are no functional magnetic resonance imaging (fMRI) protocols that individually inform about the functionality of the hippocampus. The aim of the present study was to map the functionality of this area by using a new autobiographical memory task. The proposed hypotheses were: 1) the autobiographical memory task will activate the hippocampus and 2) recent memories will activate the anterior hippocampus whereas remote memories will activate posterior regions.

Method: The sample was formed by 23 patients, 18 with temporal lobe epilepsy and 5 with brain lesions in temporal or frontal regions. During an fMRI session, participants were asked to perform a memory task in which they had to recall previously agreed autobiographical events (recent and remote). The resulting resonance images were analyzed using the SPM12 software.

Results: Results revealed hippocampal activation in 19 out of the 23 participants, showing higher activations in anterior areas at different levels of significance.

Conclusions: At the individual level, we observed that the memory task consistently activated the hippocampus in the 82.6% of patients, thus confirming the first hypothesis. However, this activity did not differ between recent and remote memory, so the second hypothesis could not be confirmed. This information is of great importance for future surgical operations.

Keywords: episodic memory, hippocampus, epilepsy, presurgical evaluation, functional magnetic resonance imaging.

Introducción

La epilepsia es un trastorno del sistema nervioso central cuya prevalencia en España alcanza cifras alrededor de los 5-10 habitantes por cada 1000. Además, se calcula que el 30 % de los pacientes con esta enfermedad presentan una resistencia a los fármacos que les impide recibir un adecuado tratamiento. Así pues, se aproxima que del total de 240 000 pacientes que sufren epilepsia en España, 80 000 presentan epilepsia farmacorresistente (Rufo Campos, Sancho Rieger, de la Peña Mayor, Masramón Morell y Rejas Gutierrez 2008). Concretamente, López Hernández y Solís (2012) establecen que el 60-70 % de las epilepsias focales complejas resistentes al tratamiento corresponden a epilepsia del lóbulo temporal.

La intervención quirúrgica constituye en estos casos la única alternativa de tratamiento. Sin embargo, estudios previos han demostrado que la intervención en los pacientes con epilepsia de lóbulo temporal farmacorresistente puede producir déficits de memoria episódica (Addis, Moscovitch y McAndrews 2007; Maguire, Vargha-Khadem y Mishkin 2001).

Tal y como afirman Denkova y Manning (2014), los déficits en la memoria episódica pueden afectar significativamente a la calidad de vida de la persona, ya que este tipo de memoria no solo es relevante para los recuerdos pasados, sino también para la

capacidad de proyectarlos en el futuro. Así pues, son muchos los estudios que han tratado de mapear la funcionalidad del hipocampo a fin de evitar posibles amnesias tras la intervención. Un ejemplo de ello es el estudio de Ávila Rivera et al. (2006), en el que se utilizaron diversas tareas como el recuerdo de imágenes y el mapeo de la ciudad. Sin embargo, estas tareas solo lograron mapear el hipocampo posterior y no la parte anterior del hipocampo. Otros estudios han utilizado tareas de recuerdo de caras, imágenes y palabras consiguiendo activaciones en hipocampo anterior a nivel grupal, pero no individual (Golby et al. 2001).

Por otro lado, a la hora de mapear el hipocampo, es importante tener en cuenta la información aportada por estudios anteriores, los cuales sugieren la existencia de disociaciones funcionales entre subregiones del hipocampo. Así pues, se cree que el hipocampo anterior y posterior podrían encargarse de tareas diferentes aunque relacionadas con la recuperación de memoria episódica (Sheldon, McAndrews, Pruessner y Moscovitch 2016).

Más concretamente, se ha propuesto que el hipocampo posterior contiene más información sobre recuerdos remotos, mientras que la región anterior contiene más información sobre recuerdos recientes (Bonicci et al. 2012; Bonnici y Maguire 2018; Sheldon, McAndrews, Pruessner y Moscovitch 2016; Burgess, Maguire y O'Keefe 2002; Vargha-Khadem et al. 1997).

En base a toda esta información, el presente estudio plantea como objetivo desarrollar una tarea de memoria que logre mapear la funcionalidad del hipocampo, de modo que se puedan prevenir alteraciones de memoria episódica tras la intervención.

Además, se plantean dos hipótesis: 1) la tarea de recuerdos autobiográficos activará el hipocampo de forma fiable de manera individual; y 2) los recuerdos más recientes se encuentran en áreas anteriores del hipocampo, mientras que aquellos más remotos se trasladan hacia áreas posteriores.

Método

Diseño

El presente estudio se enmarca dentro de una investigación de corte transversal, puesto que los datos fueron recogidos en una sola sesión de RMf.

Participantes

La muestra fue seleccionada a partir de los pacientes con lesiones cerebrales que eran derivados de neurología por requerir una prueba de neuroimagen. Así pues, estaba formada por 23 pacientes con lesiones cerebrales: 11 hombres y 12 mujeres.

La media de edad era de 44 años (DE 10,48). Además, del total de participantes, 18 presentaban epilepsia de lóbulo temporal y 5 lesiones cerebrales en zonas temporales o frontales. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado para llevar a cabo el estudio de neuroimagen.

Procedimiento

En primer lugar, se solicitó a cada uno de los pacientes que seleccionara cuáles eran los tres recuerdos recientes y los tres recuerdos remotos que iba a activar durante la

sesión de resonancia. Posteriormente, se procedió a practicar con ellos la tarea que debían realizar para comprobar que la habían comprendido correctamente.

Durante la sesión de RMf, se pidió de forma individual a los pacientes que realizaran la tarea de memoria. Esta constaba de 6 bloques de control en los que el paciente debía contar hacia atrás de dos en dos desde el número 100 y 6 bloques en los que debía activar el recuerdo previamente pactado con él (véase la figura 1). Los recuerdos se activaban con una palabra clave pactada previamente. Por ejemplo, se decía *boda* para iniciar el recuerdo del día de su boda.

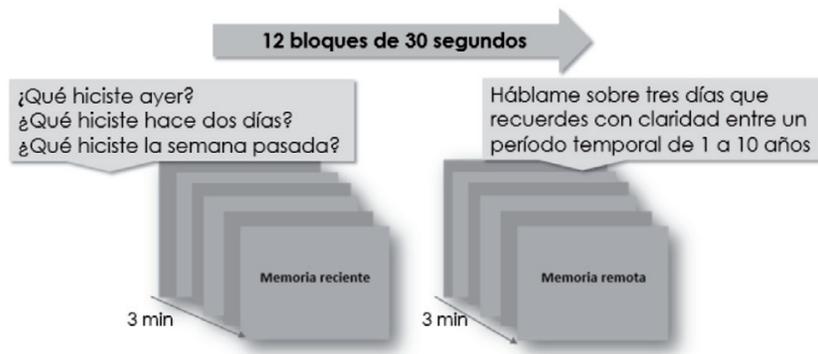


Figura 1. Descripción de la tarea de memoria utilizada durante la resonancia.

A continuación se presenta un ejemplo de la secuencia que los pacientes debían seguir. Así pues, la condición control y activación se alternaban durante los 6 minutos que duraba la tarea (véase la figura 2). Concretamente, la condición de activación incluía 3 minutos para los recuerdos recientes y 3 minutos para los recuerdos remotos.

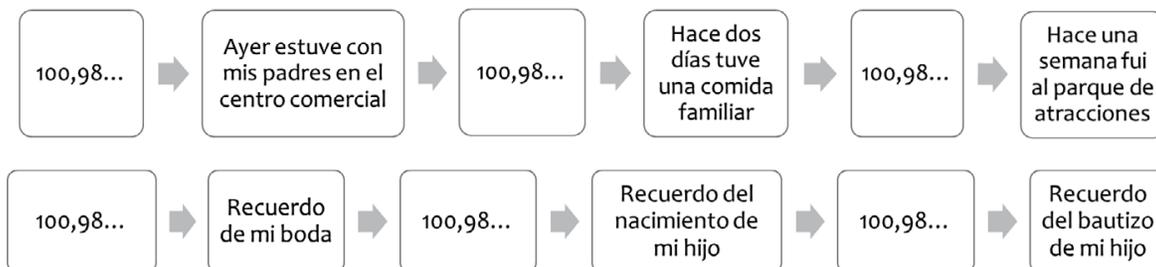


Figura 2. Ejemplo de la secuencia para el recuerdo reciente y remoto, respectivamente.

En cuando a la obtención y el preprocesado de las imágenes de resonancia, es importante añadir que fueron adquiridas mediante un escáner Philips Achieva 3T. La imagen anatómica en 3D se obtuvo mediante una secuencia T1w MPRAGE (TR=8,15 ms; TE=3,73 ms; matriz=256x256; tamaño de vóxel=1x1x1 mm; ángulo de inclinación=8°; 150 volúmenes), mientras que para los datos funcionales se utilizó una secuencia T2* EPI (TR=2500 ms; TE=30 ms; matriz=80x80; tamaño de vóxel=3x3x4 mm; ángulo de inclinación=85°; 144 volúmenes).

Para el preprocesado de los datos se siguió el procedimiento estándar en SPM12: 1) corrección de movimiento (realineamiento a la media de las imágenes EPI); 2) corrección del T1 con la media de las imágenes funcionales; 3) segmentación (sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo); 4) normalización al espacio MNI y 5) suavizado espacial (6 mm FWHM). Tras esto, se definieron las condiciones de control y activación en el primer nivel. Por último, se aplicó un filtro de paso alto (128 s) para eliminar los componentes de baja frecuencia.

Análisis

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo en el segundo nivel del SPM12. Las imágenes resultantes de los contrastes definidos en el primer nivel (reciente vs. control, recuerdo (reciente + remota) vs. control y remota vs. control) se computaron tanto grupalmente como individualmente. En el grupo se utilizó una prueba T para una muestra (usando distintos umbrales estadísticos, véase la tabla 1), mientras que las activaciones para cada paciente se obtuvieron analizando sus mapas de activación utilizando un umbral estadístico menos estricto ($p < 0,005$, sin corregir por múltiples comparaciones).

Por otra parte, puesto que el objetivo del estudio era analizar la actividad del hipocampo (diferenciando entre anterior, medio y posterior), definimos regiones de interés (ROI) que permitieran extraer la actividad hipocampal siguiendo esta parcelación. Para ello, segmentamos manualmente el hipocampo izquierdo y derecho en espacio MNI siguiendo el procedimiento descrito en Watson et al. (1992) y Hasboun et al. (1996). Esta segmentación fue llevada a cabo por una experta trazadora utilizando el *software* MRICron.

Finalmente, estas ROI fueron utilizadas en los subsecuentes análisis a fin de observar el número de vóxeles resultantes en cada región para las diferentes condiciones.

Resultados

El análisis grupal de las imágenes de RMf, considerando conjuntamente ambos tipos de recuerdo (memoria reciente + memoria remota), muestra activaciones en diversas áreas cerebrales, acorde a lo esperado.

En primer lugar, se puede observar una clara activación en el hipocampo anterior y posterior durante la condición de activación. Además, también se pueden apreciar activaciones en la corteza cingulada posterior y prefrontal medial que corresponden a la red por defecto del cerebro, así como activaciones en el lóbulo frontal inferior (véase la figura 3). Por otra parte, cabe destacar que la comparación entre la condición de memoria reciente frente a memoria remota no produjo ninguna diferencia significativa en el análisis grupal.

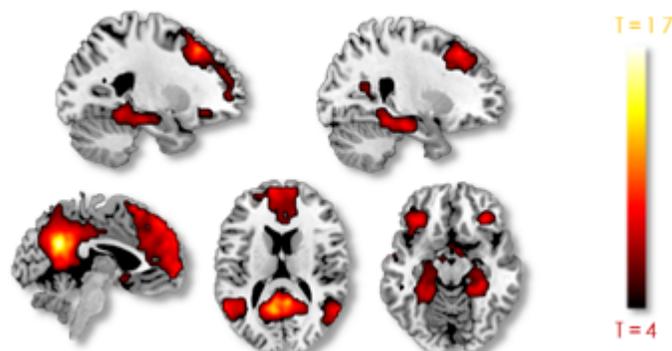


Figura 3. Activaciones de toda la muestra durante la tarea de memoria ($p < 0,05$, corregido FWE a nivel de clúster).

En cuanto al análisis grupal de las ROI del hipocampo anterior, medio y posterior utilizando diversos niveles de significación, se puede observar que la región anterior del hipocampo es la que ha presentado una mayor activación durante la tarea de memoria autobiográfica (véase la tabla 1). Sin embargo, cabe destacar que esta predominancia de la zona anterior se da independientemente de si el recuerdo activado es reciente o remoto. Así pues, se han encontrado los mismos resultados a diferentes niveles de significación estadística.

Tabla 1
Número de vóxels activados en cada condición y en cada ROI del hipocampo para los datos de toda la muestra

		Hipocampo izquierdo			Hipocampo derecho		
		Anterior	Medio	Posterior	Anterior	Medio	Posterior
Reciente vs. control	0,05 FWE	6	3	2	3	5	0
	0,001 unc.	4	1	1	0	2	0
	0,005 unc.	9	3	2	7	7	0
Remota vs. control	0,05 FWE	16	2	0	7	9	1
	0,001 unc.	12	1	0	3	7	0
	0,005 unc.	22	2	0	15	9	1
Reciente + Remota vs. control	0,05 FWE	18	6	2	12	5	1
	0,001 unc.	14	2	0	7	4	0
	0,005 unc.	21	6	2	16	5	1

Finalmente, el análisis individual realizado para cada uno de los pacientes (véase la tabla 2) muestra que la tarea de memoria autobiográfica activa el hipocampo (ya sea derecho o izquierdo) en 19 de los 23 participantes estableciendo un nivel de significación inferior ($p < 0,005$, sin corrección FWE).

Tabla 2
Número de vóxeles activados en el hipocampo para cada paciente
($p < 0,005$, sin corrección FWE)

CÓDIGO	SEXO	EDAD	LATERALIDAD	Memoria reciente		Memoria remota	
				Izq.	Dcho.	Izq.	Dcho.
01_ARG	H	40	SIN DATOS	0	0	0	0
02_FSR	H	33	10	0	9	0	1
03_MND	H	54	10	0	0	0	0
05_OCD	M	47	13	0	3	0	0
06_CCG	M	46	20	1	1	5	9
10_JDG	H	44	15	3	16	1	0
13_IFB	M	62	12	9	12	0	25
14_JEV	H	28	16	0	0	2	0
15_ALV	M	51	11	0	0	0	0
16_AFF	H	45	20	1	22	0	0
17_VRM	H	39	12	1	0	4	19
18_FPM	H	60	11	0	0	0	0
19_RLP	M	48	12	0	0	0	3
20_ACS	M	32	35	2	22	2	0
22_JLT	H	63	14	4	0	16	0
23_GGG	H	30	18	2	0	16	1
24_AAB	M	36	13	0	1	0	0
25_VPM	M	31	12	0	0	0	2
26_MFR	M	51	15	0	0	8	6
27_MTO	H	42	16	0	0	0	1
28_MPB	M	43	28	1	0	1	8
29_BEC	M	28	11	0	0	11	3
30_SMR	M	46	17	0	0	1	0

Discusión y conclusiones

El objetivo del presente estudio era desarrollar una tarea de memoria que lograra mapear la funcionalidad del hipocampo con el fin de evitar déficits de memoria tras una intervención quirúrgica. Así pues, se plantearon varias hipótesis: 1) la tarea de recuerdos autobiográficos activará el hipocampo de forma fiable de manera individual; y 2) los recuerdos más recientes se encontrarán en áreas anteriores del hipocampo, mientras que aquellos más remotos se trasladarán hacia áreas posteriores.

Estudios anteriores como el de Golby et al. (2001) y Ávila Rivera et al. (2006) han tratado de desarrollar tareas que activaran el hipocampo en su totalidad. Sin embargo, solo consiguieron mapear parte de este con una baja fiabilidad individual. Los resultados derivados del análisis individual en nuestro estudio muestran que la tarea de memoria autobiográfica utilizada en esta investigación ha activado de manera considerable el hipocampo en su totalidad, ya que se ha registrado actividad en el 82,6 % de los pacientes. En este sentido se mejoran los datos de procedimientos anteriores diseñados para este fin, confirmando así que los datos van en la línea de la primera hipótesis.

Por otro lado, a partir del análisis de datos de toda la muestra, se puede ver de nuevo que el hipocampo se activa durante la tarea. Sin embargo, no lo hace de manera diferente en función de si se realiza una tarea de memoria reciente o remota, como afirmaban diversas investigaciones hasta el momento (Bonicci et al. 2012; Bonnici y Maguire 2018). Por tanto, no se puede confirmar la segunda hipótesis.

Estos resultados generan una contradicción en base a la información aportada por estudios anteriores, los cuales plantean la existencia de una disociación funcional entre la región anterior y posterior del hipocampo (Sheldon, McAndrews, Pruessner y Moscovitch 2016; Burgess, Maguire y O'Keefe 2002; Vargha-Khadem et al. 1997). No obstante, los resultados obtenidos en el presente estudio podrían explicarse por el hecho de no haber tenido en cuenta la activación del área anterior y posterior de forma individual en cada uno de los pacientes, sino que solamente se ha tenido en cuenta esta separación en el análisis global de la muestra.

Para acabar, cabe añadir que la investigación presenta ciertas limitaciones; entre ellas, destaca la ausencia de un grupo control, así como la no aleatorización de la muestra y su reducido tamaño. Sin embargo, consideramos que los resultados obtenidos en el presente estudio pueden resultar de gran utilidad de cara a evitar los déficits derivados de una intervención quirúrgica en el hipocampo.

En definitiva, esta investigación nos permite llegar a varias conclusiones. Por un lado, la tarea de memoria se presentaría como una de las primeras que consigue activar tanto el hipocampo anterior como posterior de manera fiable y, por otro lado, los resultados parecen indicar que no existe una disociación funcional entre la región anterior y posterior del hipocampo.

Referencias bibliográficas

- Addis, Donna Rose, Morris Moscovitch y Mary Pat McAndrews. 2007. «Consequences of hippocampal damage across the autobiographical memory network in left temporal lobe epilepsy». *Brain*, 130: 2327-2342.
- Ávila Rivera, César et al. 2006. «Memory lateralization with 2 functional MR imaging tasks in patients with lesions in the temporal lobe». *American journal of neuroradiology*, 27: 498-503.
- Bonicci, Heidi, Martin Chadwick, Antoine Lutti, Demis Hassabis, Nikolaus Weiskopf y Eleanor Maguire. 2012. «Detecting representations of recent and remote autobiographical memories in vmPFC and hippocampus». *Journal of Neuroscience*, 32: 16982-16991.
- Bonnici, Heidi y Eleanor Maguire. 2018. «Two years later—Revisiting autobiographical memory representations in vmPFC and hippocampus». *Neuropsychologia*, 110: 159-169.
- Burgess, Neil, Eleanor Maguire y John O'Keefe. 2002. «The human hippocampus and spatial and episodic memory». *Neuron*, 35: 625-641.
- Denkova, Ekaterina y Liliann Manning. 2014. «fMRI contributions to addressing autobiographical memory impairment in temporal lobe pathology». *World journal of radiology*, 6: 93-105.
- Golby, Alexandra et al. 2001. «Material-specific lateralization in the medial temporal lobe and prefrontal cortex during memory encoding». *Brain*, 124: 1841-1854.
- Hasboun, Dominique et al. 1996. «MR determination of hippocampal volume: comparison of three methods». *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 17: 1091-1098.

- López Hernández, Estela y Hugo Solís. 2012. «Epilepsia del lóbulo temporal y las neuronas hipocampales de las áreas CA1 y CA3». *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 55: 16-25.
- Maguire, Eleanor, Faraneh Vargha Khadem y Mortimer Mishkin. 2001. «The effects of bilateral hippocampal damage on fMRI regional activations and interactions during memory retrieval». *Brain*, 124: 1156-1170.
- Rufo Campos, Miguel, Jerónimo Sancho Rieger, Pilar de la Peña Mayor, Xavier Masramón Morell y Javier Rejas Gutierrez. 2008. «Pautas terapéuticas en el paciente con epilepsia farmacorresistente en consultas ambulatorias de neurología y epilepsia en España». *Revista de Neurología*, 47: 517-524.
- Sheldon, Signy, Mary Pat McAndrews, Jens Pruessner y Morris Moscovitch. 2016. «Dissociating patterns of anterior and posterior hippocampal activity and connectivity during distinct forms of category fluency». *Neuropsychologia*, 90: 148-158.
- Vargha Khadem, Faraneh, David Gadian, Kate Watkins, Alan Connelly, Wim Van Paesschen y Mortimer Mishkin. 1997. «Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory». *Science*, 277: 376-380.
- Watson, Craig et al. 1992. «Anatomic basis of amygdaloid and hippocampal volume measurement by magnetic resonance imaging». *Neurology*, 42: 1743-1750.