



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

**Aplicació de noves tècniques de neuroimatge
a l'avaluació pre-quirúrgica de l'epilèpsia:
la combinació de la RM per tensor de difusió (DTI)
i la PET-FDG, i la sostracció de la SPECT ictal amb la
PET-FDG interictal co-registrada amb la RM (PISCOM)**

Javier Aparicio Calvo

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Aplicació de noves tècniques de neuroimatge a
l'avaluació pre-quirúrgica de l'epilèpsia:
la combinació de la RM per tensor de difusió (DTI) i
la PET-FDG, i la sostracció de la SPECT ictal amb la
PET-FDG interictal co-registrada amb la RM
(PISCOM)

*Memòria de tesi doctoral
presentada per Javier Aparicio Calvo
per optar al grau de doctor per la Universitat de
Barcelona*

*Dirigida per:
Prof. Jaime Campistol Plana
(Servei de Pediatria, Hospital Sant Joan de Déu)
Prof. Francisco Javier Setoain Perego
(Servei Medicina Nuclear, Hospital Clínic)*

*Programa de Doctorat Medicina i Recerca Translacional
Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona*

Març 2022



UNIVERSITAT DE BARCELONA

Jaime Campistol Plana, catedràtic de Pediatria de la Universitat de Barcelona, i
Francisco Javier Setoain Perego, professor associat de Radiologia i Medicina Física
de la Universitat de Barcelona,

CERTIFIQUEN:

Que Javier Aparicio, Llicenciat en Medicina i Especialista en Neurologia, ha realitzat
sota la nostra direcció la present Tesi Doctoral titulada “Aplicació de noves tècniques
de neuroimatge a l'avaluació pre-quirúrgica de l'epilèpsia: la combinació de la RM
per tensor de difusió (DTI) i la PET-FDG, i la sostracció de la SPECT ictal amb la PET-
FDG interictal co-registrada amb la RM (PISCOM)”, i reuneix les condicions
necessàries per a la lectura i defensa pública d'aquesta.

Prof. Jaime Campistol Plana

Prof. Francisco Javier Setoain Perego

**FRANCISCO
JAVIER
SETOAIN
PEREGO - DNI
46121011P** Firmado
digitalmente por
FRANCISCO JAVIER
SETOAIN PEREGO -
DNI 46121011P
Fecha: 2022.03.17
13:11:15 +01'00'

Barcelona, 17 de Març de 2022

A Kai i Violeta,

Agraïments

Aquesta tesi doctoral ha sigut el fruit d'anys d'esforços i perseverança, sustentada pel recolzament directe o indirecte de molta gent, a la que m'agradaria recordar i agrair la seva ajuda.

En primer lloc, mencionar als meus directors de tesi, el Dr. Jaume Campistol i el Dr. Xavier Setoain, que han representat el far necessari per arribar a finalitzar aquest treball. El seu recolzament constant i els seus consells als moments més complicats, han significat una empena imprescindible per poder avançar i no defallir a l'hora de finalitzar el projecte.

Un altre equip bàsic per l'èxit d'aquest treball ha sigut el Grup d'Imatges Biomèdiques de la Universitat de Barcelona. A la primera etapa d'aquest estudi, el Dr. Carles Falcó i les Dres. Anna Calvo i Berta Martí-Fuster van ser peces fonamentals per poder completar l'anàlisi de les neuroimatges. A la segona part, en relació amb el treball sobre el PISCOM, la Dra. Aida Niñerola-Baizán va aportar la seva experiència i el seu temps per poder realitzar el processament de les imatges de Medicina Nuclear. La seva col·laboració va ser tan important que tot l'equip no vam tenir cap dubte en considerar-la coautora del segona publicació. Em sento molt afortunat d'haver pogut treballar amb aquest equip amb tanta experiència en el processat de la neuroimatge, tant a nivell professional com a nivell humà.

Una altre pilar per poder aconseguir l'objectiu han sigut els equips de professionals de les Unitats d'Epilèpsia, tant de l'Hospital Clínic, a la primera etapa treballant amb població adulta, com el de l'Hospital Sant Joan de Déu, que ha sigut fonamental a la segona part del treball amb població pediàtrica.

En primer lloc, agrair a la Dra. Mar Carreño que em proposés incorporar-me com a becari a la Unitat d'Epilèpsia als voltants del 2009, sense la seva confiança res de tot això hagués estat possible. Dintre de la Unitat d'Epilèpsia, el Dr. Antonio

Donaire em va motivar per començar el treball que actualment presento, i tot l'equip multidisciplinari (Iratxe Maestro, Dr. Santiago Fernández, Dra. Núria Bargalló, Dr. Jordi Rumià, Dra. Teresa Boget, Dr. Luís Pintor, i el meu actual director de tesi, el Dr. Xavier Setoain) em va recolzar sense fissures a la meua etapa a l'Hospital Clínic. Tampoc vull oblidar-me de totes les infermers/es i tècnics/iques del Servei de Neurologia que em van donar els ànims necessaris per continuar dia rere dia.

Al canviar a la Unitat d'Epilèpsia pediàtrica, vaig ser també molt ben acollit. Inicialment, el Dr. Francesc Sanmartí, i posteriorment, la Dra. Victoria San Antonio em van donar tot el seu suport per continuar realitzant els projectes que compondrien aquesta tesi doctoral. A més, a nivell del servei de Neuropediatria, primer el Dr. Jaume Campistol, i actualment, la Dra. Carme Fons, juntament amb el Professor Alexis Arzimanoglou, sempre han mostrat interès pel meu treball, facilitant el camí per poder portar-lo a terme. No puc deixar d'esmentar a la resta de l'equip multidisciplinari de la Unitat d'Epilèpsia, que sempre que els hi demanat, he rebut la seva ajuda. La llista de noms és molt llarga, però avarca des de Neurocirurgia (Dr. Santiago Candela), a Diagnòstic per la Imatge (Jordi Muchart) o Anatomia Patològica (Dra. Cristina Jou), sense oblidar-me dels meus companys/es de la Unitat (Alia Ramírez, Carlos Valera i Jana Domínguez). A més, tot l'equip d'infermeria i tècnics/iques de Neurofisiologia (especialment a l'equip d'infermeres de la Unitat d'Epilèpsia), juntament amb la gestora de casos d'Epilèpsia (Cristina Càmarà) i les administratives del servei de Neurologia, sempre han sigut un suport en tots aquests anys de treball.

I haig de fer una menció apart del servei de Medicina Nuclear de l'Hospital Clínic. Tant al primer com al segon treball, l'equip liderat pel Dr. Xavier Setoain m'ha ajudat a assolir tots els objectius com si fossin seus, no dubtant a treballar hores extres, incloent caps de setmana per poder complir amb els terminis. Només puc

agrair de tot cor tota la dedicació dels Drs. Sebastià Rubí i Andrés Perissinotti, uns grans col·legues i millors amics.

Finalment, i no menys important, un agraïment especial a la meva dona, Violeta, i al meu fill, Kai. Ells han hagut de patir-me durant les llargues hores de treball, però sempre he rebut la seva estima i comprensió. Encara que d'en Kai, me'ls ha transmès a la seva manera, ja que es va incorporar a la família al febrer d'aquest any, i té un llenguatge ben diferent, però adorable. Dintre de la família, no em puc oblidar dels meus pares i germans, com dels meus sogres i cunyats/des, que sempre m'han recolzat i donat ànims per no abandonar i continuar fins assolir l'objectiu, malgrat l'esclat d'una pandèmia que va frenar-ho tot.

I per descomptat, donar les gràcies a totes les persones amb epilèpsia que van donar el seu consentiment per participar als estudis. Tot l'esforç està encaminat per tornar-los el favor, intentant millorar les seves vides.

Índex

Resum de la tesi	17
Introducció	21
1.1 Epilèpsia: epidemiologia i definició	23
1.2 Epilèpsia focal fàrmac-resistent: etiologia i tractament	27
1.3 Valoració pre-quirúrgica de l'epilèpsia	38
1.3.1 Procediments bàsics a l'avaluació pre-quirúrgica	40
1.3.2 Procediments específics a l'avaluació pre-quirúrgica	44
1.3.3 Nous procediments a l'avaluació pre-quirúrgica	53
Hipòtesis de treball i objectius.....	57
Hipòtesis	59
Objectius.....	61
Investigació i resultats	63
Article 1.....	65
Article 2.....	89
Discussió.....	101
Conclusions	113
Referències Bibliogràfiques	117

Glossari

EEG	Electroencefalograma
ILAE	Lliga Internacional contra l'Epilèpsia
RM	Ressonància magnètica
DCF	Displàsia cortical focal
ZE	Zona epileptògena
VEEG	Video-electroencefalograma
SPECT	Tomografia d'emissió de fotó únic
PET	Tomografia per emissió de positrons
FDG	18F- Fluorodesoxiglucosa
SISCOM	Sostracció de la SPECT ictal co-registrada amb la RM
SPM	Statistical Parametric Mapping
MEG	Magnetoencefalografia
RMf	Ressonància magnètica funcional
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
SEEG	Estèreo-electroencefalografia
C-EEG	Elèctrodes intracranials implantats mitjançant craneotomia oberta
DTI	Ressonància magnètica per tensor de difusió
MD	Difusió mitjana
FA	Anisotropia fraccionada
PISCOM	Sostracció de PET-FDG interictal i SPECT ictal co-registrada amb RM
ETM + EH	Epilèpsia temporal medial amb esclerosi d'hipocamp

Tesi en format de compendi d'articles

La tesi consta de 1 objectiu general i 2 articles:

Objectiu general: Valorar la utilitat dels nous processaments d'imatge com son la combinació de la RM per tensor de difusió (DTI) amb la PET-FDG, i la sostracció del SPECT ictal amb el PET-FDG interictal co-registrada amb la RM (PISCOM), a l'avaluació pre-quirúrgica de pacients amb epilèpsia focal fàrmac-resistent.

Article 1:

Aparicio J, Carreño M, Bargalló N, Setoain X, Rubí S, Rumià J, Falcón C, Calvo A, Martí-Fuster B, Padilla N, Boget T, Pintor L, Donaire A. *Combined 18F-PET-FDG and diffusion tensor imaging in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis* Neuroimage Clin. 2016 May 6;12:976-989. Factor d'impacte: 2.406. Quartil: Q1. Àrea: Medicina.

Article 2:

Aparicio J, Niñerola-Baizán A, Perissinotti A, Rubí S, Muchart J, Candela-Cantó S, Campistol J., Setoain X (Aparicio J. i Niñerola-Baizán A. van contribuir de igual manera) *Presurgical evaluation of drug-resistant pediatric focal epilepsy with PISCOM compared to SISCOM and PET-FDG* Seizure. Published:March 15, 2022. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.03.010>. Factor d'impacte: 1.158. Quartil: Q2. Àrea: Medicina.

Resum de la tesi

Títol: Aplicació de noves tècniques de neuroimatge a l'avaluació pre-quirúrgica de l'epilèpsia: la combinació de la RM per tensor de difusió (DTI) i la PET-FDG, i la sostracció de la SPECT ictal amb la PET-FDG interictal co-registrada amb la RM (PISCOM)

Introducció: Aproximadament, un 40% dels pacients amb epilèpsia focal son fàrmac-resistents. En aquests casos, la cirurgia de l'epilèpsia pot controlar o reduir significativament les crisis. La zona epileptògena (ZE) és la regió cerebral que la seva resecció implicaria la llibertat de crisis. Malauradament, no hi ha cap prova que determini amb precisió la ZE.

Hipòtesis: Les alteracions de la DTI que valora la integritat de la substància blanca i les anomalies corticals determinades per la PET-FDG estan relacionades. Per altra banda, el PISCOM té una utilitat similar al SISCOM per detectar la zona d'inici ictal, però evitant la realització de la SPECT interictal. Aquests dos nous processaments de la neuroimatge cerebral permetrien determinar amb major precisió la ZE.

Objectius: Valorar la utilitat de la combinació de la DTI amb la PET-FDG i el PISCOM a l'avaluació pre-quirúrgica de l'epilèpsia fàrmac-resistent. De forma més específica, es pretén determinar la localització de les alteracions de la DTI i la seva relació amb l'hipometabolisme cortical de la PET-FDG i la resecció de la potencial ZE, en pacient adults amb epilèpsia temporal medial amb esclerosi de hipocamp (ETM + EH). En el cas del PISCOM, l'objectiu es valorar la validesa del PISCOM per a identificar la potencial ZE, comparat amb el SISCOM i la PET-FDG, en pacients pediàtrics amb una epilèpsia focal fàrmac-resistent.

Mètodes: De forma retrospectiva, es van analitzar, i comparar amb un grup control sa, els resultats de la DTI i la PET-FDG en una mostra de 21 pacients adults amb ETM + EH, que havien sigut valorats amb una avaluació pre-quirúrgica i a 18 se'ls havia realitzat una cirurgia d'epilèpsia. Respecte al PISCOM, la mostra estava formada per 22 pacients pediàtrics amb epilèpsia focal fàrmac-resistent, majoritàriament extra-temporal. Els resultats del PISCOM es van comparar amb les alteracions determinades pel SISCOM i la PET-FDG, realitzades durant l'avaluació pre-quirúrgica, i amb la ZE determinada per la resecció quirúrgica, la histologia, i el seguiment clínic post-quirúrgic favorable.

Resultats: Les anomalies determinades per la combinació de la DTI i la PET-FDG van ser extenses, però sent més difuses quan la ETM + EH estava lateralitzada a l'hemisferi esquerre. Segons l'extensió de l'hipometabolisme de la PET-FDG al lòbul temporal epilèptic, es van diferenciar tres grups: anterior, mig i posterior. El grup anterior es relacionava amb alteracions de la DTI més anteriors, a diferència dels altres dos grups on les anomalies de la DTI eren tant anteriors com posteriors. No es va objectivar una relació clara entre les troballes de la DTI i la PET-FDG, i els resultats post-quirúrgics. El PISCOM va localitzar de forma exitosa la ZE en un major número de casos que el SISCOM (86% vs 54%, respectivament), i en una proporció similar a la PET-FDG. La ZE va ser identificada en tots els pacients només sent necessaris els resultats de la PET-FDG i el PISCOM. Es va observar una major concordança global entre observadors a l'analitzar els resultats del PISCOM, comparats amb els de la PET-FDG i el SISCOM.

Conclusions: Els resultats de la combinació de la DTI i la PET-FDG mostren una relació entre ambdues tècniques, permetent identificar diferents xarxes neuronals implicades en una mateixa patologia (ETM + EH), en funció de l'extensió de l'hipometabolisme de la PET-FDG, però sense una clara relació amb els resultats post-quirúrgics. Els resultats del PISCOM suggereixen que podria ser una tècnica complementària per inferir la ZE als

casos amb una PET-FDG dubtosa o negativa, substituint al SISCOM i evitant la realització de la SPECT interictal. Ambdues noves tècniques de neuroimatge podrien tenir una utilitat a l'avaluació pre-quirúrgica de l'epilèpsia per ajudar a inferir de forma més precisa la localització de la ZE.

Introducció

1.1 Epilèpsia: epidemiologia i definició

L'epilèpsia és una de les malalties neurològiques cròniques més prevalent. Es calcula que la prevalença puntual d'epilèpsia a nivell mundial és de 6.38/1000 persones (sent entre 4 i 15/1000 persones en països desenvolupats¹), i la prevalença de període (al llarg de la vida) és de 7.60/1000 persones². Respecte a l'edat, els resultats dels estudis són homogenis, mostrant una baixa prevalença en els primers anys de vida, amb un increment progressiu, trobant el seu màxim en l'adolescència i en els adults joves, i disminuint després dels 30 anys, romanent constant per la resta de la vida². Una altra variable amb la qual s'associa una alta prevalença d'epilèpsia és el nivell socioeconòmic baix³. No s'han objectivat diferències estadísticament significatives entre gèneres².

Respecte a la incidència de l'epilèpsia, en una recent revisió sistemàtica amb metaanàlisi, es va estimar que la incidència mundial és de 61.44/100000 persones-any², sent més alta en els extrems de la vida, aconseguint el seu màxim al primer any de vida i a la tercera edat^{4,5}. Per contra, no s'han trobat, de manera unànime, diferències estadísticament significatives a la incidència de l'epilèpsia entre gèneres i entre grups ètnics concrets.

L'epilèpsia és una malaltia que afecta diferents nivells de la vida del pacient: social, laboral,..., disminuint la seva qualitat de vida^{7,8}, i a més, disminueix la seva esperança de vida. S'ha observat que els individus amb diagnòstic d'epilèpsia presenten una mortalitat entre 1.6 a 3 vegades major que individus de la població general⁹, sent la població pediàtrica la més afectada. Ja que la majoria dels estudis han trobat una relació inversa entre la taxa de mortalitat estandarditzada i l'edat, per a totes les causes de mort en epilèpsia¹⁰.

Després de descriure la importància de l'epilèpsia a nivell sanitari, és necessari explicar les seves característiques, però abans s'ha de conèixer el concepte de crisi epilèptica. Una crisi epilèptica consisteix en un esdeveniment transitori de signes i/o símptomes desencadenats per una activitat neuronal anormal, excessiva o síncrona a nivell cerebral¹⁰. Al diagnòstic diferencial és important distingir els esdeveniments paroxístmics que poden imitar les crisis epilèptiques, principalment, episodis cardiovasculars (síncopes), trastorns psiquiàtrics, del son o del moviment¹¹.

La definició d'epilèpsia per part de la Lliga Internacional contra l'Epilèpsia (ILAE) requereix qualsevol de les següents condicions¹⁰:

- Almenys, la presència de dues crisis epilèptiques no provocades (o reflexes), amb més de 24h de separació.
- Una crisi no provocada (o reflexa), juntament amb una probabilitat de presentar noves crisis durant els 10 anys següents similar al risc general de recurrència (com a mínim un 60%) després de dues crisis no provocades (exemples que incrementen la probabilitat de presentar noves crisis són objectivar una lesió potencialment epileptogènica a la neuroimatge, o registrar activitat epileptiforme a l'EEG).
- Diagnòstic d'una síndrome epilèptica.

Als últims anys, la ILAE ha proposat una nova classificació (Figura 1), que es caracteritza per incloure diferents nivells d'informació per a aconseguir el millor maneig possible del pacient^{12,13}. Al primer nivell, es defineix el tipus de crisi epilèptica: focal, generalitzada, o d'inici desconegut. Les crisis focals es caracteritzen per originar-se en xarxes cerebrals limitades a un hemisferi. Per contra, les crisis generalitzades es defineixen per iniciar-se en xarxes cerebrals de

distribució bilateral.

Al segon nivell, es defineix el tipus d'epilèpsia, podent ser focal, generalitzada, combinada focal i generalitzada, o inclassificable. Els tipus d'epilèpsia no es caracteritza només per la mena de crisi que presenten, sinó que han de ser recolzats amb un EEG. Per exemple, per a classificar una epilèpsia com generalitzada, a més de presentar crisis epilèptiques generalitzades, ha de presentar anomalies epileptiformes generalitzades a l'EEG interictal. D'altra banda, l'epilèpsia focal inclou tant els trastorns epilèptics unifocals com els multifocals, associats a anomalies epileptiformes focals o multifocals a l'EEG.

El tercer nivell correspon a les síndromes epilèptiques, que es caracteritzen per una mena de crisi, EEG i neuroimatge ben determinats. Les síndromes poden incloure altres aspectes característics, com són l'edat d'inici i remissió (si aplica), predomini horari, factors desencadenants de crisis, i a vegades també pronòstic.

De manera paral·lela a la classificació, existeixen altres dues categories complementàries als nivells descrits. D'una banda, s'ha de definir l'etiologia de l'epilèpsia, contemplant-se diferents causes no excloents entre sí: estructural, genètica, infecciosa, metabòlica, immune i desconeguda. D'altra banda, s'han de contemplar les comorbiditats associades a l'epilèpsia. En aquest apartat, s'ha d'identificar si existeixen trastorns psicològics o conductuals, dificultats d'aprenentatge, així com trastorns del moviment, del son, gastrointestinals, etc.

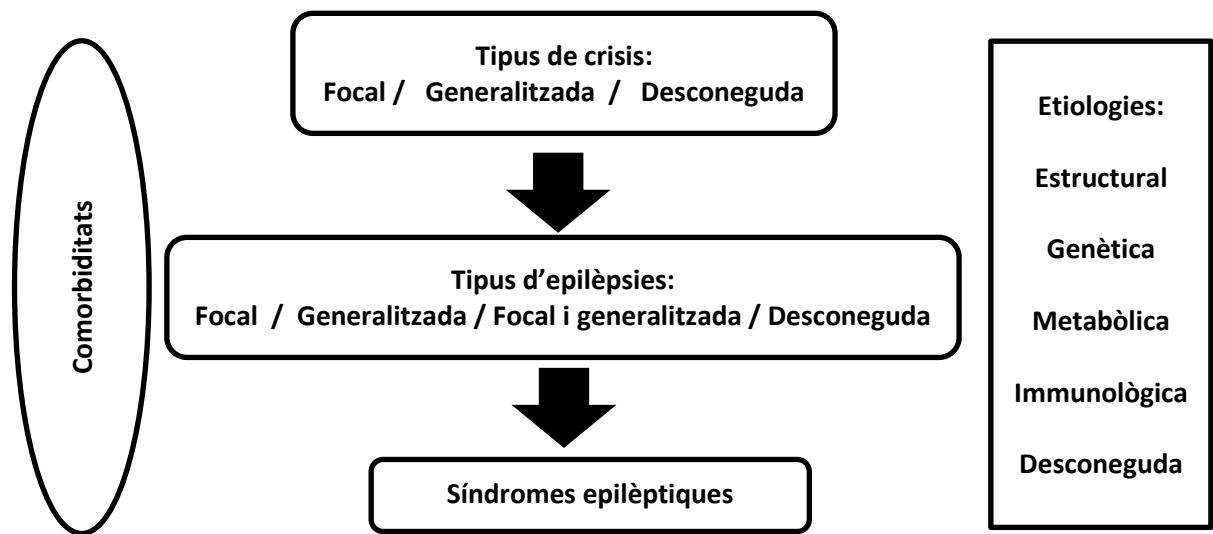


Figura 1. Classificació de les epilèpsies de l'ILAE (adaptació de figura Scheffer et al., 2017¹²)

1.2 Epilèpsia focal fàrmac-resistent: etiologia i tractament

Davant d'una epilèpsia, el primer tractament és farmacològic. Afortunadament, al voltant d'un 60-70% responen a la medicació. La resta de pacients epilèptics poden presentar una epilèpsia fàrmac-resistent, observant-se una prevalença del 30-35% en adults^{14,15} i un 23% en població pediàtrica¹⁶ en estudis en països desenvolupats.

El concepte de fàrmac-resistència es defineix com aquella epilèpsia en la qual han fallat dos assajos de fàrmacs antiepilèptics apropiadament triats, presos de manera adequada, en monoteràpia o en associació. I s'entén com a fallada terapèutica la situació en la qual els pacients no s'han mantingut lliures de crisis epilèptiques durant un temps mínim superior a tres vegades el temps entre crisi més llarg en l'últim any previ a la instauració del tractament, o bé un temps de 12 mesos després de l'inici del tractament, triant el període més llarg¹⁸.

Davant d'una epilèpsia refractària a fàrmacs, s'ha de valorar el tractament quirúrgic. Les epilèpsies candidates a cirurgia amb intenció curativa, a més de ser fàrmac-resistents, han de ser focals, i després d'una avaluació pre-quirúrgica mostrar que la cirurgia pot millorar l'epilèpsia sense seqüeles o amb seqüeles acceptables, tenint en compte la situació basal i la gravetat de les crisis epilèptiques. Per aquest motiu, les epilèpsies generalitzades no són objecte d'aquest estudi.

S'ha observat que al voltant del 5% dels pacients amb epilèpsia podrien beneficiar-se d'un tractament quirúrgic^{18,19}, especialment els que presenten algun de les síndromes epilèptiques remeiabls quirúrgicament (epilèpsia del lòbul temporal medial, epilèpsia neocortical amb lesió circumscrita sense afectació d'àrees eloqüents, i les síndromes hemisfèriques epilèptiques). I respecte a

l'aspecte econòmic, s'ha demostrat de manera consistent, que en aquests pacients la cirurgia d'epilèpsia és un procediment amb un bon cost-efectivitat²⁰. Ja que, la cirurgia a més de tenir com a objectiu el control satisfactori de les crisis epilèptiques, també millora la qualitat de vida dels pacients (en tant a benestar físic, psicològic i social) i afavoreix la seva rehabilitació psicossocial.

Existeixen una sèrie de contraindicacions per al tractament quirúrgic. En primer lloc, com ja s'ha comentat, l'epilèpsia ha de ser focal, exceptuant les epilèpsies focals edat-dependents, que es presenten en l'edat pediàtrica i es autolimiten, com per exemple, l'epilèpsia de la infància amb puntes centro-temporals. D'altra banda, tampoc són candidats aquells pacients als quals l'etiologia de l'epilèpsia és una malaltia neurològica progressiva, excepte en el cas de l'encefalitis de Rasmussen. I altres aspectes que poden ser una contraindicació quirúrgica, són les malalties mèdiques i/o psiquiàtriques concomitants, si comprometen l'avaluació pre-quirúrgica (alt risc de suïcidi, agressivitat), el resultat de la cirurgia o el seguiment posterior.

Les causes de l'epilèpsia focal són diverses, encara que la presència d'una lesió estructural a la RM cerebral augmenta les possibilitats d'una bona resposta al tractament quirúrgic. En el cas ideal quirúrgic, a més d'observar-se una lesió en la RM, aquesta hauria de ser circumscrita, podent ser extirpada de manera segura sense seqüeles, i presentar una bona correlació amb les troballes de l'EEG ictal i la semiologia de les crisis epilèptiques²¹. Per contra, no objectivar-se una lesió a la RM, un origen extra-temporal de les crisis o la presència de crisis epilèptiques tònic-clòniques bilaterals, són factors que disminueixen les possibilitats d'èxit de la cirurgia²². Un altre factor pronòstic descrit recentment és la causa genètica com a etiologia d'una epilèpsia focal. S'ha observat que la cirurgia no és efectiva en una àmplia majoria d'epilèpsies degudes a mutacions en gens relacionats amb la funció

dels canals iònics i la transmissió sinàptica, obtenint-se resultats més satisfactoris en epilèpsies en relació amb mutacions en la via mTOR²³.

Respecte a les epilèpsies focals estructurals, l'etiologia varia en funció de l'edat del pacient. En un estudi que va analitzar la histopatologia dels teixits extirpats en cirurgies funcionals de l'epilèpsia, es va observar que als adults, l'esclerosi d'hipocamp era l'etiologia més freqüent. I per contra, a la població pediàtrica, la patologia estructural més freqüent eren les malformacions del desenvolupament cortical, seguida per la patologia tumoral com als adults²⁴.

A l'adult, l'epilèpsia del lòbul temporal és la més freqüent, sent un 30% “no lesional”. I als casos amb lesió evident a la RM, com s'ha comentat prèviament, la deguda a esclerosi medial temporal és la forma més habitual d'epilèpsia refractària als fàrmacs²⁵. En aquest tipus d'epilèpsies, l'amigdalohipocampectomia és la cirurgia recomanada, que habitualment s'associa a una lobectomia temporal anterior (a més de les estructures medials temporals: amígdala, hipocamp i gir parahipocampal, també es resseca l'escorça temporal anterior: 6 cm a l'hemisferi no dominant i fins a 4,5 cm al dominant). Encara que s'han obtingut resultats similars amb amigdalohipocampectomia selectiva que associant la lobectomia temporal anterior, però no existeixen estudis aleatoritzats que comparin tots dos procediments. Un estudi aleatoritzat i semicontrolat va demostrar que la lobectomia temporal anterior, juntament amb la resecció de les estructures medials temporals, era superior al tractament mèdic per a controlar les crisis epilèptiques de l'epilèpsia temporal²⁶. A un altre assaig aleatoritzat, es va observar la importància d'una resecció completa de l'hipocamp per al control de les crisis, sense objectivar-se un pitjor rendiment neuropsicològic post-quirúrgic²⁷. Un altre factor rellevant per a un bon pronòstic després de la cirurgia és el moment de realitzar la intervenció, ja que una procediment quirúrgic precoç és més eficaç que

els fàrmacs antiepilèptics en pacients amb epilèpsia temporal fàrmac-resistent²⁸.

D'altra banda, la població pediàtrica mostra amb major freqüència un origen extra-hipocampal de les crisis; aquest tipus d'epilèpsies són classificades com neocorticals. Respecte a les epilèpsies focals estructurals neocorticals, les etiologies més habituals són les malformacions del desenvolupament cortical, els tumors cerebrals primaris de baix grau, les lesions hipòxic-isquèmiques, i les malformacions vasculars.

Les malformacions del desenvolupament cortical consisteixen en una proliferació glial augmentada i/o una migració neuronal anormal amb alteració de l'arquitectura cortical de manera difusa o focal (displàsies corticals focals o DCF). Entre nens amb epilèpsia focal fàrmac-resistent, s'estima una prevalença de les DCF que oscil·la entre el 5 i 10%²⁹ (fins al 25%³⁰). A nivell histopatològic s'ha proposat una classificació per als diferents tipus de DCF³¹ (Taula 1). La DCF tipus II és el que s'objectiva en la gran majoria dels nens als quals se li realitza una cirurgia per una epilèpsia secundària a DCF, sent una patologia pràcticament pediàtrica, ja que només un 10% de pacients amb DCF van presentar un debut entre els 18 i els 55 anys^{31,32}.

DCF tipus I	Ia: laminació cortical anormal radial	Ib: laminació cortical anormal tangencial	Ic: laminació cortical anormal radial i tangencial	
DCF tipus II	Ila: presència de neurones dismòrfiques	Ilb: presència de neurones dismòrfiques i cèl·lules balonitzades		
DCF tipus III (anormalitats laminació cortical associada a altra lesió)	IIla: esclerosi d'hipocamp	IIlb: tumor glial o neuroglial	IIlc: malformació vascular	IIld: altra lesió adquirida (traumatisme, encefalitis,...)

Taula 1. Nova classificació de les DCFs (adaptació de taula de Blümcke et al., 2011³¹)

A nivell diagnòstic, les DCF tipus IIb són habitualment visibles a la RM, entre el 80 al 100%^{33,34}. En les DCF tipus IIa, les alteracions radiològiques poden ser més subtils³⁵, i a les DCF tipus I, la RM sol ser normal. Altres factors que poden influir en la dificultat per a detectar aquestes lesions a la RM són uns protocols de neuroimatge inadequats^{36,37}, la falta d'experiència del radiòleg en el reconeixement d'aquest tipus de lesions, la poca descripció de les dades electro-clíniques, les lesions de petita grandària (DFC “al fons de solc”)³⁸, i l'edat del pacient, ja que fins al voltant dels 16 mesos, la mielinització cerebral no s'ha completat i pot emascarar la lesió³⁹. La neuroimatge funcional, especialment la PET-FDG, pot ajudar a localitzar aquest tipus de lesions quan són subtils o no s'observen a la RM⁴⁰.

A nivell de tractament, també hi ha una important diferència respecte al resultat post-quirúrgic entre les DCF tipus I i II. La llibertat de crisis a les DCF tipus II, allunyades d'àrees eloqüents, està al voltant del 70-90%^{39,41}, havent-se demostrat

que la resecció completa de la lesió és un factor important per a aconseguir el control de les crisis^{33,34}, i s'obtenen millors resultats quan la DCF està localitzada a nivell frontal o temporal, que en regions centrals i posteriors³⁴. Per contra, el control post-quirúrgic de les crisis en les DCF tipus I és pitjor, sent usualment menor del 50%^{42,43}.

Respecte als tumors associats a epilèpsia, en particular en nens, la gran majoria corresponen a tumors grau I neurals i neuroglials mixts, sent els gangliogliomes i els tumors neuro-epitelials disembrionals els més freqüents^{44,45}. Majoritàriament, es localitzen al lòbul temporal^{46,47}. La cirurgia aconsegueix uns bons resultats, aconseguint la llibertat de crisis en un 80%⁴⁸, sempre que s'aconsegueixi una resecció completa de la lesió. Davant d'aquest bon pronòstic i la possibilitat de transformació del tumor cap a una major malignitat, alguns autors recomanen la cirurgia en epilèpsies fàrmac-sensibles, sempre que les lesions siguin quirúrgicament accessibles amb un risc baix de complicacions⁴⁹.

Les lesions hipòxic-isquèmiques solen presentar-se en forma de malàcies periencefàliques a la RM, associant una hemiparèsia contralateral. Son més freqüents al nounat i al lactant⁵⁰. Si presenten crisis fàrmac-resistents i una hemiparèsia congènita, es consideren excel·lents candidats a cirurgia, aconseguint un control de les crisis entre el 70-80% dels casos^{51,52}, i evitant una major discapacitat cognitiva per l'epilèpsia.

Finalment, les malformacions vasculares, com els cavernomes, malformacions venoses o arteriovenoses, són més freqüents als adults. Es recomana la resecció completa de la lesió i del teixit circumdant per la seva potencial epileptogenicitat⁵³. Als cavernomes, davant el risc d'hemorràgia espontània després d'un primer sagnat, es planteja la cirurgia fins i tot en pacients fàrmac-sensibles si la lesió és fàcilment accessible a nivell quirúrgic⁵⁴. A les malformacions venoses, només es

planteja intervenció quirúrgica si l'epilèpsia compleix criteris de resistència als fàrmacs, davant del risc de complicacions isquèmiques o hemorràgiques post-quirúrgiques⁵⁴.

Per tant, a l'epilèpsia deguda a una lesió neocortical, si el pacient és candidat a cirurgia de l'epilèpsia, i aquesta lesió és única i circumscrita, es recomana una lesionectomia. El control de crisis post-quirúrgic en lesions a nivell temporal neocortical són similars als resultats en epilèpsies del lòbul temporal medial secundària a esclerosi d'hipocamp, i discretament inferiors en les epilèpsies amb lesió extra-temporal⁵⁵. Si la lesió neocortical no és única, està mal definida o fins i tot no és visible a la RM, es recomana estudi amb elèctrodes invasius abans de plantejar la cirurgia, per a delimitar amb major exactitud els límits de la resecció i valorar la seva relació amb àrees eloqüents (motora, sensitiva, visual o del llenguatge). En aquests casos, està descrit un pitjor pronòstic en epilèpsies extra-temporals⁵⁶.

Altres patologies estructurals tractables quirúrgicament amb intenció curativa, són les síndromes hemisfèriques. En aquest grup es troba l'hemimegalencefàlia, la síndrome de Sturge-Weber, la síndrome de Rasmussen, les lesions isquèmiques congènites unilaterals, i altres epilèpsies amb afectació hemisfèrica. En aquests casos, la tècnica quirúrgica recomanada és la desconexió de l'hemisferi afecte (hemisferotomia)⁵⁷. Encara que el control de crisis post-quirúrgic és elevat, al voltant del 60-80%, s'han de valorar els casos de manera individualitzada, ja que aquesta tècnica quirúrgica comporta seqüeles rellevants com són una hemiparèsia i una hemianòpsia contralaterals, i afectació del llenguatge si es tracta de l'hemisferi dominant en pacients majors de 3 anys⁵⁸.

Existeixen altres procediments quirúrgics pal·liatius per a millorar les crisis epilèptiques en epilèpsies focals. Un d'ells és la callosotomia que consisteix en una

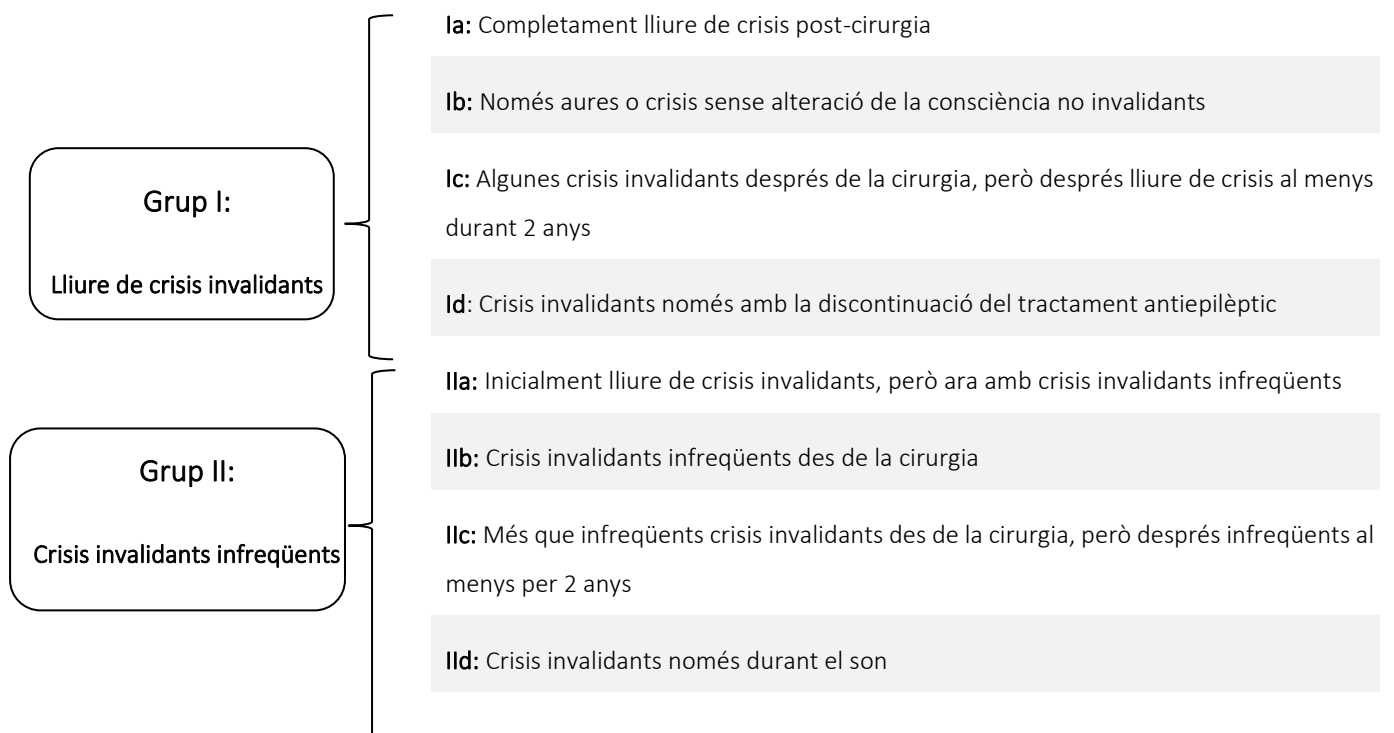
desconnexió parcial o total del cos callós. Es considera en pacients amb crisis amb propagació entre els dos hemisferis, que comporten caigudes brusques⁵⁹. En un meta-anàlisi, es va determinar un 18.8% de llibertat de qualsevol tipus de crisi i un 55.3% de control de les crisis epilèptiques amb caigudes. El millor candidat per a aquesta tècnica és el pacient que presenta espasmes epilèptics, una RM normal i una curta durada de l'epilèpsia⁶⁰. Després de la cirurgia, els pacients solen presentar la síndrome de desconnexió (apatia, incontinença urinària i heminegligència), encara que és de caràcter transitori⁶¹.

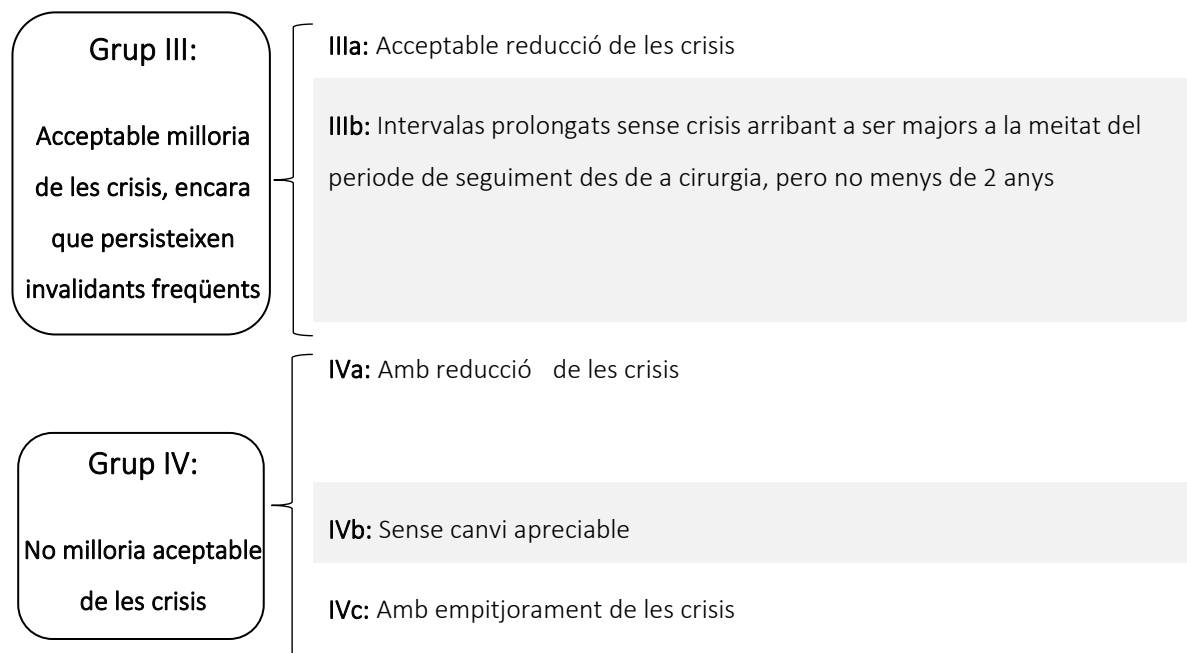
Els mètodes de neuroestimulació són altres tractaments pal·liatius per a epilèpsia fàrmac-resistent. El més habitual és l'estimulador del nervi vague, que consisteix en un generador d'estímuls que s'implanta sota la pell del tòrax anterosuperior, que emet impulsos de manera retrògrada a través d'un cable que envolta al nervi vague esquerre (menor innervació parasimpàtica al cor), amb l'objectiu d'obtenir un efecte antiepilèptic per les connexions vagals amb regions corticals i subcorticals⁶². S'ha observat que la millora de les crisis pot ser progressiva en el temps, podent-se demorar 24-36 mesos i progressar fins als 10 anys, amb reducció inicial de les crisis epilèptiques del 50%, podent arribar al 60%^{63,64}. Existeixen altres teràpies de neuromodulació com l'estimulació cerebral profunda, l'estimulació induïda per crisis, o l'estimulació trigeminal, que s'estan implantant als darrers anys.

Finalment, recentment, s'han establert tractaments ablatius per a l'abordatge quirúrgic de l'epilèpsia fàrmac-resistent. La radiocirurgia estereotàctica és de la qual es disposa de major evidència, especialment en l'epilèpsia del lòbul temporal i en l'epilèpsia relacionada amb l'hamartoma hipotalàmic. A un assaig clínic aleatoritzat en epilèpsia temporal, no va aconseguir una major proporció de pacients lliures de crisis (52%) respecte al tractament quirúrgic convencional

(78%)⁶⁵, i es recomana per a pacients en els quals ha fallat la cirurgia, tractant el romanent o àrees adjacents. Respecte a l'hamartoma hipotalàmic, a un assaig clínic no controlat, es va determinar una millora significativa de les crisis en un 68% dels pacients⁶⁶. D'altra banda, existeixen tècniques mínimament invasives, com son la termocoagulació amb radiofreqüència, utilitzant els mateixos elèctrodes intracranials usats amb finalitat diagnòstica, amb discrets resultats (50% de pacients amb >50% de reducció de crisis, i menys d'un 10% de pacients lliures de crisis a l'any⁶⁷).

Per a valorar l'eficàcia del tractament quirúrgic, a nivell clínic, s'utilitza l'Escala de Classificació d'Engel⁶⁸. En funció de les crisis que presenti el pacient després de la cirurgia, es classifica al pacient en una de les 4 categories (Taula 2). Els grups I i II es consideren una evolució favorable, en canvi els grups III i IV implicarien un mal resultat post-quirúrgic.





Taula 2. Escala d'Engel post-quirúrgica.

El benefici de la cirurgia en epilèpsies focals fàrmac-resistents és clarament major que el risc, encara que no està exempt d'aquest. A nivell cognitiu, als estudis realitzats en reseccions temporals, principalment en població adulta, el risc d'afectació de la memòria va ser del 44% (dues vegades major al lòbul temporal no dominant). Als pacients amb cirurgia del lòbul temporal esquerre, la nominació es va reduir en el 34%⁶⁹. Encara que existeixi aquest risc cognitiu post-quirúrgic, s'ha observat, que als 10 anys de seguiment, la deterioració cognitiva sembla ser la mateixa als pacients tractats amb fàrmacs antiepilèptics que als pacients intervinguts quirúrgicament⁷⁰.

Respecte a la mortalitat pel procediment quirúrgic, és molt baixa, sent del 0.4% a l'epilèpsia del lòbul temporal i del 1.2% en la extratemporal. La complicació quirúrgica que s'ha documentat més freqüent ha estat la fístula de líquid cefaloraquídi. A nivell neurològic, entre les complicacions menors, la més freqüent va ser l'afectació lleu del camp visual (12.9%), per lesió de les radiacions òptiques,

especialment a les cirurgies temporals; i la complicació major més freqüent també va ser l'afectació del camp visual, però de forma més greu: hemianòpsia (2.1%)⁷¹. Per tant, la morbiditat i mortalitat del tractament quirúrgic és baixa, però és probable que el nombre de complicacions siguin majors en centres on es tracti un menor volum de pacients⁷², per la qual cosa es recomana derivar a aquests pacients a centres especialitzats amb experiència⁷³. No obstant això, per a poder indicar una cirurgia funcional de l'epilèpsia s'ha d'haver realitzat una correcta avaluació pre-quirúrgica que permeti planificar la intervenció amb la major garantia d'èxit, per a aconseguir el control de crisis i millorar la qualitat de vida dels pacients.

1.3 Valoració pre-quirúrgica de l'epilèpsia

La valoració pre-quirúrgica dels pacients amb epilèpsia focal fàrmac-resistent és fonamental per a aconseguir un bon resultat quirúrgic. Aquesta avaluació és realitzada per un equip multidisciplinari en el qual s'inclouen neuròlegs, neurofisiòlegs, radiòlegs, metges de Medicina Nuclear, neuropsicòlegs, neurocirurgians, tant per a pacients adults com pediàtrics. Tots aquests professionals tenen com a objectiu elaborar una hipòtesi de la localització de la zona epileptògena (ZE). Ja que la cirurgia funcional de l'epilèpsia es basa en un principi bàsic i fonamental, que consisteix en el fet que si la ZE és completament ressecada el pacient quedarà lliure de crisis⁷⁴. La ZE és un concepte teòric, no existint en l'actualitat cap mètode diagnòstic que ens permeti visualitzar-la o definir-la amb exactitud. Per aquest motiu, s'han desenvolupat anàlisis de neuroimatge multimodal per poder inferir la ZE amb la major precisió possible⁷⁵. Encara que, actualment, només es pot catalogar una regió cerebral com ZE¹⁹, si després de la seva extirpació quirúrgica, el pacient queda lliure de crisis. Tot i que és impossible determinar si una extirpació més limitada hauria aconseguit el mateix èxit post-quirúrgic.

Per a estimar la ZE, es disposa a l'actualitat de diferents eines. S'ha de realitzar una acurada anamnesi i exploració (valorant minuciosament la semiologia de les crisis), una avaluació neuropsicològica i psiquiàtrica, estudis electrofisiològics (monitoratge VEEG prolongat), una neuroimatge estructural (RM cerebral), i en alguns casos serà necessari el suport de la neuroimatge funcional (la tomografia d'emissió de fotó simple (SPECT) de perfusió i tomografia d'emissió de positrons (PET) amb ¹⁸F- Fluorodesoxiglucosa (FDG)), i proves neurofisiològiques invasives (elèctrodes intracranials). Aquests mètodes diagnòstics definiran, de manera més o menys precisa, altres zones corticals (àrea simptomatogènica, irritativa, d'inici

ictal, de dèficit funcional i de lesió epileptògena) que ens ajudaran a estimar la ZE⁷⁶. L'àrea simptomatogènica correspon a la regió cortical cerebral que quan és activada per una descàrrega epilèptica produeix els símptomes i/o signes durant la crisi. La zona irritativa es defineix com les àrees cerebrals que generen les alteracions epileptiformes interictals. La zona d'inici ictal assenjala la regió on s'inicien les crisis epilèptiques. La zona de dèficit funcional determina l'àrea que mostra un funcionament anormal durant el període intercrític, bé com a resultat de l'efecte destructiu d'una lesió (exemple: tumor), bé com a resultat d'una transmissió sinàptica anòmala. Finalment, la zona lesional indica la lesió visible per tècniques de neuroimatge estructural que és responsable de la generació de les crisis epilèptiques. Cap d'aquestes zones corticals per si soles determina la ZE. En el candidat quirúrgic ideal, les 5 zones esmentades se solaparien. No obstant això, en un nombre important de pacients les regions corticals que assenyalen són disperses i s'ha de realitzar una anàlisi acurada de totes les dades obtingudes per a poder extreure una conclusió.

En qualsevol avaluació pre-quirúrgica de l'epilèpsia existeixen uns procediments bàsics, que sempre s'han de realitzar, i uns altres més específics, que se sol·licitaran en funció de les característiques del pacient. S'han publicat recomanacions sobre que procediments utilitzar a l'avaluació pre-quirúrgica en població pediàtrica en funció de la seva etiologia⁷⁷.

1.3.1 Procediments bàsics a l'avaluació pre-quirúrgica

Anamnesi i exploració física

Una bona anamnesi pot ajudar a disminuir el diagnòstic incorrecte en epilèpsia, que pot arribar fins al 15-20% dels pacients derivats a una unitat d'epilèpsia per a avaluació. La història ha de fer-se de manera meticulosa i sistemàtica. Han de constar els antecedents personals, destacant incidents en embaràs i part, antecedent de crisis febrils, infeccions del sistema nerviós central i/o traumatisme crani-encefàlic. No poden faltar els antecedents familiars ni la comorbiditat associada (psiquiàtrica, autoimmune, migranya...) que ajudaran tant en les decisions diagnòstiques com terapèutiques. I, per descomptat, s'ha de recollir una detallada història de l'epilèpsia del pacient (inici, tipus de crisis, desencadenants, predomini horari, tractaments utilitzats...). En aquest últim apartat, té una gran rellevància la recerca de la semiologia de les crisis, atès que ens pot ajudar a definir de manera preliminar l'àrea simptomatogènica, que després es podrà contrastar amb el vídeo-EEG.

A més, l'anamnesi s'ha de continuar d'una completa exploració física. No sols s'han d'examinar aspectes neurològics, sinó també altres sistemes, com a nivell ocular (exemple: alteracions retinianes descrites al complex esclerosi tuberosa), cutani (lesions com l'angioma facial de la síndrome de Sturge-Weber, les taques cafè amb llet de la neurofibromatosi, o les acròmiques del complex esclerosi tuberosa), etc.

Monitoratge amb vídeo-electroencefalograma (vídeo-EEG)

És un element imprescindible a l'avaluació de les epilèpsies refractàries, tant per a confirmar el diagnòstic (sobre tot per a descartar esdeveniments paroxístmics no epilèptics), com per a delimitar el focus epilèptic en pacients que son tributaris

a tractament quirúrgic.

A més d'identificar els patrons d'activitat elèctrica cerebral, juntament amb el vídeo del pacient, també es fa un registre electrocardiogràfic per a valorar l'existència de patologia cardíaca, i electromiogràfic per a obtenir de manera objectiva l'activitat muscular durant els episodis clínics.

Per a homogeneïtzar els estudis s'han realitzat diferents guies de com realitzar un correcte monitoratge vídeo-EEG⁷⁸. Les avaluacions solen ser prolongades (4-5 dies) amb l'objectiu d'analitzar la major quantitat d'activitat intercrítica espontània i obtinguda amb maniobres d'activació en vigília, son i transició son-vigília; i intentar registrar el major número de crisis possible. Encara que a la població pediàtrica, que pot presentar crisis diàries i pluricotidianes, un monitoratge de 24 o 48h pot ser suficient. La informació intercrítica ajudarà a delimitar l'àrea irritativa. D'altra banda, l'obtenció d'un registre audiovisual simultani durant les crisis permetrà determinar de manera objectiva la semiologia crítica, amb el que es podrà contrastar la informació obtinguda a l'anamnesi, i finalment, definir l'àrea simptomatogènica d'una forma més precisa. A vegades, serà necessari reduir la medicació antiepilèptica per a facilitar l'aparició d'activitat epileptiforme i crisis.

El monitoratge té les seves limitacions, atès que la valoració no cobreix tota l'escorça cerebral i existeixen regions profundes de les quals no s'obté informació. Per aquest motiu, en determinats casos, i sobretot en epilèpsies extratemporals i no lesionals, s'ha de completar l'estudi amb elèctrodes intracranials.

Avaluació neuropsicològica i psiquiàtrica

L'estudi neuropsicològic ens permet detectar dèficits cognitius que poden ajudar a lateralitzar i localitzar l'àrea de dèficit funcional que s'associa a la ZE.

També permet avaluar la situació cognitiva pre-quirúrgica per a predir possibles seqüeles (memòria, atenció, funció executiva), així com determinar si serà necessària una rehabilitació cognitiva després de la cirurgia.

L'estudi psiquiàtric és molt rellevant, atès que la comorbiditat psiquiàtrica pot tenir un impacte negatiu en la resposta al tractament tant farmacològic com quirúrgic de l'epilèpsia i en la qualitat de vida, que s'identifica com a factor de risc independent⁷⁹. Les patologies psiquiàtriques que més sovint s'associen a epilèpsia són la síndrome ansiosa-depressiva, els trastorns psicòtics i la síndrome d'hiperactivitat i inatenció. Existeixen diferents escales per a valorar aquests trastorns, encara que s'ha de recordar que les escales, per si mateixes, no estableixen un diagnòstic, sempre han d'estar acompanyades d'una avaluació psiquiàtrica.

Ressonància magnètica (RM) cerebral estructural

La RM ha tingut un gran impacte a l'estudi de l'epilèpsia refractària, atès que ha convertit una proporció important de pacients qualificats inicialment com “no lesionals” a “lesionals”. En conseqüència, ha permès determinar la possible lesió epileptògena, ajudant notablement a estimar la ZE i millorar el pronòstic de la cirurgia⁸⁰⁻⁸³. No obstant això, no totes les lesions observades a la RM en un pacient epilèptic produeixen crisis epilèptiques. Per aquest motiu, a l'avaluació pre-quirúrgica sempre s'ha de realitzar un VEEG, fins i tot en pacients en els quals la localització de la lesió és congruent amb la semiologia ictal. Ja que s'ha de confirmar neurofisiològicament que l'origen ictal està en relació amb la lesió detectada a la RM.

No obstant això, de forma bastant freqüent, a la RM no s'objectiva cap lesió, i és informada com a normal. També, existeix la RM no localitzadora, que engloba els casos en els quals es detecten lesions extenses (per exemple: atròfia hemisfèrica,

encefalomalàcia en relació a lesions isquèmiques o traumàtiques), o múltiples lesions focals (per exemple: complex esclerosi tuberosa), o canvis post-quirúrgics en pacients que són re-avaluats per no haver aconseguit un control òptim de les crisis després de la cirurgia. En aquests pacients que la RM no detecta clarament la zona lesional, per ser la RM normal o no localitzadora, es considera que la RM és negativa⁸⁴. Aquesta situació redueix la indicació de tractament quirúrgic, i només un 20-40% de pacients amb RM negativa són valorats per a cirurgia, a diferència del 73% amb RM lesional localitzadora⁸⁵. Als casos amb RM negativa, però amb la resta de proves congruents per a una localització, es planteja un estudi EEG invasiu amb elèctrodes intracranials, per a intentar dilucidar la ZE.

A més, s'ha de procurar realitzar una RM d'alta resolució (3T) i aplicar protocols especials d'epilèpsia, que incloguin seqüències específiques en T1, T2 i FLAIR, ja que milloren el rendiment de la prova, sobretot per a detectar malformacions del desenvolupament cortical, aconseguint-ho fins a un 20% dels pacients amb RM prèvia normal⁸⁶.

1.3.2

Procediments específics a l'avaluació pre-quirúrgica

Tomografia d'emissió de fotó únic (SPECT) / SISCOM

Aquesta tècnica de neuroimatge permet valorar la perfusió cerebral durant una crisi epilèptica. Es considera que durant una crisi, es produeix un augment significatiu del flux sanguini a les àrees cerebrals implicades en la seva generació i propagació. Per a determinar aquest augment de flux s'utilitzen traçadors específics (hexametilpilenamino oxima (HMPAO) o el dímer de etilcisteïna (ECD)). Aquestes substàncies es marquen amb un isòtop radioactiu (^{99m}Tc) per a poder detectar-se i quantificar-se amb una gammacàmera. Aquests compostos lipofílics, una vegada que travessen la barrera hematoencefàlica, queden retinguts dins de les cèl·lules cerebrals de manera proporcional al flux sanguini intracerebral present als pocs segons de la seva injecció intravenosa. Després de la injecció del radioisòtop, es disposa d'un període finestra de 3-4h per a poder realitzar el registre, la qual cosa permet traslladar al pacient al departament de Medicina Nuclear una vegada estigui recuperat de la crisi. A nivell diagnòstic, la SPECT ictal té un alt rendiment en l'epilèpsia temporal, detectant un augment focal del radiofàrmac en la zona d'inici ictal en més del 90% dels casos^{87,88}.

Un inconvenient, que s'ha de tenir en compte en interpretar els resultats, és el temps d'injecció. Si es realitza de manera tardana, les zones de màxima perfusió cerebral poden correspondre a regions implicades en la propagació de les crisis, en comptes d'indicar l'inici ictal. Una altra troballa possible és la presència d'àrees de hipoperfusió circumdant a l'àrea hipercaptant que podria explicar-se en relació a un fenomen de robatori vascular o un mecanisme intrínsec d'inhibició de la propagació^{89,90}. Per aquests motius, la interpretació dels resultats de la SPECT sempre s'ha de posar en relació amb la resta d'informació obtinguda a l'avaluació pre-quirúrgica.

Posteriorment, es realitza una SPECT interictal amb l'objectiu de poder comparar els canvis de perfusió cerebral ictal amb aquells que tenen lloc durant el període basal, ja que la sensibilitat de la SPECT interictal és molt inferior a la del ictal, per la qual cosa pràcticament només es realitza per a la seva comparació amb la SPECT ictal i la seva eventual anàlisi de sostracció^{91,92}. Finalment, la imatge diferència entre la SPECT ictal i interictal es co-registra amb la RM, obtenint-se el SISCOM (Substraccion Ictal SPECT Coregistered to MRI)⁹³ (Figura 2), que augmenta la resolució anatòmica de la SPECT i augmenta la sensibilitat i especificitat de la tècnica, associant-se a una major taxa d'èxit després de la cirurgia⁹⁴⁻⁹⁶.

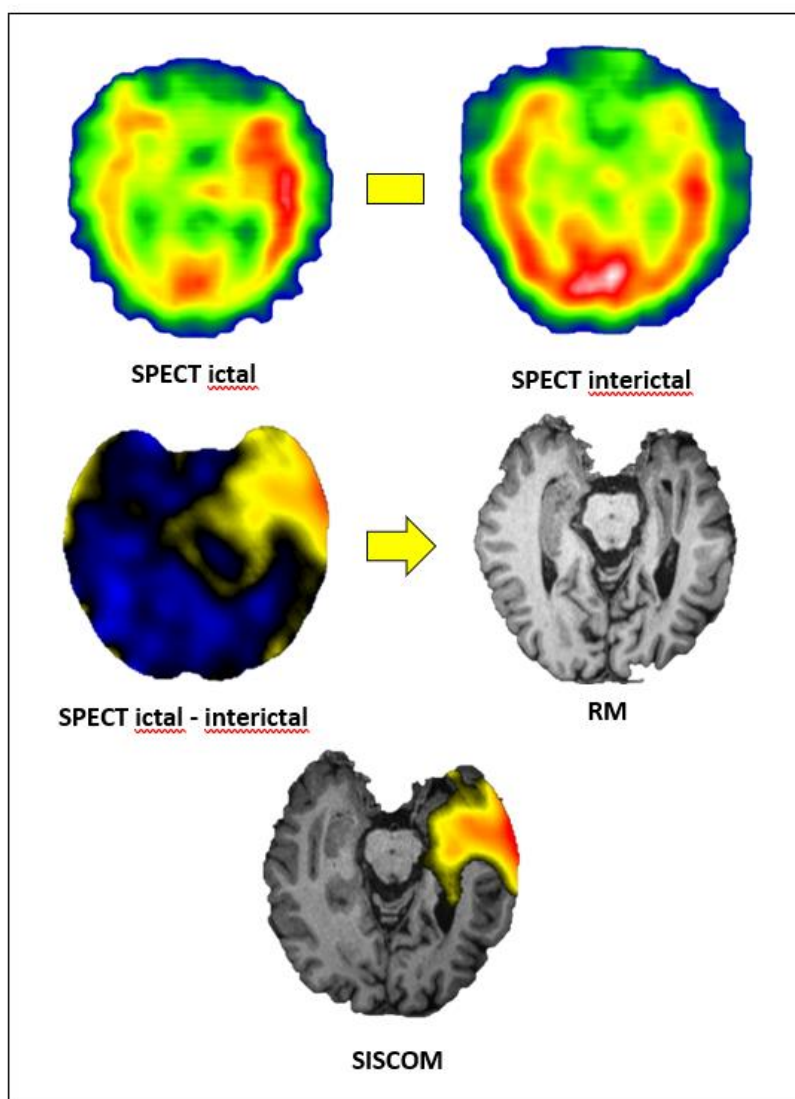


Figura 2. SISCOM amb hiperperfusió temporal anterior esquerra.

Aquesta prova és especialment útil, dins de l'epilèpsia focal refractària, en aquells pacients que no mostren una clara lesió a la RM; que presentin resultats no congruents a la resta d'avaluació pre-quirúrgica; o a la re-avaluació d'un pacient que ja ha estat sotmès a una primera cirurgia⁷⁷.

Tomografia per emissió de positrons cerebral (PET)

La PET és una tècnica de neuroimatge funcional, no invasiva, que valora les necessitats energètiques de cada regió cerebral. S'utilitzen compostos marcats radioactivament, radiofàrmacs emissors de positrons, sent el més freqüent el lligant: 18Fluor lligat amb al desoxiglucosa (FDG). La FDG és un anàleg de la glucosa que, després d'arribar al teixit cerebral a través del flux sanguini, és incorporat a les cèl·lules on queda atrapat mitjançant un mecanisme de fosforilació intracel·lular, representant regionalment el metabolisme glucídic cerebral.

La PET es realitza en període interictal, ja que requereix aproximadament 30 min de biodistribució per a arribar a incorporar-se al teixit cerebral. El pacient ha d'estar les 12-24h prèvies sense crisis i, si és possible, amb registre EEG simultani per a no realitzar una mala interpretació dels resultats, en els casos que el pacient té crisis epilèptiques clíniques subtils o subclíniques, com pot succeir a la població pediàtrica. L'objectiu és valorar l'hipometabolisme focal de la regió del còrtex implicada en la generació de crisis epilèptiques, que denotaria un funcionament anormal d'aquesta zona en condicions basals, possiblement a causa d'un disfunció neuronal i a la disminució de l'activitat sinàptica a causa de les constants crisis epilèptiques⁹⁷. Encara que també es poden observar altres àrees de hipometabolisme distants al possible focus epileptogen que ens podrien indicar altres estructures cerebrals implicades a la propagació de les crisis epilèptiques, i de depressió post-ictal allunyades de la ZE⁹⁸. A més, s'ha de tenir en compte que el hipometabolisme pot ser dinàmic, ja que per la freqüència, gravetat i temps d'evolució de les crisis, la magnitud i l'extensió de l'hipometabolisme poden canviar

amb el temps⁹⁹.

La sensibilitat d'aquesta prova per a determinar una regió hipometabòlica focal relacionada amb la generació de les crisis, és especialment alta a l'epilèpsia del lòbul temporal (85-90%) (Figura 3), sent menor a les extratemporals (aproximadament 55%, encara que pot oscil·lar segons els estudis de 45 a 92%); i a la identificació de displàsies corticals (60-92%)¹⁰⁰⁻¹⁰³.

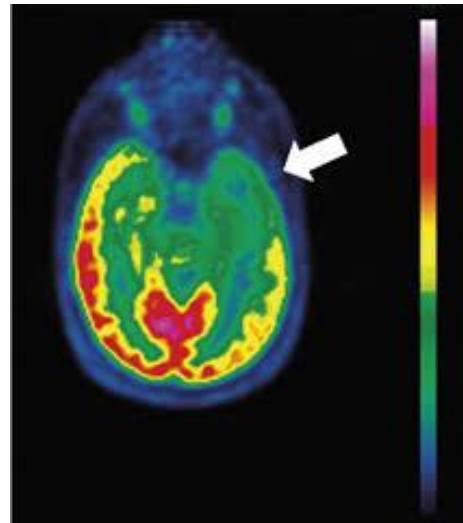


Figura 3: PET-FDG, hipometabolisme temporal anterior esquerre.

Recentment, el co-registre de la PET-FDG amb la RM ha millorat en gran manera la seva resolució espacial, permetent una millor delimitació anatòmica de les àrees hipometabòliques¹⁰⁴. Un altre processament de la imatge PET-FDG és la quantificació estadística de l'hipometabolisme, mitjançant la generació d'imatges paramètriques a partir de la significació estadística obtinguda a la comparació vòxel a vòxel de l'estudi del pacient amb una base de dades d'estudis d'individus normals¹⁰⁵⁻¹⁰⁸. Aquesta anàlisi permet detectar àrees del PET-FDG que desviïn de la normalitat respecte a un grup control i calcular també índexs d'asimetria entre diferents regions de tots dos hemisferis cerebrals amb significació estadística¹⁰⁹. L'anàlisi sol realitzar-se amb un paquet de programari SPM (Statistical Parametric Mapping). Aquesta anàlisi paramètrica ajuda a planificar una col·locació dels elèctrodes intracranials més dirigida, en possibilitar una identificació més objectiva, reproduïble i sensible de les àrees cerebrals amb una funcionalitat anòmala, que podrien passar desapercebudes a l'anàlisi visual qualitatiu^{110,111}.

Aquesta prova de neuroimatge funcional està indicada en epilèpsies focals refractàries no-lesionals a la RM cerebral, així com en pacients que mostrin resultats no congruents a l'avaluació pre-quirúrgica. Als casos d'epilèpsia temporal, aportaria informació útil en aquells casos amb sospita de patologia dual o una epilèpsia temporal plus.

Per tant, la PET indica les regions cerebrals amb un dèficit funcional. Però s'ha de tenir en compte que l'àrea de hipometabolisme, generalment, s'estén més enllà dels límits de la ZE. Això implica que els resultats de la PET no han de ser usats per a delimitar les vores de la resecció quirúrgica, sinó més aviat podria ajudar a planificar un estudi EEG invasiu si fos necessari.

Magnetoencefalografia (MEG) / EEG d'alta resolució

Aquestes tècniques ajuden a mapejar les fonts de l'activitat epileptiforme intercrítica, sent l'EEG l'única capaç d'analitzar l'activitat ictal. Aquests dos procediments son complementaris, ja que la MEG és més sensible a les fonts tangencials, reflectint els camps magnètics que originen els corrents intracel·lulars, i l'EEG mostra principalment l'activitat orientada radialment, generada per corrents extracel·lulars. A més, els camps magnètics no s'afecten en travessar el crani o les meninges, per la qual cosa l'anàlisi del senyal resulta més senzill. D'altra banda, la MEG és capaç de definir focus més petits (4-8 cm²) comparat amb el EEG (10-15 cm²).

La MEG està particularment indicada per a focus neocorticals orientats tangencialment, com a regions basals o interhemisfèriques, o en casos post-quirúrgics^{112,113}. Actualment, la limitació més important de la MEG és el seu elevat cost econòmic, però es postula com una tècnica que aportarà valuosa informació complementària a l'avaluació pre-quirúrgica de forma no invasiva.

Ressonància magnètica funcional (RMf)

Aquesta prova permet l'estudi i la localització d'aquelles regions cerebrals implicades en la realització d'una determinada tasca o condició experimental. Es basa en l'augment de perfusió cerebral en la zona a estudiar en realitzar una determinada tasca. Això provoca un canvi en la concentració de oxi- i deoxihemoglobina, que pot ser mesurat i quantificat mitjançant l'efecte Blood Oxygen Level Dependent (BOLD).

D'una banda, la RMf aporta informació de forma no invasiva de regions corticals eloqüents (motora, sensitiva, visual, llenguatge i memòria), la qual cosa és de molta utilitat per a planificar la resecció quirúrgica quan el possible focus epileptogen està pròxim a àrees eloqüents i, per tant reduir la morbiditat post-quirúrgica¹¹⁴.

D'altra banda, la RMf pot informar de la localització anatòmica de les àrees cerebrals implicades en la generació de l'activitat epilèptica ictal i/o interictal. Per a aconseguir-ho, s'ha de realitzar un registre EEG simultani durant l'adquisició de la RMf. D'aquesta manera, es poden estudiar els canvis de senyal BOLD associades a cada descàrrega epilèptica^{115,116}.

Test de Wada

El test de Wada consisteix a anestesiar un hemisferi cerebral durant uns minuts, simulant una hemisferotomia funcional. Per a aconseguir-ho, mitjançant una arteriografia cerebral, s'injecta un barbitúric (amobarbital) en la caròtida ipsilateral a l'hemisferi que es vol avaluar. Aquesta tècnica s'utilitza per a determinar quin hemisferi cerebral controla la funció del llenguatge, i com és d'important cada hemisferi respecte a la funció de la memòria¹¹⁷.

L'aparició de la RMf o la MEG com a eines per a localitzar de forma no invasiva zones cerebrals eloqüents, pràcticament releguen l'ús del test de Wada als casos on les anteriors proves no siguin concloents o discrepin de manera clara amb la informació clínica/neurofisiològica¹¹⁸.

Avaluació pre-quirúrgica invasiva (elèctrodes intracranials)

L'avaluació amb elèctrodes intracranials consisteix en un monitoratge continu amb elèctrodes implantats a nivell intracerebral o subdural, amb l'objectiu de registrar tant activitat epileptiforme interictal com ictal de zones no accessibles mitjançant un EEG de superfície. El monitoratge sol durar entre 5 i 15 dies, i també es realitza estimulació elèctrica per a determinar si les zones explorades estan en relació amb àrees eloqüents, així com si es desencadenen crisis epilèptiques habituals en estimular les regions cerebrals a estudiar.

Les indicacions per a la col·locació d'aquesta mena d'elèctrodes són: 1) Una avaluació pre-quirúrgica amb EEG de superfície i altres tècniques que no ha aconseguit inferir clarament la ZE, però existeix una hipòtesi ferma sobre la seva possible localització; 2) L'existència de discordances entre les diverses proves realitzades, que indiquen diverses zones com a possibles orígens de les crisis epilèptiques; 3) El risc de resecció d'àrees eloqüents (llenguatge, àrea motora). S'estima un percentatge de candidats a aquests estudis invasius del 30-40% als centres terciaris d'epilèpsia¹¹⁹.

Existeixen diferents tipus d'exploracions neurofisiològiques intracranials. La més utilitzada actualment és l'estèreo-electroencefalografia (E-EEG / SEEG), que consisteix en la implantació d'elèctrodes intracerebrals mitjançant cirurgia estereotàctica a través d'un trepan al crani (Figura 4). Aquesta tècnica és d'elecció en els casos no lesionals o en pacients amb craneotomies prèvies⁷⁷. Als casos lesionals es reserva per a aquells en els quals existeixen discrepàncies entre les proves pre-quirúrgiques anteriorment comentades, o quan sigui necessari determinar el rol de la lesió a la ZE, o la seva relació amb el còrtex eloqüent. Especialment són útils per a registrar l'activitat cerebral de zones profundes cerebrals com els fons de solc, la regió temporal medial, la regió opercle-insular, com també en el cas d'algunes lesions particulars per la seva extensió o localització,

com poden ser la polimicrogiria i les heterotòpies nodulars periventriculars. També poden aportar informació addicional quan sigui necessària una exploració bihemisfèrica. A més d'una funció diagnòstica, aquests elèctrodes intracranials poden tenir una funció terapèutica mitjançant termo-coagulació, si es localitza l'origen de les crisis en una àrea ben delimitada.

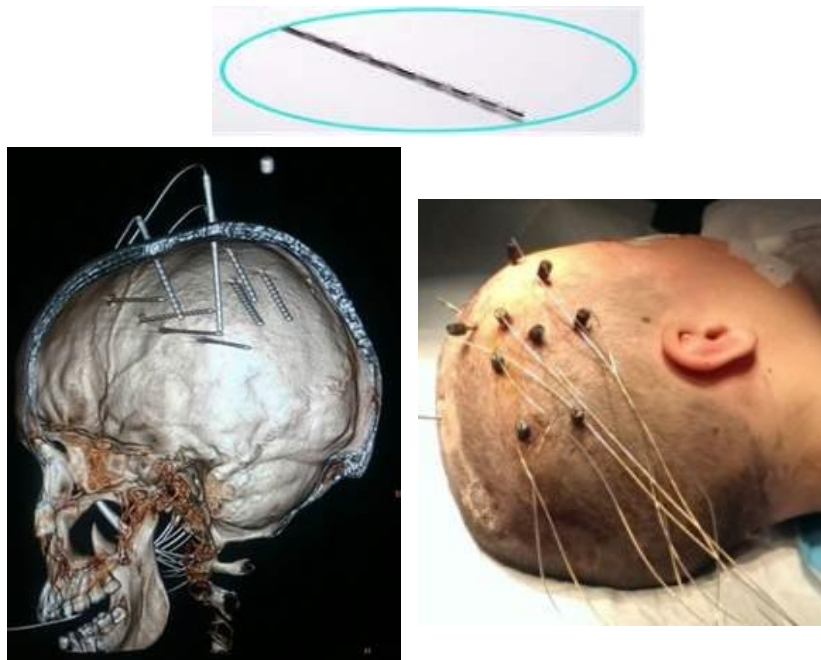


Figura 4. Implantació d'elèctrodes intracerebrals mitjançant cirurgia estereotàctica (SEEG)

Un altre tipus d'estudis invasius són els extraoperatoris amb elèctrodes implantats mitjançant craneotomia oberta (C-EEG). En aquesta modalitat s'utilitzen elèctrodes de tires o mantes subdurals que es col·loquen a través de la craneotomia. Aquesta tècnica és d'elecció en els casos que se sospiti que la ZE és neocortical, unilateral i molt extensa, i també pot ajudar en el mapeig de zones eloqüents atípiques.

Les dues anteriors tècniques es poden combinar, especialment, als casos en els quals calgui comparar zones superficials i zones profundes; als casos que estiguin indicades les exploracions bihemisfèriques extenses; a la valoració addicional de

zones remotes; i als casos que sigui necessari explorar zones mig-posteriors de tots dos lòbuls temporals.

Respecte a la morbi-mortalitat, la fístula de líquid cefalo-raquidi, la febre o la cefalea transitòries es consideren possibles efectes adversos esperats després de la col·locació dels elèctrodes intracranials. A nivell de complicacions, les més freqüents són l'hemorràgia i la infecció, sent d'un 1% i un 0.8% al SEEG¹²⁰, i d'un 4% i un 2.3-3% al C-EEG¹²¹. El percentatge de mortalitat és significativament baix, s'estima sobre un 0,3%^{120,121}.

Finalment, esmentar la electrocorticografia que és un procediment peroperatori que consisteix en l'estudi EEG i mapeig mitjançant estimulació elèctrica per a intentar delimitar els límits de l'extirpació de teixit cerebral planificada prèviament. Encara que és un procediment influenciat per l'anestèsia i generalment només aporta informació de l'activitat intercrítica, la qual cosa limita la seva utilitat¹²².

Ressonància magnètica per tensor de difusió (DTI)

Una altra tècnica de neuroimatge estructural, recentment incorporada a l'avaluació de pacients amb epilèpsia fàrmac-resistent és la DTI (difusió tensor imaging). La DTI és una tècnica de RM que es basa en la capacitat que té la ressonància de determinar la magnitud i la direcció de la difusió de les molècules d'aigua als teixits. La difusió de les molècules d'aigua dins dels teixits està governada per les seves propietats moleculars, microestructurals i arquitecturals. D'aquesta manera la DTI és una tècnica que permet de forma no invasiva estudiar la microestructura del teixit cerebral. La DTI és sensible als petits desplaçaments de les molècules d'aigua permetent la quantificació d'aquest moviment. Dos paràmetres importants a la DTI son: la difusió mitjana (MD), que mesura la magnitud total del moviment de les molècules d'aigua; i l'anisotropia fraccionada (FA) que mesura la direcció d'aquest. En un mitjà lliure, la difusió de les molècules d'aigua és aleatòria i depèn de l'energia tèrmica de les pròpies molècules. Al cervell, la difusió de les molècules d'aigua està restringida per les barreres intra- i extracel·lulars. Per tant, el mesurament de la difusió de les molècules d'aigua proveeix d'un mètode no-invasiu per a determinar la integritat d'una determinada estructura cerebral¹²³.

Estudis amb DTI en pacients epilèptics han mostrat que aquesta tècnica és capaç de detectar les alteracions microestructurals a la substància blanca, relacionades amb la “zona lesional”, i al seu torn, amb la ZE. L'increment de la MD i la disminució de la FA s'han relacionat amb desorganització de la substància blanca i amb una expansió de l'espai extracel·lular, que reflecteix l'existència de pèrdua neuronal, disminució de la arborització dendrítica i les alteracions microestructurals relacionades amb el procés de epileptogènesi¹²⁴.

Per exemple, en pacients amb esclerosi medial temporal o amb malformacions del desenvolupament cortical, objectivables o no a la ressonància magnètica estructural, la DTI ha mostrat un augment de la MD i una disminució de la FA en la substància blanca perilesional, encara que també a altres regions remotes ipsilaterals com contralaterals, assenyalant l'existència d'una xarxa epileptògena que s'estén més enllà de la lesió¹²⁵⁻¹²⁹. Davant aquestes troballes, es postula que la DTI podria ser més sensible que les seqüències de ressonància magnètica estàndard per a identificar teixit cerebral anormal (“zona lesional”), encara que també s'ha observat que les alteracions de la substància blanca solen ser molt extenses, dificultant la seva capacitat d'inferir la ZE de forma més precisa.

Sostracció de la PET-FDG interictal i la SPECT ictal co-registrada amb RM (PISCOM)

Als últims anys, s'ha desenvolupat un nou mètode de processament de les imatges de la neuroimatge funcional de Medicina Nuclear per a l'avaluació prequirúrgica de l'epilèpsia. La nova imatge es denomina PISCOM, i consisteix en la sostracció de la PET-FDG interictal, en comptes de la SPECT interictal, i la SPECT ictal, co-registrant el resultat amb la RM estructural. La substitució de la SPECT interictal per la PET-FDG interictal es fonamenta en què totes dues proves permeten caracteritzar el dèficit funcional, i que habitualment la zona d'inici ictal (hiperperfusió de la SPECT ictal) es troba inclosa a la zona de dèficit funcional definida per la regió hipometabòlica que mostra la PET-FDG¹³⁰. A més, la PET-FDG ha mostrat una major superioritat diagnòstica i una major resolució espacial que la SPECT interictal a l'hora d'ajudar a localitzar la ZE al període intercrític¹³¹.

S'ha publicat un estudi en el qual es valora el PISCOM com a prova de concepte a l'avaluació prequirúrgica de l'epilèpsia, i es compara amb el SISCOM. Els casos analitzats eren majoritàriament adults i amb una epilèpsia focal temporal medial en context d'esclerosi d'hipocamp. Es va objectivar una bona concordança a nivell

sublobar en la localització de la zona d'inici ictal entre el SISCOM i el PISCOM. A més, els estudis PISCOM van mostrar menys alteracions per activitat residual o indeterminada que el SISCOM, possiblement a causa de l'existència d'un major contrast entre la SPECT ictal i la PET-FDG, respecte a la sostracció entre SPECT ictal i interictal. Finalment, s'apunten els avantatges de no realitzar la SPECT interictal a nivell de dosimetria, risc i confort, especialment a la població pediàtrica, ja que habitualment és necessari anestesiari al pacient per a aconseguir l'adquisició de les imatges; i d'altra banda, en disminuir el nombre de proves diagnòstiques, podria implicar una disminució en els costos econòmics de l'avaluació pre-quirúrgica¹³².

Per tant, tant la DTI com el PISCOM podrien ser eines útils per a ajudar a inferir la ZE a la valoració dels pacients amb epilèpsia focal fàrmac-resistent candidats a cirurgia, especialment si no presenten una lesió visible a la RM. En el futur, s'hauria d'establir un algoritme diagnòstic que determini com utilitzar aquestes proves diagnòstiques en funció del pacient a estudi per a optimitzar el seu rendiment.

Hipòtesis de treball i objectius

Hipòtesis

1. La DTI té la capacitat de determinar canvis en l'estructura microscòpica de la substància blanca cerebral, secundària a les crisis epilèptiques, i per tant, podria ser útil per a determinar la localització de la ZE.
2. Existeix una relació entre les alteracions subcorticals detectades a la DTI i l'hipometabolisme cortical objectivat a la PET-FDG.
3. El PISCOM té una bona concordança amb el SISCOM per a detectar la zona d'inici ictal, sense necessitat de realitzar la SPECT interictal, en pacients pediàtrics amb una epilèpsia focal fàrmac-resistent.
4. La combinació de la DTI amb la PET-FDG, i el PISCOM podrien ser eines no-invasives útils per a ajudar a localitzar amb més precisió la ZE, especialment, en pacients amb epilèpsia focal fàrmac-resistent sense lesió evident a la RM cerebral.

Objectius

Objectiu general

Valorar la utilitat dels nous processaments d'imatge com son la combinació de la DTI amb la PET-FDG, i el PISCOM, a l'avaluació pre-quirúrgica de pacients amb epilèpsia focal fàrmac-resistent.

Objectius específics

1. Localitzar i determinar les alteracions subcorticals obtingudes amb la DTI en pacients adults amb epilèpsia temporal medial amb esclerosi d'hipocamp (ETM-EH) fàrmac-resistents.
2. Determinar la relació existent entre les alteracions subcorticals de la DTI i les anomalies corticals (hipometabolisme) detectades per la PET-FDG, en pacients adults amb ETM-EH fàrmac-resistents.
3. Determinar la relació existent entre l'extirpació de la potencial ZE determinada per la combinació de DTI i PET-FDG, i la llibertat de crisis després de la cirurgia, en pacients adults amb ETM-EH fàrmac-resistents.
4. Valorar la validesa del PISCOM per a localitzar la zona d'inici ictal, comparat amb el SISCOM, en pacients pediàtrics amb una epilèpsia focal fàrmac-resistent, intervinguda quirúrgicament amb un acceptable control de crisis.
5. Comparar el rendiment diagnòstic del PISCOM amb la PET-FDG, per a ajudar a localitzar la ZE de casos pediàtrics amb epilèpsia focal resistent a fàrmacs, que hagin presentat una evolució post-quirúrgica favorable.

Investigació i resultats

Article 1

Combined 18F-PET-FDG and diffusion tensor imaging in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis

Aparicio J, Carreño M, Bargalló N, Setoain X, Rubí S, Rumià J, Falcón C, Calvo A, Martí-Fuster B, Padilla N, Boget T, Pintor L, Donaire A.

Neuroimage Clin. 2016 May 6;12:976-989. doi: 10.1016/j.nicl.2016.05.002.
eCollection 2016.PMID: 27995064

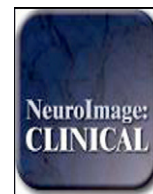


IF NC 2016: 2,406 Quartil 1



Contents lists available at ScienceDirect

NeuroImage: Clinical

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ynicl

Combined ^{18}F -FDG-PET and diffusion tensor imaging in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis



Javier Aparicio^{a,*}, Mar Carreño^{a,f}, Núria Bargalló^{b,f}, Xavier Setoain^{c,f}, Sebastià Rubí^g, Jordi Rumià^d, Carles Falcón^e, Anna Calvo^f, Berta Martí-Fuster^{h,i}, Nelly Padilla^j, Teresa Boget^{f,l}, Luís Pintor^{f,k}, Antonio Donaire^{a,f}

^aHospital Clínic, Epilepsy Program, Department of Neurology, Neuroscience Institute, CP 08036, Barcelona, Spain

^bHospital Clínic, Epilepsy Program, Department of Radiology, CDIC, CP 08036, Barcelona, Spain

^cHospital Clínic, Epilepsy Program, Department of Nuclear Medicine, CDIC, CP 08036, Barcelona, Spain

^dHospital Clínic, Epilepsy Program, Department of Neurosurgery, Neuroscience Institute, CP 08036, Barcelona, Spain

^eBarcelonaBeta Brain Research Center, Pasqual Maragall Foundation, CP 08003, Barcelona, Spain

^fInstitut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), CP 08036, Barcelona, Spain

^gNuclear Medicine Department, Hospital Universitari Son Espases, Instituto de Investigación Sanitaria de Palma, CP 07010, Palma, Spain

^hGrupo de Imagen Biomédica de la Universidad de Barcelona (GIB-UB), Biomedical Research Networking Center in Bioengineering, Biomaterials and Nanomedicine (CIBER-BBN), CP 08036, Barcelona, Spain

ⁱDepartment of Physiological Sciences I - Biophysics and Bioengineering Unit, University of Barcelona, CP, 08036, Barcelona, Spain

^jDepartment of Women's and Children's Health, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

^kHospital Clínic, Epilepsy Program, Department of Psychiatry, Neuroscience Institute, CP 08036, Barcelona, Spain

^lHospital Clínic, Epilepsy Program, Department of Neuropsychology, Neuroscience Institute, CP 08036, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 11 November 2015

Received in revised form 29 April 2016

Accepted 5 May 2016

Available online 6 May 2016

Keywords:

Positron emission tomography

DTI

MTLE

Hippocampus

Nerve net

ABSTRACT

Objectives: Several studies using ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography (^{18}F -FDG-PET) or diffusion tensor imaging (DTI) have found both temporal and extratemporal abnormalities in patients with mesial temporal lobe epilepsy with ipsilateral hippocampal sclerosis (MTLE-HS), but data are lacking about the findings of both techniques in the same patients. We aimed to determine whether the extent of ^{18}F -FDG-PET hypometabolism is related to DTI abnormalities.

Methods: Twenty-one patients with MTLE-HS underwent comprehensive preoperative evaluation; 18 (86%) of these underwent epilepsy surgery. We analyzed and compared the pattern of white matter (WM) alterations on DTI and cortical hypometabolism on ^{18}F -FDG-PET.

Results: We found widespread temporal and extratemporal ^{18}F -FDG-PET and DTI abnormalities. Patterns of WM abnormalities and cortical glucose hypometabolism involved similar brain regions, being more extensive in the left than the right MTLE-HS. We classified patients into three groups according to temporal ^{18}F -FDG-PET patterns: hypometabolism restricted to the anterior third ($n = 7$), hypometabolism extending to the middle third ($n = 7$), and hypometabolism extending to the posterior third ($n = 7$). Patients with anterior temporal hypometabolism showed DTI abnormalities in anterior association and commissural tracts while patients with posterior hypometabolism showed WM alterations in anterior and posterior tracts.

Conclusions: Patients with MTLE-HS have widespread metabolic and microstructural abnormalities that involve similar regions. The distribution patterns of these gray and white matter abnormalities differ between patients with left or right MTLE, but also with the extent of the ^{18}F -FDG-PET hypometabolism along the epileptogenic temporal lobe. These findings suggest a variable network involvement among patients with MTLE-HS.

© 2016 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introduction

Mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) is the most common form of intractable epilepsy in adults. MTLE is usually associated with ipsilateral hippocampal sclerosis (HS). MTLE-HS surgery leads to long-term seizure freedom in only about 60% of patients (Hemb et al., 2013). These results suggest that there may be distinct underlying neural substrates associated with seizure generation in a substantial subgroup of MTLE patients (Bonilha et al., 2012). They also show evidence that

* Corresponding author at: Epilepsy Program, Department of Neurology, Institute of Neuroscience, Hospital Clínic, C/Villarroel 170, CP 08036, Barcelona, Spain.

E-mail addresses: japaricio80@gmail.com, japarici@clinic.ub.es (J. Aparicio), mcarreno@clinic.ub.es (M. Carreño), bargallo@clinic.ub.es (N. Bargalló), setoain@clinic.ub.es (X. Setoain), s.rubi.sureda@gmail.com (S. Rubí), jrumia@clinic.ub.es (J. Rumià), cfalcon@pmaragall.org (C. Falcón), anna.calvo@idibaps.org (A. Calvo), bertins98@gmail.com (B. Martí-Fuster), nelly.padilla@ki.se (N. Padilla), tboget@clinic.ub.es (T. Boget), lpintor@clinic.ub.es (L. Pintor), jdonaire@clinic.ub.es (A. Donaire).

conventional electrophysiological and neuroimaging techniques sometimes fail to infer the location and/or the extension of the epileptogenic zone (EZ) (Bonilha et al., 2007). In this context, neuroimaging techniques such as ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography (^{18}F -FDG-PET) and diffusion tensor imaging (DTI) can provide further insight into the pathophysiology of MTLE-HS.

In MTLE, ^{18}F -FDG-PET helps to identify the epileptogenic temporal lobe in 70% to 90% of patients (Kim et al., 2003). However, the hypometabolism depicted by ^{18}F -FDG-PET is typically larger than the presumed EZ and sometimes extends to remote extratemporal regions anatomically connected with mesial temporal structures (Wong et al., 2010). Extratemporal hypometabolism in MTLE-HS could result from the propagation of the epileptic activity from the temporal focus through the epileptic network (Chassoux et al., 2004; Takaya et al., 2006). It may reflect physiological dysfunction of the underlying temporal lobe and functionally associated regions (Vielhaber et al., 2003).

On the other hand, DTI can indirectly evaluate microstructural changes in the white matter (WM), thus allowing the integrity of WM tracts to be assessed (Basser and Pierpaoli, 1996). DTI findings in MTLE-HS include decreased fractional anisotropy (FA) and increased mean diffusivity (MD) in the temporal lobe (Gross, 2011). However, these changes are not confined to the involved temporal lobe, but rather involve an extensive bilateral temporal and extratemporal network of WM structures. WM alterations in DTI have been described in the frontal lobe, parieto-occipital cortices, corpus callosum and cingulum (Ahmadi et al., 2009; Concha et al., 2009; Concha et al., 2005; Focke et al., 2008; Gross, 2011; Gross et al., 2006; Lin et al., 2008; McDonald et al., 2008; Otte et al., 2012). It is unclear whether the WM diffusivity changes topographically coincide with cortical hypometabolism observed in ^{18}F -FDG-PET in MTLE.

We hypothesized that ^{18}F -FDG-PET and DTI could provide complementary information. Both techniques could reflect two basic aspects of the pathophysiological changes (epileptic network) related to the MTLE: the metabolic cortical dysfunction (^{18}F -FDG-PET) and the subcortical WM microstructural abnormalities (DTI) related to the generation and propagation of the epileptic activity. In this study, to better understand the regional extent of the metabolic and microstructural abnormalities in MTLE, we explored spatial relationship between ^{18}F -FDG-PET and DTI findings in a homogeneous group of patients with MTLE-HS. Our aims were (i) to describe the extent of the metabolic abnormalities found in patients with MTLE-HS in ^{18}F -FDG-PET; (ii) to study the microstructural changes across the WM of the entire brain; and (iii) to compare the pattern of WM alterations in DTI and cortical glucose hypometabolism in ^{18}F -FDG-PET. Single-subject and group-level voxel-based analyses of ^{18}F -FDG-PET and DTI data were applied.

2. Materials & methods

2.1. Subjects

The study population included 21 patients (13 women, mean age 36.14 years \pm 10.79, range 18 to 60 years) with MTLE-HS admitted to our epilepsy unit for presurgical evaluation between 2009 and 2011 (See Table 1). All the patients underwent long-term video-EEG monitoring, 3T magnetic resonance imaging with a specific epilepsy protocol, DTI, and ^{18}F -FDG-PET. To be included in the study patients should have evidence of unilateral HS on MRI. Also, the seizure semiology and the ictal EEG pattern should be consistent with MTLE. Mean age at onset of the epilepsy was 15.85 years and mean duration of epilepsy was 20.28 years. All patients had been seizure-free for a minimum of 24 h prior to DTI and PET scan. PET scan was acquired within a few weeks after presurgical evaluation.

The control group for quantitative analysis of ^{18}F -FDG-PET included 30 healthy volunteers (15 women and 15 men, mean age 37.8 years \pm 8.79, range 23 to 54 years) from our clinical database. For quantitative analysis of DTI, an identical DTI protocol was performed in another 30

healthy volunteers (15 women and 15 men, mean age 32.6 years \pm 6.55 years, range 27 to 53 years). None of them had neurological or psychiatric disorders.

The distribution of age was not different between groups (ANOVA using IBM SPSS Statistics v19). Written informed consent was obtained from all participants, and the study was approved by our hospital's ethics committee.

2.2. Image acquisition and processing

2.2.1. ^{18}F -FDG-PET

Images were acquired in 3-dimensional mode with Siemens PET/CT Biograph equipment (Siemens, Erlangen, Germany) with an ECAT EXACT HR + BGO PET and an heliocoidal CT scanner (Somatom, Emotion) for attenuation correction. Patients were required to rest quietly in a dimly lit room during the 40 min following ^{18}F -FDG intravenous administration of about 5 MBq/kg. Subsequently, 35 tomographic attenuation-corrected brain sections were obtained in all projections (2.47 mm slice thickness), using a standard 11-min routine (1 min for transmission and 10 min for emission tomography). Ordered subset expectation maximization (OSEM) algorithm (16 subsets and 6 iterations) was used for PET data reconstruction with a matrix of $128 \times 128 \times 64$ and $2.6 \times 2.6 \times 2.4 \text{ mm}^3$ voxel size. All the patients were recorded on the same scanner. Simultaneous-EEG during FDG uptake was not performed. In order to ensure that the studies were acquired during the interictal state the patients were supervised by trained personal from our epilepsy unit at all times during the performance test. In addition, patients were requested to report whether they had experienced their typical auras/seizures during scanning.

For voxel-based analysis, data were analyzed using Statistical Parametric Mapping 8 (SPM8, Wellcome Department of Cognitive Neurology) running on Matlab 8.0. All ^{18}F -FDG-PET images, including normal control scans, were spatially normalized into an in-house ^{18}F -FDG template. This template was obtained from the PET scans of our 30 control subjects were spatially normalized to the SPM standard [150]-H2O PET template, using the algorithm provided with SPM8. An intensity normalization was also applied to the spatially normalized studies using a previously described method (Marti Fuster et al., 2013). Then, an intermediate ^{18}F -FDG PET template was built by averaging these normalized images and applying a smoothing Gaussian filter (FWHM = $8 \times 8 \times 8 \text{ mm}^3$). To obtain a new and improved template, the above mentioned image processing procedures were repeated using the intermediate ^{18}F -FDG template in the first spatial normalization.

The regional cerebral metabolic rate of glucose utilization (rCMRglu) of each voxel was normalized to whole brain average of rCMRglu using a proportional scaling method provided in SPM8. Intensity-normalized images were smoothed by convolution with a Gaussian kernel of full-width-at-half-maximum (FWHM) = $8 \times 8 \times 8 \text{ mm}^3$.

2.2.2. Diffusion tensor imaging (DTI)

MRI data were acquired at 3T using a 32-channel phase array coil (Magnetom Trio Tim, Siemens Medical Systems, Germany) and parallel imaging with an acceleration factor of 2. DTI was acquired using a single-shot-echo-planar T2-weighted sequence in the axial plane with the following acquisition parameters: TR = 7600 ms; in-plane matrix 128/128; field of view 24 cm; phase of field of view 100%. DTI volumes included 82 noncollinear diffusion-encoding directions with a b-value of 1000 s/mm^2 and 6 with a b-value of 0 s/mm^2 (2-mm slice thickness and 2.5-mm isotropic resolution).

The DTI data were preprocessed in the FMRIB's Software Library (FSL) software (FSL 4.0, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>). After correcting the eddy current and head motion with the affine registrations of each subject's diffusion-weighted images to the non-diffusion-weighted images in the FMRIB's Diffusion Toolbox (FDT) 2.0 (Jenkinson and Smith, 2001), the non-brain structures were removed using the Brain

Table 1
Patients' clinical information

Subject	Age (y)	Sex	Hand dominance	HS	Onset (y)/duration (y)	Seizure semiology	EEG ictal	Surgery	Surgery included ¹⁸ F]-FDG-PET temporal hypometabolism	Follow-up (m)	Outcome (Engel)	Pathology
<i>Anterior temporal hypometabolism</i>												
1	18	M	R	L	16/2	Nonspecific aura → automotor sz	L ant T	ATR & AH	Complete	57	la	RA (ant), HS
2	34	F	R	L	30/4	Nonspecific aura → automotor sz (Postictal dysphasia)	L ant T	ATR & AH	Complete	41	lc	RA (ant), HS
3	39	M	R	L	10/29	Nonspecific aura → automotor sz (Ictal speech)	L ant T	ATR & AH	Complete	12	la	RA (ant), HS
4	56	M	R	R	47/9	CPS/automotor sz (Postictal dysphasia)	R ant T	ATR & AH	Complete	19	la	RA (ant) HS
5	34	F	L	R	5/29	Psychic aura → automotor sz → GTC sz	R ant T	ATR & AH	Complete	55	lb	RA (ant), HS
6	24	F	R	R	18/6	Automotor sz	R ant T	ATR & AH	Complete	42	la	CD (amygdala) & HS
7	44	F	R	R	16/28	Nonspecific aura → automotor sz → GTC sz	R ant T	ATR & AH	Complete	30	la	RA (ant) HS
<i>Middle temporal hypometabolism</i>												
8	51	F	R	L	6/45	Automotor sz (R dystonic arm; Postictal dysphasia)	L post T	No	-	-	-	-
9	60	F	L	L	3/57	Automotor sz (Postictal aphasia)	L ant/lat T	ATR & AH	Incomplete	38	la	CD type I (neoc) HS
10	44	F	R	L	37/7	CPS/Automotor sz → R versive → GTC sz (R dystonic arm, postictal aphasia)	L ant/lat T	No	-	-	-	-
11	39	M	L	L	20/19	CPS → complex motor sz	L ant/lat T	ATR & AH	Incomplete	47	IIla	CD type II (neoc), HS
12	31	F	R	L	2/29	Automotor sz (Ictal speech)	L ant/lat T	ATR & AH	Complete	16	la	RA (ant), HS
13	34	F	R	L	30/4	Abdominal/psychic aura → CPS → GTC sz	L ant/lat T	ATR & AH	Incomplete	41	ld	CD type I (neoc) & HS
14	35	F	R	L	16/19	Nonspecific aura → automotor sz → R versive → GTC sz	L ant/lat T	No	-	-	-	-
<i>Posterior temporal hypometabolism</i>												
15	34	M	R & L	L	14/20	Abdominal aura → automotor sz (Postictal aphasia)	L ant/lat T	ATR & AH	Complete	46	la	RA (ant) HS
16	20	M	R	R	3/17	Nonspecific aura → automotor sz (Ictal speech)	R ant/lat T	ATR & AH	Incomplete	18	lb	RA (ant) HS
17	41	F	R	R	9/32	Abdominal aura → automotor sz	R ant/lat T	ATR & AH (extended)	Complete	29	la	RA (ant) HS
18	33	F	R	R	9/24	CPS → GT sz (L dystonic arm, R nosewiping)	R ant/lat T	ATR & AH (extended)	Incomplete	12	la	RA (ant) HS
19	34	F	R	R	9/25	Abdominal aura → automotor sz	R ant/lat T	ATR & AH (extended)	Incomplete	30	la	RA (ant), HS
20	24	M	L	R	13/11	Abdominal aura → automotor sz (L dystonic arm)	R ant/lat T	ATR & AH	Incomplete	53	la	RA (ant) HS
21	30	M	R	R	20/10	Abdominal aura → automotor sz	R ant/lat T	ATR & AH	Incomplete	37	la	RA (ant), HS

HS, hippocampal sclerosis; Y, years; M, months; Duration, duration of epilepsy; Onset, onset of epilepsy; Follow-up, postsurgical follow-up; F, female; M, male; L, left; R, right; Ant, anterior; Lat, lateral; T, temporal; CPS, complex partial seizure; Sz, seizure; GTC, generalized tonic-clonic seizure; ATR, anterior temporal resection; AH, amygdalohippocampectomy; CD, cortical dysplasia; Neoc, neocortex; RA, reactive astrocytosis.

Extraction Tool, and the FA and MD maps were generated based on the diffusion tensors reconstructed with the DTIfit program. As a result, MD and FA maps were created in the same space as the $b = 0$ image volume of the original DTI acquisition.

For voxel-based analysis, data were analyzed using SPM8. The FA and MD maps were spatially normalized to a standard template using DARTEL. Prior to statistical analysis, FA and MD maps were smoothed to a Gaussian kernel of 8 mm to minimize individual variability, improve the normality of data distribution and reduce false positives.

2.3. Statistical analysis

2.3.1. Single-subject/case analysis

To investigate voxel-wise differences between each patient and the control group a two-sample t -test (SPM8) was performed. Age was included in the model as a nuisance variable.

For ^{18}F -FDG-PET maps significance threshold at voxel-level was set at $p < 0.001$, uncorrected. Cluster significant thresholds (extend threshold) were set at 50 contiguous voxels to reduce type I errors introduced by potential noise (Chassoux et al., 2016).

For DTI maps changes at voxel-level with $p < 0.001$ (uncorrected) were considered significant (Thivard et al., 2005). Cluster significant thresholds (extend threshold) were set at 50 contiguous voxels (Archambaud et al., 2013). Based on the results of previous studies (Dumas de la Roque et al., 2005; Gross, 2011), we selected only FA decrease and MD increase for further analysis. The results were evaluated with the Johns Hopkins University DTI WM Atlas with 50 WM tract labels (Oishi et al., 2008).

2.3.2. Group-based analysis

To investigate the relationship between ^{18}F -FDG-PET and DTI findings we first computed the differences between the FA, MD and ^{18}F -FDG-PET maps of the whole sample compared to their respective control groups. Afterward, we divided the patient group in right and left MTLE groups based on the laterality of HS and the seizure onset zone and performed a similar analysis. A two-sample t -test was used to investigate differences between groups. The same statistical thresholds applied for single-subject analysis were applied to group-based analysis. Disease duration was included in the model as a nuisance variable.

Lateralization indexes (LI) of the ^{18}F -FDG-PET and DTI mean significant voxels on each hemisphere were computed for the left and right MTLE groups. Asymmetries were calculated as follows (Seghier, 2008):

$$LI = \frac{\text{LeftHemisphere} - \text{RightHemisphere}}{\text{LeftHemisphere} + \text{RightHemisphere}}$$

Laterality indices with $\geq +0.1$ value indicate left hemispheric lateralization and

≤ -0.1 indicate rightward asymmetry, and those values between $+0.1$ and -0.1 represent bilateral lateralization. LI varies between -1 to $+1$.

For qualitative visual analysis, the FA and MD maps for whole group, left MTLE and right MTLE group analysis were overlaid on the ^{18}F -FDG-PET map (See Supplementary Fig. S1).

To assess areas of anatomical correspondence between DTI findings and ^{18}F -FDG-PET hypometabolism, we classified the main association WM tracts based on the cortical regions that they most likely connect. For that purpose, we analyzed the superior longitudinal fasciculus, the uncinate fasciculus, the inferior longitudinal fasciculus, and the cingulum. We also analyzed the corpus callosum and its connected gray matter regions in the frontal lobe (forceps minor) and in the parieto-occipital lobes (forceps major). We examined if the cortical regions connected by the selected tracts coincided with hypometabolic regions on each single-subject. To identify the tracts of interest and the cortical regions that they connected we register each single-subject FA-decrease map onto the Johns Hopkins University DTI WM Atlas with 50 WM

tract labels available in the FSL software package. To identify the cortical regions that they connected we register the anatomical 3D-T1 weighted scan from each patient onto the above template. Finally, we register the PET hypometabolic findings of each subject to assess the anatomical correspondence between the FA findings and ^{18}F -FDG-PET hypometabolism. We analyzed the proportion/percentage of patients that showed coincidence of decreased FA and hypometabolism over each cortical region tract-related (See Supplementary Fig. S2).

2.3.3. Group analysis based on the extension of ^{18}F -FDG-PET hypometabolism

Based on the extension of the temporal lobe ^{18}F -FDG-PET hypometabolism, we divided the patients in anterior, middle, and posterior temporal groups. In the anterior group the hypometabolism was confined to the anterior third of the temporal lobe (3–4 cm from the temporal pole). In the middle group the metabolic deficit extended from the anterior third of the temporal lobe to an imaginary plane perpendicular to the major axis of the temporal lobe that cross through the Heschl's gyrus. The posterior group was composed for those patients whose hypometabolism extended from the anterior third of the temporal pole to beyond the imaginary plane described above. The extension of the temporal hypometabolism was visually assessed by a nuclear medicine specialist (XS) and to be included in each group at least one local maxima voxel should be present in the cluster at that location.

To analyze whether these groups differed in terms of the distribution of the microstructural abnormalities on DTI, we performed a one-sample t -test to determine common WM changes in each group. Resultant maps were thresholded at $p < 0.001$ (uncorrected) with an extend threshold of 50 contiguous voxels. Disease duration was included in the model as a nuisance variable.

Lateralization indexes of the ^{18}F -FDG-PET and DTI mean significant voxels were computed for the anterior and posterior temporal groups. Asymmetries were calculated as follows (Seghier, 2008):

$$LI = \frac{\text{Anterior} - \text{Posterior}}{\text{Anterior} + \text{Posterior}}$$

We considered as "Anterior half of the brain" the frontal and temporal lobes, except for the posterior third of the temporal lobe that included in the "Posterior half of the brain".

Laterality indices with $\geq +0.1$ value indicate left hemispheric lateralization and ≤ -0.1 indicate rightward asymmetry, and those values between $+0.1$ and -0.1 represent bilateral lateralization. LI varies between -1 to $+1$.

2.4. Epilepsy surgery

After presurgical evaluation, 18 (86%) patients underwent epilepsy surgery. Three patients (8, 10, and 14) with left MTLE did not undergo surgery due to a high risk of memory decline.

Resections that included tissue more than 4 cm from the temporal pole were classified as extended anterior temporal lobectomy.

3. Results

3.1. Single-subject voxel-based analysis

3.1.1. ^{18}F -FDG-PET data

SPM analysis of ^{18}F -FDG-PET images showed a significant temporal hypometabolism ipsilateral to the HS in all patients. Additionally, ^{18}F -FDG-PET found extratemporal hypometabolism in all patients. Extratemporal hypometabolism was bilateral in 17 (81%) patients and ipsilateral to the seizure focus in 4 (19%) patients. The most common location of extratemporal hypometabolism was the frontal lobe (90% of patients), followed by the cingulate gyrus (86% of patients), and the insula (57% of patients). Hypometabolism was also detected in the

basal ganglia (caudate) (n = 10 (48%)), thalamus (n = 9 (43%)), mesial parietal region (precuneus) (n = 6 (29%)), and occipital inferomedial cortex (n = 6 (29%)) (For information about laterality see Supplementary Table S1).

3.1.2. DTI data

We detected widespread decreases in FA and increases in MD bilaterally (See Supplementary Table S2). The spatial pattern of WM FA and MD abnormalities varied among patients. In general, we found DTI abnormalities in WM tracts directly connected to the ipsilateral hippocampus, such as the cingulum (100%) and fornix (62%), but we also found changes in DTI parameters in closely connected tracts such as the uncinate fasciculus (67%) and the inferior longitudinal fasciculus (100%). Furthermore, we detected DTI abnormalities in WM tracts that do not originate in or pass through the temporal lobe, such as the external capsule (100%), corona radiata (100%), internal capsule (90%), and corpus callosum (100%).

3.2. Group-based voxel-based analysis

3.2.1. ¹⁸F-FDG-PET data

Group analysis revealed significant hypometabolism in temporal lobes bilaterally, bilateral inferior frontal gyrus, bilateral insula, bilateral posterior cingulum/precuneus, precentral bilateral region and left angular gyrus.

Patients with left MTLE showed significant hypometabolism in the left inferior frontal gyrus, left anterior and middle temporal gyrus, left insula, left angular gyrus, left orbitofrontal cortex, left and right precentral gyrus, left and right thalamus, brainstem, and right inferior frontal gyrus. The laterality index for this group was 0.53 indicating leftward asymmetry.

Patients with right MTLE showed significant hypometabolism mainly in the right insula, right temporal lobe, right postcentral gyrus, and right and left inferior frontal gyrus (operculum) and temporo-occipital region. The laterality index for this group was -0.34 indicating rightward asymmetry (For further details see Tables 2 and 3, and Figs. 1 and 2).

3.2.2. DTI data

Decreased FA was found in the uncinate fasciculus, inferior longitudinal fasciculus, external capsule, posterior cingulum, superior longitudinal fasciculus, anterior corpus callosum, and the corticospinal tract, bilaterally. Increased MD was found on the same WM structures as the FA had shown significant decreases.

Patients with left MTLE showed significant decreased FA in the left superior and inferior longitudinal fasciculus, left external capsule, bilateral uncinate fasciculus and left posterior cingulum/splenium. The mean decreased FA laterality index was 0.26 indicating leftward asymmetry (For further details see Table 2, and Fig. 1).

Significant increase in MD was mainly found in the left superior longitudinal fasciculus, forceps minor, inferior longitudinal fasciculus, external capsule and pyramidal tract. The mean increased MD laterality index was 0.33 indicating leftward asymmetry (For further details see Table 2, and Fig. 2).

In right MTLE patients, a significant decrease in FA was found mainly in the right inferior and superior longitudinal fasciculus, uncinate fasciculus, forceps minor, external capsule, bilateral forceps major and left uncinate fasciculus. The mean decreased FA laterality index was -0.49 indicating rightward asymmetry (For further details see Table 3, and Fig. 1).

Significant increase in MD was found mainly in the right inferior and superior longitudinal fasciculus, right uncinate fasciculus, right and left posterior cingulum and splenium of the corpus callosum. The mean increased MD laterality index was -0.28 indicating rightward asymmetry (For further details see Table 3, and Fig. 2).

After visual qualitative analysis, cortical hypometabolism was largely overlying the FA and MD changes in the temporal lobes, bilateral anterior insula, bilateral inferior frontal gyrus, bilateral precuneus and bilateral central and precentral regions (See Supplementary Table S3 and Supplementary Fig. S1).

After semi-quantitative analysis of the anatomical correspondence between DTI findings and ¹⁸F-FDG-PET hypometabolism, all the subjects showed decrease FA in the inferior and superior longitudinal fasciculus, and uncinate fasciculus coincided with an overlying extensive temporal and inferior frontal gyrus PET-hypometabolism, ipsilateral to the epileptogenic foci. In addition, FA changes topographically coincided with PET-hypometabolism in the frontal lobe (forceps minor [15/21 (71.5%)], cingulum superior projections [15/19 (78.9%)], superior longitudinal fasciculus-perisylvian region [18/20 (90%)]); parietal lobe (cingulum projections [14/21 (66%)]) and superior longitudinal fasciculus-angular gyrus [19/21 (90%)]); cingulum anterior [14/16 (87.5%) and posterior [17/19 (89.5%)]; and occipital lobe forceps major [14/21 (66%)] and inferior longitudinal fasciculus [16/18 (88.9%)] (See Supplementary Fig. S2).

3.3. Group analysis based on the extension of ¹⁸F-FDG-PET hypometabolism

Even though all the patients included in the study showed a significant anterior temporal hypometabolism, we grouped patients based on the extent of the ¹⁸F-FDG-PET hypometabolism in the temporal lobe ipsilateral to the seizure onset. Seven patients were included in the anterior temporal group, 7 patients in the middle temporal and 7 patients in the posterior temporal group. We found no significant differences (Kruskal-Wallis test) in age, age at onset, or duration of epilepsy between the three groups (See Table 4 and Fig. 3). The anterior to posterior laterality index for the anterior temporal group was 0.39 indicating asymmetry in the anterior-posterior direction and for the posterior temporal group -0.04 indicating asymmetry in the anterior-posterior direction.

3.3.1. Anterior temporal ¹⁸F-FDG-PET hypometabolism group

Significant decreases in FA were found in the superior longitudinal fasciculus, external capsule, uncinate fasciculus, corpus callosum (genu) and anterior cingulum, bilaterally.

Increases in MD were found on the same regions that showed FA changes. The anterior-posterior laterality index for FA decrease was 0.31 and for MD increase was 0.58 indicating asymmetry in the anterior-posterior direction (See Table 4 for further details).

3.3.2. Middle temporal ¹⁸F-FDG-PET hypometabolism group

Significant decreases in FA were mainly found in the superior longitudinal fasciculus, cingulum (anterior and posterior), corpus callosum (forceps major and minor), and inferior longitudinal fasciculus. Also, corpus callosum (genu), external capsule and uncinate fasciculus showed significant increases in MD. In this particular group, DTI abnormalities predominated over the left hemisphere because all included patients had left MTLE (See Table 4 for further details).

3.3.3. Posterior temporal ¹⁸F-FDG-PET hypometabolism group

Significant decreases in FA were mainly found in posterior corona radiata (precuneus), corpus callosum (splenium), posterior cingulum and superior longitudinal fasciculus, bilaterally. Increase in MD was found on the same regions that showed FA changes. The anterior-posterior laterality index for FA decrease was -0.07 indicating a trend towards an asymmetry in the posterior-anterior direction and for MD increase was -0.13 indicating a weak asymmetry in the posterior-anterior direction (See Table 4 for further details).

Table 2
Left MTLE-HS group voxel-based analysis.

Anatomical region	¹⁸ F-FDG-PET hypometabolism													
	Decreased fractional anisotropy (FA)					Increased mean diffusivity (MD)								
	Cluster size (mm ³)	Cluster level p corrected	MNI coordinates x y z	t statistic	Anatomical region	Cluster size (mm ³)	Cluster level p corrected	MNI coordinates x y z	t statistic	Anatomical region				
L inf F g (opercular)	1325	0.05(FWE)	-50 32 14	30.61	L.SLF (F)/forceps minor	24	0.05(FWE)	-54 12 -4	20.08	L.SLF (F)/forceps minor	1250	0.05(FWE)	-44 32 -12	13.75
L Temporal (ant & mid)	4260	0.05(FWE)	-58 6 -26	30.52	L ILF	828	0.05(FWE)	-40 16 30	13.54	L ILF	247	0.001	-48 -2 36	10.73
L Insula	648	0.05(FWE)	32 18 2	28.35	L EC	78	0.05(FWE)	-32 60 39	14.52	L EC	89	0.001	-20 22 12	9.54
L Angular g/Lat occipital	612	0.05(FWE)	-58 -64 32	20.21	L.SLF/IFL	181	0.001	-40 -62 12	8.27	L.SLF/IFL	218	0.001	-34 -24 -10	7.65
R Precentral g	574	0.05(FWE)	32 -24 52	16.06	Post corona radiata/pyramidal tract	118	0.001	28 -70 28	9.77	R pyramidal tract	134	0.001	10 -36 54	7.22
R inf F g (opercular)	59	0.05(FWE)	58 34 14	15.29	R Unc	477	0.05(FWE)	18 26 -4	12.76	R Unc	289	0.001	18 30 -6	7.83
L Precentral g	621	0.05(FWE)	-52 -6 48	11.84	L.SLF/pyramidal tract	879	0.001	-42 -44 36	9.23	L.SLF/pyramidal tract	461	0.001	-18 -10 72	10.97
L Orbito-frontal	71	0.05(FWE)	-24 40 -24	11.18	L Unc	136	0.05(FWE)	26 4 -4	14.89	L Unc	65	0.001	-18 36 -4	9.25
Brainstem	1400	0.001	4 -26 -12	10.66										
L Thalamus	681	0.05(FEW)	-18 0 2	11.28										
R Thalamus	248	0.001	4 -26 -4	9.66										
L occipital pole	183	0.001	-34 -94 -8	9.51	L IFO/ILF/forceps major	241	0.001	-28 -94 -14	8.27	L IFO/ILF/forceps major	104	0.001	-32 -78 0	7.67
L mid & post Cing	109	0.001	-6 -52 24	8.69	L Cing/CC (Splentium)/E. Major	1554	0.05(FWE)	-20 30 2	12.40	L Cing/CC (Splentium)/forceps major	737	0.001	0 -38 22	7.28
L sup F g	142	0.001	-6 60 32	8.34	Forceps minor	374	0.001	0 -38 22	7.27	Forceps minor	159	0.001	-18 32 16	5.75
R ant Temporal	83	0.001	62 4 -26	8.00	R ILF	131	0.001	56 -12 -26	11.45					
R inf F	54	0.001	42 56 12	7.39	R SLF	77	0.001	54 4 -14	10.61	R SLF/forceps minor	859	0.001	20 32 4	6.75
L Basal Ganglia (pallidum)	681	0.001	-18 0 2	11.28										
					R post Cing	174	0.001	16 -46 40	9.68	R post Cing	79	0.001	12 -40 30	5.25
					R CC/forceps major	79	0.001	24 -82 20	9.24	R CC/forceps major	65	0.001	4 -42 14	5.43

L, left; R, right; Inf, inferior; Lat, lateral; Ant, anterior; Post, posterior; Mid, middle; F, frontal; G, gyrus; T-O, temporo-occipital; Prec, precuneus; Cing, cingulum; EC, external capsule; CC, corpus callosum; Unc, Uncinate fasciculus; IFO: inferior fronto-occipital fasciculus; SLF, superior longitudinal fasciculus; ILF, inferior longitudinal fasciculus; FWE: family-wise error; MTLE, mesial temporal lobe epilepsy; HS, hippocampal sclerosis; MNI, Montreal Neurological Institute and Hospital.

Table 3
Right MTLE-HS group voxel-based analysis.

¹⁸ F-FDG-PET hypometabolism																			
Anatomical region	Cluster size (mm ³)	Cluster level p corrected	MNI coordinates			Cluster level p corrected	Cluster size (mm ³)	Anatomical region	Increased mean diffusivity (MD)										
			x	y	z				t statistic	x	y	z	t statistic						
R Insula	451	0.05(FWE)	34	22	-16	0.001	120	R EC	32	14	6	10.36	R EC	144	0.001	36	6	-10	7.24
R inf F g (opercular)	318	0.05(FWE)	56	34	2	0.05(FWE)	355	R IFO/Unc	50	40	8	14.08	R IFO/Unc	256	0.001	52	20	14	7.28
L inf F g (opercular)	204	0.05(FWE)	-52	36	10	0.001	133	L IFO/Unc	-52	30	-4	10.49	L IFO/Unc	89	0.001	-53	10	20	6.27
R Temporal lobe	976	0.05(FWE)	60	2	-30	0.05(FWE)	1169	R ILF/SLF	64	-20	4	17.61	R ILF/SLF	976	0.05(FWE)	30	4	-32	12.42
R Postcentral g	68	0.001	26	-32	58	0.001	415	L Cortical-spinal tract	22	-26	48	7.25	R post Cing	65	0.001	10	-22	32	7.38
L Precentral g	36	0.001	-48	22	38	0.001	378	L Cortical-spinal tract	-24	-22	34	6.97	L post Cing	52	0.001	-8	-22	-29	7.16
R Prec/post Cing	798	0.001	14	-60	16	0.001	516	R IFO/forceps mayor	20	-80	10	14.91	R Corona Radiata	258	0.001	48	-38	32	6.66
R T-O	35	0.001	58	-60	-22	0.05(FWE)	626	L IFO/forceps mayor	-18	-90	12	14.44	R CC (Splenum)/forceps mayor	148	0.001	10	-24	28	7.02
L T-O	126	0.001	-50	-76	-12	0.05(FWE)	626	L IFO/forceps mayor	-18	-90	12	14.44	L CC (Splenum)/forceps mayor	145	0.001	-18	-44	22	7.03
								R, L CC (ant)/forceps minor					R, L CC (ant)/forceps minor	369	0.001	4	18	20	8.59
								L corona radiata					L EC	87	0.001	-27	42	10	6.86
													L corona radiata	186	0.001	-34	-52	16	6.34

L, left; R, right; Inf, inferior; Ant, anterior; Post, posterior; F, frontal; G, gyrus; T-O, temporo-occipital; Prec, precuneus; Cing, cingulum; EC, external capsule; CC, corpus callosum; Unc, Uncinate fasciculus; IFO, inferior fronto-occipital fasciculus; SLF, superior longitudinal fasciculus; ILF, inferior longitudinal fasciculus; FWE, family-wise error; MTLE, mesial temporal lobe epilepsy; MD, increased mean diffusivity; MNI, Montreal Neurological Institute and Hospital.

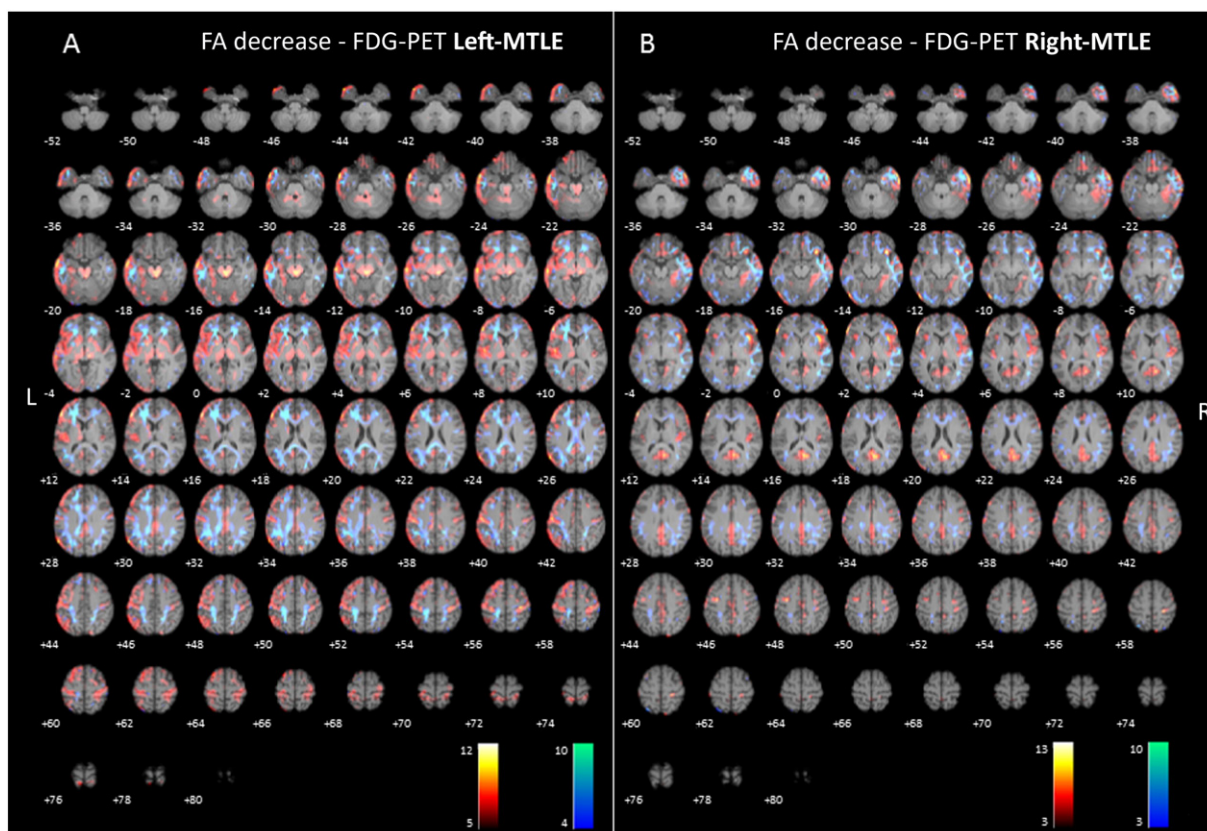


Fig. 1. (2-column fitting image). Axial sections of images illustrating white matter alterations (cool colors), corresponding to decreased fractional anisotropy (FA), and ^{18}F -FDG-PET hypometabolism (warm colors) in patients with left (A) and right (B) mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis (MTLE-HS) compared to controls. Right on image is patients' right.

3.4. Epilepsy surgery outcome

To date, 18 patients (86%) have undergone surgery. Fifteen of these underwent anterior temporal lobectomy, and three underwent extended anterior temporal lobectomies based on the extent of the hypometabolism and the ictal seizure pattern. After a mean follow-up of 36 months (range, 12–57 months), 13 (72%) patients are seizure-free (Engel class Ia); two have only infrequent psychic auras (Engel class Ib); one (patient 2) had some disabling seizures after surgery (Engel class Ic); one (patient 13) had generalized convulsions only after discontinuation of antiepileptic treatment (Engel class Id); and one (patient 11) continues experiencing seizures (Engel class IIIa).

4. Discussion

In this study, we found that patterns of white matter alterations and cortical glucose hypometabolism involved similar regions in MTLE. Although changes in DTI were more diffuse, affecting the major WM tracts related/connected to the temporal lobe, cingulum and corpus callosum, an overlap with ^{18}F -FDG-PET hypometabolism was evident over the temporal, frontal and parieto-occipital lobes. Additionally, patients with left MTLE showed more extensive metabolic and WM abnormalities than patients with right MTLE. We also found that the temporal hypometabolism pattern was not restricted to the ipsilateral anteromedial temporal lobe structures but extended contiguously into the adjacent lateral and posterior temporal lobe in two-thirds of patients. Also, the pattern of DTI abnormalities varied as a function of the extension of the temporal hypometabolism. WM abnormalities were more restricted to the anterior temporal and frontal lobes when the hypometabolism was located in anterior third of the temporal lobe

and more widespread when metabolic abnormalities extended to the middle or posterior temporal lobe aspects.

Extratemporal hypometabolism was very common and usually bilateral. In agreement with previous ^{18}F -FDG-PET studies (Choi et al., 2003; Takaya et al., 2006; Wong et al., 2010), extratemporal hypometabolism most often involved the ipsilateral frontal lobe, insula, and cingulate gyrus and, less commonly, the thalamus, basal ganglia, parietal, and occipital lobe. Our results are consistent with the widespread cortical gray matter loss in temporal and extratemporal regions detected by other nonconventional neuroimaging techniques, such as quantitative structural MRI studies based on volumetry, voxel-based morphometry, cortical thickness mapping, and structural covariance (Bernhardt et al., 2010; Keller and Roberts, 2008). Although the mechanisms underlying extratemporal hypometabolism remain to be elucidated, the deleterious effect of epileptic activity propagation from the EZ through neural networks could result in cell loss and gliosis, and subsequently in metabolic disturbances (Chassoux et al., 2004; Takaya et al., 2006). Thus—as a consequence of the effect of chronic epileptic activity—the topography of temporal and extratemporal hypometabolism might reflect the constituents of the epileptic network in MTLE. In fact, patients with left MTLE showed more extensive metabolic abnormalities than patients with right MTLE, which were more restricted to the ipsilateral hemisphere limbic structures (Hagler et al., 2009). The existence of an increased WM connectivity between the left hemisphere and the rest of the brain, probably associated with language dominance, might explain the greater involvement of the left hemisphere (Keller et al., 2002; Miro et al., 2015; Powell et al., 2006). In addition, left MTLE patients showed a marked hypometabolism over thalamus and the brainstem (Choi et al., 2003; Wong et al., 2010). Given the projections of the thalamus to the bilateral fronto-central regions, cingulate gyrus, parietal, lateral temporal and

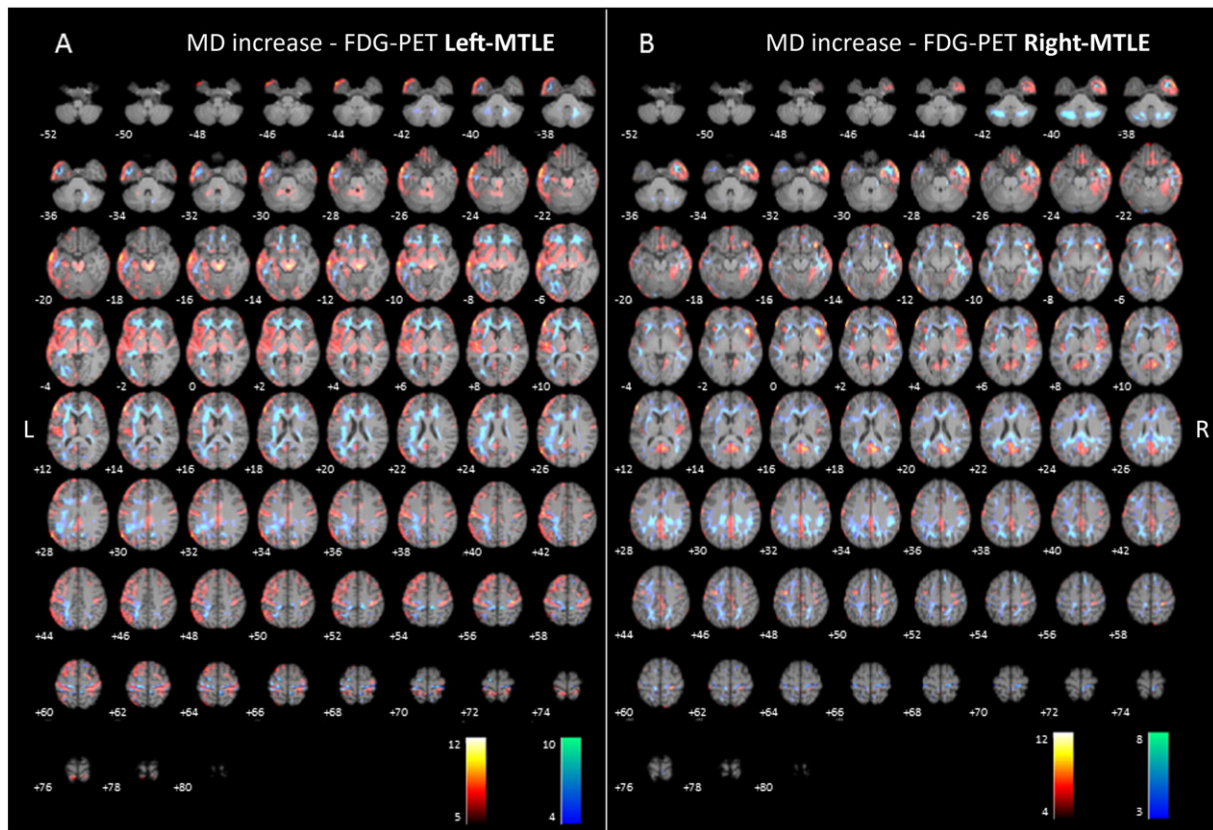


Fig. 2. (2-column fitting image). Axial sections of images illustrating white matter alterations (cool colors), corresponding to increased mean diffusivity (MD), and ^{18}F -FDG-PET hypometabolism (warm colors) in patients with left (A) and right (B) mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis (MTLE-HS) compared to controls. Right on image is patients' right.

mesiotemporal structures (Bernhardt et al., 2012; Bonilha et al., 2010), this finding could also explain the bilateral and widespread hypometabolism found in the left MTLE group compared to right MTLE group. Another difference between left and right MTLE patients was the unequal involvement of the cingulum, one of the most prominent limbic white matter tracts, both containing afferent and efferent connections to and from the hippocampus. Meanwhile patients with left MTLE showed a moderate impairment in the anterior cingulate gyrus, patients with right MTLE showed a marked involvement of the splenium bilaterally. This finding support previous evidence suggesting that networks involved in left MTLE and right MTLE are not symmetrical (Coito et al., 2015; Pail et al., 2010; Zubler et al., 2003).

Consistent with previous studies (Concha et al., 2009; Gross, 2011; Otte et al., 2012), DTI abnormalities in our study were not confined to the ipsilateral hippocampus but involved an extensive and bilateral network of WM tracts. We found decreased FA and increased MD in the bilateral limbic system (fornix, cingulum), external capsule, frontotemporal connections, temporo-occipital connections, and corpus callosum. However, as occurred with ^{18}F -FDG-PET abnormalities, the distribution of DTI abnormalities was more widespread and bilateral in left MTLE patients when compared to right MTLE patients, in line with previous studies (Ahmadi et al., 2009; Coito et al., 2015; Focke et al., 2008). Left MTLE patients tend to show a marked involvement of the corpus callosum (genu, body and splenium) that could explain the extensive diffusion changes found in the frontal and parietal WM bilaterally (Asadi-Pooya et al., 2008; Concha et al., 2009; Gross et al., 2006; Miro et al., 2015), since the corpus callosum represents the most important connection of the interhemispheric propagation of the epileptic activity, connecting both, homotopic and heterotopic cortical regions of the hemispheres. Our DTI results provide evidence that even focal epilepsy disorders, such as MTLE, are associated with highly diffuse, often

bilateral, structural and functional disturbances, which could contribute to the development and maintenance of chronic epilepsy. It remains to be established whether these widespread network changes arise as a result of the same initial insult causing HS, if they are subsequent to HS, or if they arise independently (Thom, 2014).

When we compared the patterns of WM abnormalities and cortical glucose hypometabolism, at a group-level, we noticed that both involved similar brain regions. We observed that the cortical hypometabolism was largely overlying the disruption in WM integrity, bilaterally, in cingulum, external capsule, temporal, frontal and parieto-occipital lobes, in agreement with a previous study that found DTI abnormalities co-localized with PET hypometabolism in patients with TLE (Lippe et al., 2012). If we take into account that the hypometabolism involved a network of regions functionally and anatomically connected to the hippocampus, we could think that the pattern of WM changes depicted by DTI may indirectly represent the pathways/framework that coupled the hippocampus to temporal and remote extratemporal regions. In the other way, the exact pathophysiology of ^{18}F -FDG-PET hypometabolism is still unknown but it seems to represent more than a functional change—potentially reversible—as it is widely associated to changes in WM microstructure—mostly permanent abnormalities (Concha et al., 2007)—related to cell loss and axonal degeneration, as shown in this study. Although we cannot draw inferences on any causal or temporal relationship between abnormalities in WM and cortical hypometabolism, our findings show evidence that microstructural changes in WM coincide with gray matter hypometabolism in a widespread network of structures linked to the hippocampus. Further longitudinal imaging studies may reveal the temporal course of WM and gray matter alterations in MTLE.

In addition, the pattern of WM diffusivity alterations found in our sample group could play a significant role in the widespread decrease

Table 4
Group analysis based on the extension of ¹⁸F-FDG-PET hypometabolism

	¹⁸ F-FDG-PET hypometabolism			Decreased fractional anisotropy (FA)			Cluster level p corrected					
	Anatomical region	Hemisphere	Cluster size (mm ³)	Cluster level p corrected	MNI coordinates	t statistic		Anatomical region	Hemisphere	Cluster size (mm ³)	Cluster level p corrected	
					x	y	z					
Anterior temporal group	Insula	L	182	0.001	-36	4	-8	15.10	EC/Uncinate/IFO/Cra	L	1101	0.05 (FWE)
		R	104	0.001	48	-6	2	12.85		R	1289	0.05 (FWE)
	Ang g/mid-inf F g	L	140	0.001	-48	20	40	12.90	SLF	L	240	0.05 (FWE)
		R	97	0.001	-4	66	-6	11.65	CC (genu)/forceps minor	R	120	0.05 (FWE)
	inf F g	R	35	0.001	58	28	12	7.93		R	158	0.05 (FWE)
	Ant temp	L	141	0.05(FWE)	-64	-20	-22	16.46	ILF	L	89	0.001
		R	156	0.001	68	-30	-26	9.17		R	105	0.001
	Lingual g	L	49	0.001	-12	-58	-8	9.17	Cingulum, ant	L	102	0.05 (FWE)
		R	37	0.001	8	-58	0	8.95		R	78	0.05 (FWE)
	Middle temporal group	Ant & Lat temp (mid)	L	3109	0.05(FWE)	-58	2	.16	32.40	ILF	L	1099
		R	50	0.001	64	4	-24	11.05		R	116	0.001
Cingulum, ant		L	45	0.001	-9	19	20	10.35	Cingulum, ant/F mi	L	106	0.05 (FWE)
		R	34	0.001	-7	-37	30	9.42	Cingulum, post/F mi	R	297	0.05 (FWE)
Inf F g		L	358	0.001	-50	38	4	18.51	Uncinate/IFO/Cra	L	85	0.001
		R	157	0.001	58	36	14	17.41		R	1023	0.001
Angular g		L	301	0.001	-58	-66	30	14.36	SLF	L	868	0.05 (FWE)
		R	30	0.001	16	-82	40	16.53		R	120	0.001
Insula		L	298	0.05(FWE)	-34	18	4	19.24	EC (SLF)	L	224	0.001
Inf occipital		L	123	0.001	-26	-98	-20	12.37	IFO, post	L	94	0.001
Posterior temporal group	Sup-mid F g/perirol	L	636	0.001	-9	19	29	12.52	Centrum Semiovale	L	104	0.001
		R	102	0.001	36	-22	53	9.02		R	85	0.001
	Thalamus	L	305	0.001	-16	-2	12	12.43	AJIC	L	254	0.001
	Brainstem	L	211	0.05(FWE)	-6	-18	-14	18.45		R	182	0.05 (FWE)
		R	435	0.05(FWE)	10	-28	-6	18.45		R	868	0.05 (FWE)
	Caudate	L	65	0.001	-14	12	4	11.38		R	120	0.001
	Ant & Lat temp (mid-post)	L	143	0.05(FWE)	-58	6	-24	11.19	ILF	L	144	0.001
		R	832	0.05(FWE)	60	-28	6	23.34		R	544	0.05 (FWE)
	Angular/Supramarg g	L	107	0.001	-36	-48	36	15.15	SLF	L	89	0.001
		R	65	0.05(FWE)	38	-42	34	25.90		R	435	0.05 (FWE)
PostCentral/Sup Parietal	L	400	0.05(FWE)	-32	6	44	33.54	Cra, post/Precun	L	421	0.05 (FWE)	
	R	512	0.05(FWE)	32	-22	6	30.86		R	241	0.05 (FWE)	
Inf F	L	245	0.05(FWE)	-34	54	22	20.19	Uncinate/IFO	L	208	0.05 (FWE)	
	R	98	0.001	46	56	8	15.15		R	74	0.001	
Cingulum, post	L	97	0.001	-20	-66	0	13.53	Cingulum, post	L	123	0.05 (FWE)	
	R	36	0.001	12	-58	10	10.36		R	102	0.05 (FWE)	
Lingual g	L	57	0.001	-13	-65	4	9.48	CC, Splenium	L	135	0.05 (FWE)	
	R	128	0.001	7	-59	5	11.95		R	156	0.05 (FWE)	
Insula	R	63	0.05(FWE)	36	20	-4	10.61	EC/Uncinate	R	151	0.05 (FWE)	
Anterior group	Precentral	L	107	0.05(FWE)	-36	-48	36	8.06	Cra, ant	L	158	0.001
		R	104	0.05(FWE)	44	-10	34	16.36		R	102	0.001
	Temp-Occipital	L	124	0.001	-38	-88	20	16.39	IFO, F mi	L	172	0.001
		R	82	0.05(FWE)	54	-64	-10	15.26		R	251	0.05 (FWE)
	Inf F g	L	339	0.05(FWE)	-42	52	4	26.61	Cingulum, ant	L	77	0.001
		R	44	0.001	52	36	12	9.29		R	92	0.001
	Basal ganglia (Putamen)	L	79	0.001	28	-8	0	12.09	CC, ant	L	65	0.001
		R	35	0.001	-12	18	4	8.22		R	145	0.001
	Thalamus	L	54	0.001	10	-16	2	7.65		R	145	0.001

L, left; R, right; Ant, anterior; Post, posterior; Inf, inferior; Lat, lateral; Mi, mesial; Mid, middle; G, gyrus; F, frontal; Temp, temporal; Perirol, perirolandic; Supramarg, supramarginal; Prec, precuneus; EC, external capsule; AJIC, anterior limb of internal capsule; Cra, corona radiata; CC, corpus callosum; Parahip, parahippocampus; IFO, inferior fronto-occipital fasciculus; SLF, superior longitudinal fasciculus; ILF, inferior longitudinal fasciculus; ILF, inferior longitudinal fasciculus; ILF, inferior longitudinal fasciculus; MNI, Montreal Neurological Institute and Hospital

Table 4 (continued)

	Decreased fractional anisotropy (FA)				Increased mean diffusivity (MD)				Cluster size (mm ³)	Cluster level p corrected	MNI coordinates			t statistic	
	MNI coordinates			t statistic	Anatomical region	Hemisphere	MNI coordinates				t statistic				
	x	y	z				x	y				z			
Anterior temporal group	-28	16	0	31.52	Uncinate/IFO/Cra	L	-34	44	-2	0.05 (FWE)	69	-34	44	-2	11.72
	28	4	-12	20.14		R	14	48	-4	0.05 (FWE)	97	14	48	-4	12.88
	-40	-4	26	16.40	SLF	L	-36	-42	22	0.001	56	-36	-42	22	8.53
	40	-10	24	29.48		R	36	16	16	0.001	43	36	16	16	7.26
	-10	58	-8	17.63	CC (genu)/forceps minor	L	-6	28	8	0.001	89	-6	28	8	9.21
	16	48	3	20.20		R	10	32	0	0.05 (FWE)	227	10	32	0	15.20
	-42	8	-30	11.53	ILF	L	-46	0	-36	0.001	40	-46	0	-36	6.98
	58	-4	-26	13.33		R	40	4	-34	0.001	54	40	4	-34	7.80
	-4	18	16	17.63	Cingulum,ant	L	-18	46	4	0.001	137	-18	46	4	7.30
	6	18	16	20.20		R	16	40	22	0.05 (FWE)	105	16	40	22	12.24
Middle temporal group	-47	17	-21	17.83	ILF	L	-34	2	40	0.05 (FWE)	237	-34	2	40	16.49
	59	-15	-24	10.66		R	-10	24	20	0.05 (FWE)	1204	-10	24	20	14.83
	-16	27	11	16.65	Cingulum, ant/F mi	L	12	22	22	0.001	523	12	22	22	10.94
	-14	-49	21	17.58	Cingulum, post (Prec)	L	-10	-60	28	0.001	261	-10	-60	28	10.26
	20	-46	39	6.42		R	6	-66	34	0.001	38	6	-66	34	6.42
	-22	31	-4	10.63	Uncinate/IFO/Cra	L	-30	44	-14	0.05 (FWE)	2145	-30	44	-14	12.39
	17	27	-10	8.63		R	-44	-46	34	0.001	784	-44	-46	34	16.23
	-38	-49	36	17.12	SLF	L	-30	0	6	0.05 (FWE)	100	-30	0	6	18.76
	24	-36	44	6.76		R	-14	-78	4	0.05 (FWE)	381	-14	-78	4	11.30
	-33	-2	3	10.10	EC (SLF)	L	12	-78	4	0.001	117	12	-78	4	7.04
-29	-94	-14	9.18	IFO, post/F mi	L	-32	-34	58	0.001	65	-32	-34	58	6.84	
23	-86	18	10.21	Centrum Semiovale	R	-16	14	16	0.05 (FWE)	130	-16	14	16	19.06	
-19	-38	53	10.67		L	-10	32	4	0.05 (FWE)	258	-10	32	4	17.47	
-22	27	-8	9.04	ALIC	L	4	24	2	0.001	95	4	24	2	12.76	
20	23	3	16.97	CC, genu	R	66	-32	-4	0.05 (FWE)	1675	66	-32	-4	18.40	
Posterior temporal group	-26	12	-42	12.47	ILF	R	-34	-60	50	0.001	76	-34	-60	50	10.09
	42	6	-34	17.93		L	64	-38	14	0.05 (FWE)	284	64	-38	14	12.38
	-28	-34	48	9.48	SLF	R	-8	-68	36	0.05 (FWE)	430	-8	-68	36	10.46
	38	-54	30	18.20	Cra, post/Precun	L	12	-64	44	0.05 (FWE)	358	12	-64	44	11.42
	-16	-18	38	18.59		R	-28	16	-8	0.05 (FWE)	178	-28	16	-8	13.72
	20	-38	38	16.67	Uncinate/IFO	L	16	26	-18	0.001	98	16	26	-18	8.14
	-12	50	-18	18.83		R	-8	-20	34	0.05 (FWE)	117	-8	-20	34	12.18
	46	42	-6	11.28	Cingulum, post	L	6	-54	22	0.05 (FWE)	672	6	-54	22	11.42
	-12	-42	32	18.59		R	-4	-34	20	0.001	91	-4	-34	20	9.97
	18	-42	32	18.20	CC, Splenium	L	4	-32	20	0.001	79	4	-32	20	10.44
7	-25	25	17.98		R	-26	6	-2	0.05 (FWE)	96	-26	6	-2	10.49	
-36	6	-12	15.23	EC/Uncinate	L	32	12	7.05	0.001	184	32	12	7.05	7.84	
	-26	28	46	12.06	Cra, ant	R	-44	16	46	0.001	44	-44	16	46	9.84
	22	-24	50	11.34		L	8	-8	64	0.01	47	8	-8	64	7.28
	-10	-104	-8	10.22	IFO, F mi/Parahip Cingulum	R	12	-84	12	0.05 (FWE)	154	12	-84	12	20.92
	28	-98	-2	14.55		L	8	-8	64	0.01	47	8	-8	64	7.28
	-10	20	22	9.29		R	12	-84	12	0.05 (FWE)	154	12	-84	12	20.92
	14	22	22	10.34		L	8	-8	64	0.01	47	8	-8	64	7.28
	-5	18	14	9.56		R	12	-84	12	0.05 (FWE)	154	12	-84	12	20.92
	-5	18	14	9.56		L	8	-8	64	0.01	47	8	-8	64	7.28
	7	18	16	11.29		R	12	-84	12	0.05 (FWE)	154	12	-84	12	20.92
	7	18	16	11.29		L	8	-8	64	0.01	47	8	-8	64	7.28

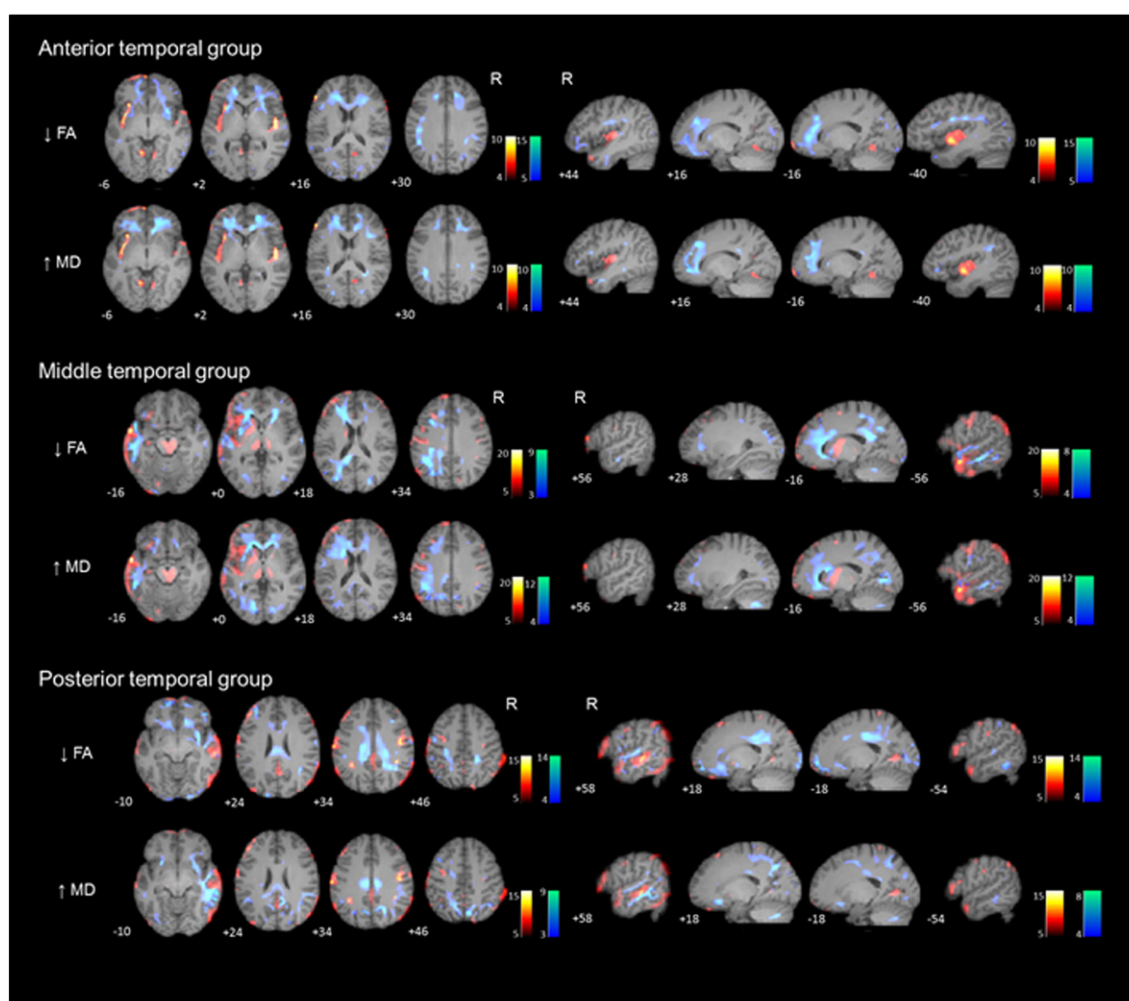


Fig. 3. (1.5-column fitting image). Axial (left) and sagittal (right) sections of images illustrating white matter alterations (cool colors) corresponding to decreased fractional anisotropy (FA) and to increased mean diffusivity (MD), and ^{18}F -FDG-PET hypometabolism (warm colors) in patients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis (MTLE-HS) compared to controls, based on the extension of ^{18}F -FDG-PET hypometabolism (anterior, middle and posterior groups). Numbers represent the corresponding slice. Axial images: right on image is patients' right. Sagittal images: left on image is patients' right.

in connectivity found in MTLE patients (Englot et al., 2015; Haneef et al., 2014; Voets et al., 2012). Previous studies have reported decreased connectivity in MTLE in bilateral posterior temporal and parieto-occipital cortices, perisylvian region, lateral and medial frontal neocortex, posterior cingulum/precuneus and insular cortex (Englot et al., 2015; Haneef et al., 2014; Voets et al., 2012). The decrease in connectivity may account for the deleterious effects of epilepsy including gray matter atrophy, cortical hypometabolism, neuropsychological deficits, and cognitive impairment (Thom, 2014).

We classified patients according to the extent of temporal hypometabolism on ^{18}F -FDG-PET into anterior, middle, and posterior temporal hypometabolism groups. We found WM changes on DTI in patients with anterior temporal hypometabolism differed from those in patients with middle or posterior temporal hypometabolism. Patients with only anterior temporal hypometabolism presented more restricted and anterior DTI changes—uncinate fasciculus, external capsule and corpus callosum (genu)—, whereas those with hypometabolism extending to the posterior third of the temporal lobe had more widespread DTI abnormalities involving anterior and posterior structures—superior longitudinal fasciculus, posterior cingulum, corpus callosum (splenium). To our knowledge, this is the first time that the distribution of WM changes in MTLE has been evaluated based on the extension of temporal

hypometabolism. Our findings suggest that MTLE-HS is likely to be heterogeneous in terms of functional connectivity at the epileptogenic zone. However, it could be arguable that these results accrue to different patient groups (left and right MTLE) not for patterns of hypometabolism. Indeed, middle temporal hypometabolism group only contains left MTLE patients and posterior temporal group contains right MTLE except one. If this was the case the anterior temporal hypometabolism group (three patients right MTLE and four patients left MTLE) should be comprised by a mixture of left and right MTLE diffusion and hypometabolism patterns. However, the diffusion changes were very restricted to the anterior temporal and frontal lobes and the hypometabolism was very strong over the insular cortex. In fact, this insular hypometabolism could be explained due to more/stronger connections between the epileptic foci and the insula in the anterior temporal hypometabolism group compared with the middle and posterior groups. Further studies with larger number of patients are definitively necessary to elucidate whether the extent of temporal hypometabolism on ^{18}F -FDG-PET could be a useful biomarker of the extension of WM microstructural abnormalities in patients with MTLE-HS.

Strengths of this study include a well-defined cohort characterized by patients with unilateral TLE with HS confirmed by seizure freedom of at least one year after epilepsy surgery in most of them. In addition,

this study combines two neuroimaging techniques DTI and ^{18}F -FDG-PET that measures two different aspects of the pathophysiology of MTLE (structural vs. functional & white matter vs. gray abnormalities, respectively), and consequently providing complementary information. The main limitation of this study is the relatively small sample size, given the number of variables, which are relevant in this context. However, despite the modest sample size, we believe that the homogeneity in the sample recruitment allows a better understanding of the abnormalities found in ^{18}F -FDG-PET and DTI in patients with MTLE. In addition, the present study has the character of a descriptive (pilot) study, as is part of large prospective study aimed to get insight into the functional and structural changes associated to the seizure generation and propagation in patients with MTLE.

5. Conclusions

Our study in patients with MTLE-HS found widespread temporal and extratemporal ^{18}F -FDG-PET and DTI abnormalities. The pattern of WM changes was consistent with the reduction of glucose metabolism. Moreover, DTI abnormalities differed in function of the extent of the temporal ^{18}F -FDG-PET hypometabolism. These findings suggest a variable network involvement among patients with the same pathology and that the extent of temporal hypometabolism could be an indirect marker of the integrity of WM in MTLE. The use of multiple imaging modalities may improve our understanding of the anatomy of the epileptic network and may lead to a better understanding of the diffuse changes in the brain that accompany MTLE-HS.

Supplementary data to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2016.05.002>.

Acknowledgments

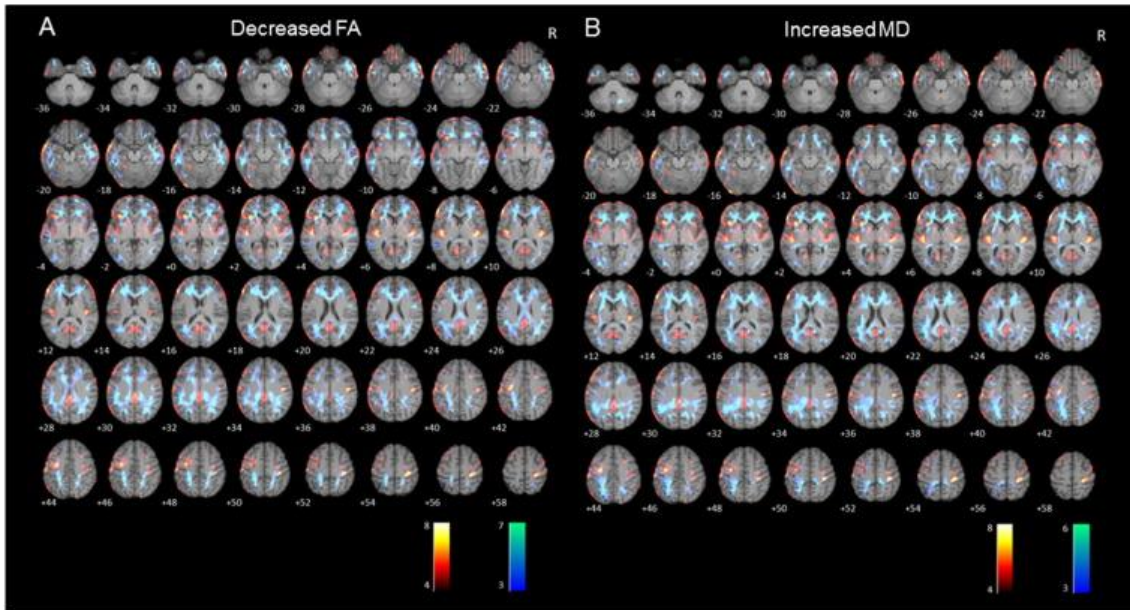
Funding was provided by grants from the Spanish Fondo de Investigaciones Sanitarias (ISCIII-MICINN), and the European Regional Development Fund (FIS-PI13/00649; PI0890278; FIS-PI080122; FIS-PI060077).

B. Martí-Fuster was awarded a PhD fellowship (App Form—Call 07-2009) from the Institute for Bioengineering of Catalonia (IBEC).

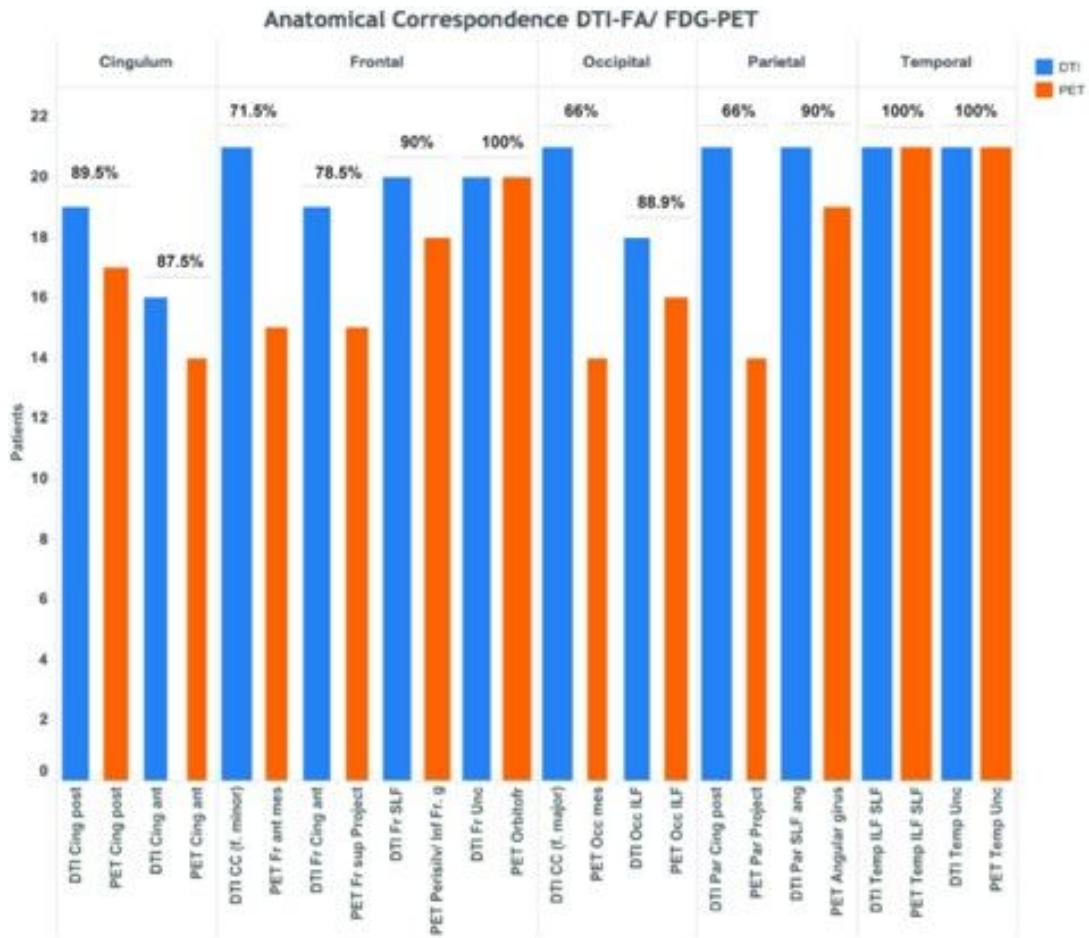
References

- Ahmadi, M.E., Hagler Jr., D.J., McDonald, C.R., Tecoma, E.S., Iragui, V.J., Dale, A.M., Halgren, E., 2009. Side matters: diffusion tensor imaging tractography in left and right temporal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 30, 1740–1747.
- Archambaud, F., Boullieret, V., Hertz-Pannier, L., Chaumet-Riffaud, P., Rodrigo, S., Dulac, O., Chassoux, F., Chiron, C., 2013. Optimizing statistical parametric mapping analysis of ^{18}F -FDG PET in children. *EJNMMI Res.* 3, 2.
- Asadi-Pooya, A.A., Sharan, A., Nei, M., Sperling, M.R., 2008. Corpus callosotomy. *Epilepsy Behav.* 13, 271–278.
- Basser, P.J., Pierpaoli, C., 1996. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J. Magn. Reson. B* 111, 209–219.
- Bernhardt, B.C., Bernasconi, N., Concha, L., Bernasconi, A., 2010. Cortical thickness analysis in temporal lobe epilepsy: reproducibility and relation to outcome. *Neurology* 74, 1776–1784.
- Bernhardt, B.C., Bernasconi, N., Kim, H., Bernasconi, A., 2012. Mapping thalamocortical network pathology in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 78, 129–136.
- Bonilha, L., Yasuda, C.L., Rorden, C., Li, L.M., Tedeschi, H., de Oliveira, E., Cendes, F., 2007. Does resection of the medial temporal lobe improve the outcome of temporal lobe epilepsy surgery? *Epilepsia* 48, 571–578.
- Bonilha, L., Edwards, J.C., Kinsman, S.L., Morgan, P.S., Fridriksson, J., Rorden, C., Rumboldt, Z., Roberts, D.R., Eckert, M.A., Halford, J.J., 2010. Extrahippocampal gray matter loss and hippocampal deafferentation in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 51, 519–528.
- Bonilha, L., Martz, G.U., Glazier, S.S., Edwards, J.C., 2012. Subtypes of medial temporal lobe epilepsy: influence on temporal lobectomy outcomes? *Epilepsia* 53, 1–6.
- Chassoux, F., Semah, F., Boullieret, V., Landre, E., Devaux, B., Turak, B., Nataf, F., Roux, F.X., 2004. Metabolic changes and electro-clinical patterns in mesio-temporal lobe epilepsy: a correlative study. *Brain* 127, 164–174.
- Chassoux, F., Artiges, E., Semah, F., Desarnaud, S., Laurent, A., Landre, E., Gervais, P., Devaux, B., Helal, O.B., 2016. Determinants of Brain Metabolism Changes in Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia*.
- Choi, J.Y., Kim, S.J., Hong, S.B., Seo, D.W., Hong, S.C., Kim, B.T., Kim, S.E., 2003. Extratemporal hypometabolism on FDG PET in temporal lobe epilepsy as a predictor of seizure outcome after temporal lobectomy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 30, 581–587.
- Coito, A., Plomp, G., Genetti, M., Abela, E., Wiest, R., Seeck, M., Michel, C.M., Vulliemoz, S., 2015. Dynamic directed interictal connectivity in left and right temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 56, 207–217.
- Concha, L., Beaulieu, C., Gross, D.W., 2005. Bilateral limbic diffusion abnormalities in unilateral temporal lobe epilepsy. *Ann. Neurol.* 57, 188–196.
- Concha, L., Beaulieu, C., Wheatley, B.M., Gross, D.W., 2007. Bilateral white matter diffusion changes persist after epilepsy surgery. *Epilepsia* 48, 931–940.
- Concha, L., Beaulieu, C., Collins, D.L., Gross, D.W., 2009. White-matter diffusion abnormalities in temporal-lobe epilepsy with and without mesial temporal sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 80, 312–319.
- Dumas de la Roque, A., Oppenheim, C., Chassoux, F., Rodrigo, S., Beuvon, F., Dumas-Duport, C., Devaux, B., Meder, J.F., 2005. Diffusion tensor imaging of partial intractable epilepsy. *Eur. Radiol.* 15, 279–285.
- Englot, D.J., Hinkley, L.B., Kort, N.S., Imber, B.S., Mizuiru, D., Honma, S.M., Findlay, A.M., Garrett, C., Cheung, P.L., Mantle, M., Tarapore, P.E., Knowlton, R.C., Chang, E.F., Kirsch, H.E., Nagarajan, S.S., 2015. Global and regional functional connectivity maps of neural oscillations in focal epilepsy. *Brain* 138, 2249–2262.
- Focke, N.K., Yogarajah, M., Bonelli, S.B., Bartlett, P.A., Symms, M.R., Duncan, J.S., 2008. Voxel-based diffusion tensor imaging in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Neuroimage* 40, 728–737.
- Gross, D.W., 2011. Diffusion tensor imaging in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 52 (Suppl. 4), 32–34.
- Gross, D.W., Concha, L., Beaulieu, C., 2006. Extratemporal white matter abnormalities in mesial temporal lobe epilepsy demonstrated with diffusion tensor imaging. *Epilepsia* 47, 1360–1363.
- Hagler Jr., D.J., Ahmadi, M.E., Kuperman, J., Holland, D., McDonald, C.R., Halgren, E., Dale, A.M., 2009. Automated white-matter tractography using a probabilistic diffusion tensor atlas: Application to temporal lobe epilepsy. *Hum. Brain Mapp.* 30, 1535–1547.
- Haneef, Z., Lenartowicz, A., Yeh, H.J., Engel Jr., J., Stern, J.M., 2014. Network analysis of the default mode network using functional connectivity MRI in Temporal Lobe Epilepsy. *J. Vis. Exp.*, e51442.
- Hemb, M., Palmieri, A., Paglioli, E., Paglioli, E.B., Costa da Costa, J., Azambuja, N., Portuguez, M., Viuniski, V., Booi, L., Nunes, M.L., 2013. An 18-year follow-up of seizure outcome after surgery for temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 84, 800–805.
- Jenkinson, M., Smith, S., 2001. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Med. Image Anal.* 5, 143–156.
- Keller, S.S., Roberts, N., 2008. Voxel-based morphometry of temporal lobe epilepsy: an introduction and review of the literature. *Epilepsia* 49, 741–757.
- Keller, S.S., Mackay, C.E., Barrick, T.R., Wiesmann, U.C., Howard, M.A., Roberts, N., 2002. Voxel-based morphometric comparison of hippocampal and extrahippocampal abnormalities in patients with left and right hippocampal atrophy. *Neuroimage* 16, 23–31.
- Kim, Y.K., Lee, D.S., Lee, S.K., Kim, S.K., Chung, C.K., Chang, K.H., Choi, K.Y., Chung, J.K., Lee, M.C., 2003. Differential features of metabolic abnormalities between medial and lateral temporal lobe epilepsy: quantitative analysis of (^{18}F)FDG PET using SPM. *J. Nucl. Med.* 44, 1006–1012.
- Lin, J.J., Riley, J.D., Juraneck, J., Cramer, S.C., 2008. Vulnerability of the frontal-temporal connections in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 82, 162–170.
- Lippe, S., Poupon, C., Cachia, A., Archambaud, F., Rodrigo, S., Dorfmüller, G., Chiron, C., Hertz-Pannier, L., 2012. White matter abnormalities revealed by DTI correlate with interictal grey matter FDG-PET metabolism in focal childhood epilepsies. *Epileptic Disord.* 14, 404–413.
- Martí Fuster, B., Esteban, O., Planes, X., Aguiar, P., Crespo, C., Falcon, C., Wolny, G., Rubi Sureda, S., Setoain, X., Frangi, A.F., Ledesma, M.J., Santos, A., Pavia, J., Ros, D., 2013. FocusDET, a new toolbox for SISCOM analysis. Evaluation of the registration accuracy using Monte Carlo simulation. *Neuroinformatics* 11, 77–89.
- McDonald, C.R., Ahmadi, M.E., Hagler, D.J., Tecoma, E.S., Iragui, V.J., Gharapetian, L., Dale, A.M., Halgren, E., 2008. Diffusion tensor imaging correlates of memory and language impairments in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 71, 1869–1876.
- Miro, J., Gurtubay-Antolin, A., Ripolles, P., Sierpowska, J., Juncadella, M., Fuentemilla, L., Sanchez, V., Falip, M., Rodriguez-Fornells, A., 2015. Interhemispheric microstructural connectivity in bitemporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Cortex* 67, 106–121.
- Oishi, K., Zilles, K., Amunts, K., Faria, A., Jiang, H., Li, X., Akhter, K., Hua, K., Woods, R., Toga, A.W., Pike, G.B., Rosa-Neto, P., Evans, A., Zhang, J., Huang, H., Miller, M.L., van Zijl, P.C., Mazziotta, J., Mori, S., 2008. Human brain white matter atlas: identification and assignment of common anatomical structures in superficial white matter. *Neuroimage* 43, 447–457.
- Otte, W.M., van Eijsden, P., Sander, J.W., Duncan, J.S., Dijkhuizen, R.M., Braun, K.P., 2012. A meta-analysis of white matter changes in temporal lobe epilepsy as studied with diffusion tensor imaging. *Epilepsia* 53, 659–667.
- Pail, M., Brazdil, M., Marecek, R., Mikl, M., 2010. An optimized voxel-based morphometric study of gray matter changes in patients with left-sided and right-sided mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis (MTLE/HS). *Epilepsia* 51, 511–518.
- Powell, H.W., Parker, G.J., Alexander, D.C., Symms, M.R., Boulby, P.A., Wheeler-Kingshott, C.A., Barker, G.J., Noppeney, U., Koepp, M.J., Duncan, J.S., 2006. Hemispheric asymmetries in language-related pathways: a combined functional MRI and tractography study. *Neuroimage* 32, 388–399.
- Seghier, M.L., 2008. Laterality index in functional MRI: methodological issues. *Magn. Reson. Imaging* 26, 594–601.
- Takaya, S., Hanakawa, T., Hashikawa, K., Ikeda, A., Sawamoto, N., Nagamine, T., Ishizu, K., Fukuyama, H., 2006. Prefrontal hypofunction in patients with intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 67, 1674–1676.

- Thivard, L., Lehericy, S., Krainik, A., Adam, C., Dormont, D., Chiras, J., Baulac, M., Dupont, S., 2005. Diffusion tensor imaging in medial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Neuroimage* 28, 682–690.
- Thom, M., 2014. Review: hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 40, 520–543.
- Vielhaber, S., Von Oertzen, J.H., Kudin, A.F., Schoenfeld, A., Menzel, C., Biersack, H.J., Kral, T., Elger, C.E., Kunz, W.S., 2003. Correlation of hippocampal glucose oxidation capacity and interictal FDG-PET in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 44, 193–199.
- Voets, N.L., Beckmann, C.F., Cole, D.M., Hong, S., Bernasconi, A., Bernasconi, N., 2012. Structural substrates for resting network disruption in temporal lobe epilepsy. *Brain* 135, 2350–2357.
- Wong, C.H., Bleasel, A., Wen, L., Eberl, S., Byth, K., Fulham, M., Somerville, E., Mohamed, A., 2010. The topography and significance of extratemporal hypometabolism in refractory mesial temporal lobe epilepsy examined by FDG-PET. *Epilepsia* 51, 1365–1373.
- Zubler, F., Seeck, M., Landis, T., Henry, F., Lazeyras, F., 2003. Contralateral medial temporal lobe damage in right but not left temporal lobe epilepsy: a (1)H magnetic resonance spectroscopy study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 74, 1240–1244.



Supplementary Fig. S1. Axial sections of images illustrating white matter alterations (cool colors), corresponding to decreased fractional anisotropy (A) and to increased mean diffusivity (B), and 18F-FDG-PET hypometabolism (warm colors) in patients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis (MTLE-HS) compared to controls. Numbers represent the corresponding slice. Right on image is patients' right.



Supplementary Fig. S2. Sum of values and proportion of anatomical correspondence for each DTI-WM fasciculus and ^{18}F -FDG-PET cortical regions. (Abbreviations: Cing, cingulum; CC, corpus callosum; f., forceps; Fr, frontal; Par, parietal; Project, projections; SLF, Superior Longitudinal Fasciculus; Perisilv, perisilvian region; g, girus; Unc, uncinate fasciculus; Orbitofr, orbitofrontal cortex; Occ, occipital; ILF, Inferior Longitudinal Fasciculus; ant, anterior; post, posterior; sup, superior; mes, mesial).

Supplementary Table S1. Single-subject voxel-based analysis: ¹⁸F-PET-FDG data (p <0.001, uncorrected)

Subject	Temporal				Frontal				Occipital				Parietal				Others			
	Hipp	Sp	Midd	Inf	Pole	Sp	Inf	Perirol	Sp	Inf	Ang	Prec	Caud	Cing	Insula	Thalam				
Anterior temporal hypometabolism																				
1	L (post)	L	L	L	L	L	L+R		L			L		L (ant + post)	L	L				
2		L	L	L	L	L (pref)	L	(orbit + lat)	L				L	L	L+R (ant)	L+R (ant)				
3	L (ant)	L	L	L	L			(orbit)				L		L+R (ant)		L				
4	R (ant + amygdala)	R	R+L	R	R	R+L (mes)	R+L	R+L (orbit + lat)	R	R+L	R+L	R+L	R	R+L (ant + post)	R+L (ant)	R				
5	R (mid-post)	R	R	R	R	L > R (pref + mes)	R+L	R+L	R+L	R	R	R		R+L (post + ant)	R	R				
6	R (ant-mid-post)	R	R	R	R		R+L	(orbit)	R+L		R+L	R+L	R+L	R+L (ant + post)	R+L	R+L (post)				
7		R+L	R+L	R	R+L	(mes)	R+L	R (orbit/oper)	R+L		R+L	R+L		R+L (ant)	R+L	R+L				
Middle temporal hypometabolism																				
8		L	L	L	L	L+R (dorsal-mes)	L	L (orbit/oper)	L			L	L+R	L+R (ant)	L	L				
9	L	L	L	L	L	L (dorso-lat)	L	L+R (orbit lat)	L+R	L+R	L+R	L+R		L+R (post)	L	L				
10	L	L	L	L	L	L+R (dorso-lat)	L > R	L (orbit + lat)	L	L+R	L	L		L	L	L				
11		L	L	L	L	L (dorso-lat)	L	L+R (orbit + lat)	L	L	L	L	L+R	L+R (post)	L	L+R				
12		L	L	L	L	L+R (dorsal-mes)	L	(orbit)	L	L+R	L	L	L	L+R (ant + post)	L	L+R				
13	L	L	L	L	L	L (dorsal-mes)	L	L+R (orbit + lat)	L+R	L+R	L	L	L	L+R (ant + post)	L+R	L+R				
14	L (ant)	L	L	L	L	L+R (dorso-mes)	L	L (orbit)	L+R	L+R	L	L	L+R	L+R (ant)	L	L				
Posterior temporal hypometabolism																				
15	L (post-fornix)	L	L+R	L	L	L+R (mes)	L	L (oper)	L+R	L+R	L	L	L	L+R (post)	L	L				
16	R (ant-mid-post)	R	R+L	R	R+L		R	R	R+L	R+L	R+L	R	R	R+L (post)	R+L (post)	R				
17		R+L	R	R	R		R	R	R+L	R+L	R	R		R+L (ant, post)		R				
18		R+L	R	R	R	R+L (mes)	R	R+L (orbit/oper)	R	R	R	R		R+L (post, ant)	R+L (post + ant)	R				
19	R (post)	R > L	R+L	R	R		R, L (oper)	R, L (oper)	R+L	R+L	R+L	R+L		R+L (post)	R+L (post)	R				
20	R (ant)	R+L	R	R	R	R	R+L (orbit/oper)	R+L (orbit/oper)	R	R+L	R	R+L	R	R	R	R				
21	R (post > ant)	R	R+L	R	R+L	R+L	R	R (orbit/oper)	R+L	R+L	R	R+L	R	R+L (ant, post)	R	R				

L, left; R, right; Hipp, hippocampus; Sp, superior; Mid, middle; Inf, inferior; Pol, pole; Perirol, Perirhinal region; Ang, angular; Prec, precuneus; Caud, caudate; Cing, cingulum; Thalam, thalamus; Ant, anterior; Post, posterior; Pref, prefrontal; Mes, mesial; Lat, lateral; Orbit, orbital; Oper, opercular.

Subject	DTI	Hipp	Corpus callosum			Cingulum			Corona radiata			Uncinate	Fornix	EC	IC	SLF	ILF
			Genu	Body	Splen	Anterior	Middle	Post	Anterior	Superior	Post						
Anterior temporal hypometabolism																	
1	FA MD	L (post)	L, R L, R	L, R L, R	L, R L, R	L, R L, R	L, R L, R	L, R L, R	L, R L, R	L, R L, R	L, R L, R	L, R L, R	L L	L, R L	L L	L L	L ^a , R L > R
2	FA MD	L (post)	L, R L, R	L ^a , R L, R	L, R L, R	L, R L, R	L ^a , R ^a L, R	L, R L, R	L ^a , R ^a L, R	L ^a , R ^a L, R	L ^a , R ^a L, R	L ^a , R ^a L, R	L L	L, R L	L L	L, R L	L > R L > R
3	FA MD	L ^a (ant)	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L L	L L	L L	L ^a , R L, R	L ^a , R L ^a
4	FA MD	R ^a (ant)	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R R	R, L R, L	R, L R, L	R, L R, L	R ^a , L R, L
5	FA MD	R ^a (ant)	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R R	R R	R R	R, L R, L	R ^a , L R ^a , L
6	FA MD	R ^a (mid-post)	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R, L R, L	R, L R, L	R, L R, L	R, L R, L	R, L R, L	R, L R, L	R, L R, L	R, L R, L	R, L R, L	R, L R, L	R, L R, L	R, L R, L	R, L R, L	R, L R
7	FA MD	R ^a (mid-post)	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R, L R, L	R, L R, L	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R, L R, L	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R, L R, L	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R, L R, L	R, L R, L	R, L R, L	R, L R, L	R, L R, L	R ^a , L ^a R ^a , L ^a
Middle temporal hypometabolism																	
8	FA MD	L ^a (post)	L ^a , R ^a L	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L, R L, R	L, R L, R	L, R L, R	L, R L, R	L ^a , R L ^a , R
9	FA MD	L ^a (mid-post)	L, R L, R	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L, R L, R	L, R L, R	L, R L, R	L, R L, R	L ^a , R L ^a , R
10	FA MD	L ^a (ant)	L, R L, R	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L, R L, R	L, R L, R	L, R L, R	L, R L, R	L ^a L
11	FA MD	L ^a (ant-post)	L ^a , R ^a L, R	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L, R L, R	L, R L, R	L, R L, R	L, R L, R	L ^a , R ^a L ^a , R ^a
12	FA MD	L ^a (ant-mid)	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L, R L, R	L, R L, R	L, R L, R	L, R L, R	L ^a , R ^a L ^a , R ^a
13	FA MD	L ^a , R (post)	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L, R L, R	L, R L, R	L, R L, R	L, R L, R	L ^a , R ^a L ^a , R ^a
14	FA MD	L ^a (mid-post)	L, R L, R	L, R L, R	L, R L, R	L, R L, R	L, R L, R	L, R L, R	L, R L, R	L, R L, R	L, R L, R	L, R L, R	L, R L, R	L, R L, R	L, R L, R	L, R L, R	L ^a , R ^a L ^a , R ^a
Posterior temporal hypometabolism																	
15	FA MD	L ^a (post)	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L, R L, R	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L ^a , R ^a L ^a , R ^a	L, R L, R	L, R L, R	L, R L, R	L, R L, R	L ^a , R ^a L ^a , R ^a
16	FA MD	R ^a , L ^a (post)	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R ^a R ^a	R, L R, L	R, L R, L	R, L R, L	R ^a , L ^a R ^a , L ^a
17	FA MD	R ^a (post)	R ^a , L ^a R	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a R ^a	R, L R, L	R, L R, L	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R ^a , L ^a R ^a , L ^a
18	FA MD	R ^a (mid-post)	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a R ^a	R, L R, L	R, L R, L	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R ^a , L ^a R ^a , L ^a
19	FA MD	R ^a (post)	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a R ^a	R, L R, L	R, L R, L	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R ^a , L ^a R ^a , L ^a
20	FA MD	R ^a (mid-post)	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a R ^a	R, L R, L	R, L R, L	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R ^a , L ^a R ^a , L ^a
21	FA MD	R (ant-post)	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a , L ^a R, L	R ^a R ^a	R, L R, L	R, L R, L	R ^a , L ^a R ^a , L ^a	R ^a , L ^a R ^a , L ^a

L, left; R, right; Ant, anterior; Mid, middle; Post, posterior; Splen, splenium; F, frontal; Pa, parietal; Hipp, hippocampus; EC, external capsule; IC, internal capsule; SLF, superior longitudinal fasciculus; ILF, inferior longitudinal fasciculus.
^a p < 0.05, FWE corrected.

Supplementary Table S3. Group voxel-based analysis

Decreased fractional anisotropy (FA)										Increased mean diffusivity (MD)										¹⁸ F-FDG-PET hypometabolism									
Anatomical region	Hemisphere	Cluster size (mm ³)	Cluster level p corrected	MNI coordinates x	MNI coordinates y	MNI coordinates z	t statistic	Anatomical region	Hemisphere	Cluster size (mm ³)	Cluster level p corrected	MNI coordinates x	MNI coordinates y	MNI coordinates z	t statistic	Anatomical region	Hemisphere	Cluster size (mm ³)	Cluster level p corrected	MNI coordinates x	MNI coordinates y	MNI coordinates z	t statistic						
Uncinate / IFO	L	1306	0.05(FWE)	-20	26	-6	9.58	Uncinate / IFO	L	2533	0.05(FWE)	-26	34	-6	8.15	Inf F, pars Triag / F Pole	L	4554	0.05(FWE)	-52	34	10	14.26						
	R	2734	0.05(FWE)	18	26	-8	10.23		R	3208	0.05(FWE)	24	30	-2	9.62		R	1192	0.05(FWE)	42	56	10	10.77						
ILF	L	3628	0.05(FWE)	-44	-40	-22	9.22	ILF	L	384	0.05(FWE)	-38	2	-38	5.19	Temp lobe (mid g)	L	3105	0.05(FWE)	-58	2	-26	9.74						
Corticospinal tract	R	5278	0.05(FWE)	21	62	21	9.11	Corticospinal tract	R	127	0.001	42	0	-36	4.85		R	2271	0.05(FWE)	62	4	-28	9.90						
	L	97	0.05(FWE)	-26	-34	48	6.70		L	127	0.05(FWE)	-12	-34	54	6.46	Precentral g	L	565	0.05(FWE)	-30	-6	44	9.52						
ILF, post / IFO	R	76	0.05(FWE)	-22	-34	52	6.12		R	68	0.05(FWE)	18	-36	50	6.27	Postcentral g	R	848	0.05(FWE)	34	-28	54	8.86						
	L	96	0.001	-34	-78	-2	6.14	ILF, post/IFO	L	549	0.05(FWE)	-22	-64	-6	5.67	Occip, Lat, Pole	L	329	0.05(FWE)	-32	-94	-16	8.75						
SLG	R	248	0.05(FWE)	38	-62	2	7.83	SLG	R	136	0.001	40	31	36	4.26	Parietal, Sup / Angular g	L	1014	0.05(FWE)	-56	-64	30	8.17						
	L	3587	0.05(FWE)	-26	-38	44	6.70		L	2576	0.05(FWE)	64	37	50	8.05		R	108	0.001	64	-44	42	5.70						
EC (IFO / SLF)	R	2038	0.05(FWE)	28	-68	28	9.26	EC (IFO / SLF)	R	317	0.001	36	-64	26	4.29		R	639	0.05(FWE)	-34	19	4	12.74						
	L	314	0.05(FWE)	-38	-14	6	7.84		L	1395	0.05(FWE)	-32	-34	18	6.13	Insula, ant	L												
Cingulum, post / Prec	R	234	0.05(FWE)	30	-4	-6	8.09	Cingulum, post / Prec	R	127	0.05(FWE)	32	18	-2	5.98		R	421	0.05(FWE)	38	14	0	7.18						
	L	1471	0.05(FWE)	-18	-30	32	8.82		L	345	0.05(FWE)	-14	-34	36	6.03	Cingulum, post / Prec	L	2089	0.05(FWE)	-4	-54	20	6.29						
CC, ant / F mi	R	1386	0.05(FWE)	18	-28	34	8.37	CC, ant / F mi	R	658	0.05(FWE)	12	-60	32	6.70	Orbitofrontal	R	989	0.05(FWE)	12	-60	10	6.18						
	L	952	0.05(FWE)	-14	28	14	8.85		L	1263	0.05(FWE)	18	32	6	8.15		L	1258	0.001	18	68	-6	5.89						
CC, Splenium / F mi	R	687	0.05(FWE)	20	28	14	8.28	CC, Splenium	R	867	0.05(FWE)	-20	28	8	6.77		R	49	0.001	20	40	-30	5.44						
	L	349	0.001	-24	-74	18	5.67		L	1287	0.05(FWE)	-18	-46	22	6.22	T-O, fusiform g	L	133	0.001	-22	-48	-16	4.91						
	R	256	0.001	30	-60	14	5.28	Formix	R	118	0.05(FWE)	28	-32	0	5.94		R	79	0.001	-14	-22	4	4.32						
	L								L	221	0.001	-26	-34	2	4.41	Thalamus	L	63	0.001	22	-54	-14	4.14						
	R								R	118	0.05(FWE)	28	-32	0	5.94		R	95	0.001	-14	-22	4	4.65						
	L								L																				
	R								R																				

L, left; R, right; Sup, superior; Inf, inferior; Lat, lateral; Mid, middle; Ant, anterior; Post, posterior; Mi, mesial; F, frontal; G, gyrus; Triag, triangularis; Temp, temporal; Occip, occipital; T-O: temporo-occipital; Prec, precuneus; EC, external capsule; CC, corpus callosum; IFO: inferior fronto-occipital fasciculus; SLF, superior longitudinal fasciculus; ILF, inferior longitudinal fasciculus; FWE: family-wise error; MNI, Montreal Neurological Institute and Hospital

Resum article 1:

- Es van analitzar i comparar retrospectivament les alteracions de la substància blanca de la DTI i l'hipometabolisme de la PET-FDG, realitzades durant l'avaluació pre-quirúrgica, en 21 pacients adults amb ETM + EH, fàrmac-resistent, en comparació amb un grup control sa.
- Es van observar alteracions microestructurals (DTI) i metabòliques (PET-FDG) extenses, però que afectaven a regions cerebrals similars.
- Les alteracions en totes dues proves presentaven una distribució diferent en funció de la lateralització del lòbul temporal epilèptic, sent més extenses en la ETM + EH esquerra, que en la dreta, probablement deguda a l'existència d'una major connectivitat de l'hemisferi esquerre al ser el dominant per al llenguatge.
- Segons l'extensió de l'hipometabolisme a la PET-FDG, els pacients es van classificar en 3 grups: terç anterior, terç mitjà i terç posterior. El grup amb hipometabolisme anterior mostrava alteracions a la DTI als tractes d'associació i a les comissures localitzats més anteriorment; a diferència dels altres grups, en que les alteracions de la substància blanca era més extenses tant a nivell anterior com posterior. Aquestes troballes suggereixen l'afectació de diferents xarxes neuronals a l'epilèpsia del lòbul temporal amb el mateix substrat patològic, una esclerosi d'hipocamp, en funció de l'extensió de l'hipometabolisme de la PET-FDG.
- No es va observar una relació entre els patrons de l'hipometabolisme de la PET-FDG i les alteracions de la DTI associades, i l'extensió de la zona extirpada a la cirurgia als casos amb un favorable control de crisis.

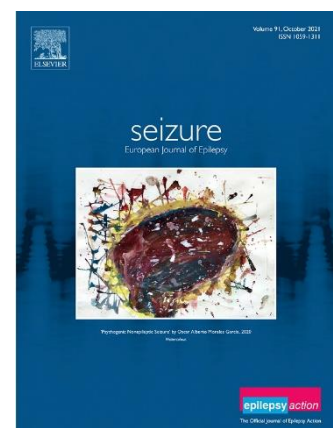
Article 2

Presurgical evaluation of drug-resistant pediatric focal epilepsy with PISCOM compared to SISCOM and PET-FDG

Javier Aparicio, Aida Niñerola-Baizán, Andrés Perissinotti, Sebastià Rubí, Jordi Muchart, Santiago Candela-Cantó, Jaume Campistol, Xavier Setoain (Javier Aparicio and Aida Niñerola-Baizán van contribuir de la mateixa forma en aquest estudi)

Seizure. Published: March 15, 2022

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.03.010>



IF Seizure 2020: 1,158 Quartil 2



Contents lists available at ScienceDirect

Seizure: European Journal of Epilepsy

journal homepage: www.elsevier.com/locate/seizure

Presurgical evaluation of drug-resistant paediatric focal epilepsy with PISCOM compared to SISCOM and FDG-PET[☆]

Javier Aparicio^{a,b}, Aida Niñerola-Baizán^{c,d}, Andrés Perissinotti^{c,d}, Sebastià Rubí^{e,f},
Jordi Muchart^g, Santiago Candela-Cantó^h, Jaume Campistol^a, Xavier Setoain^{c,d,*}

^a Neurology Department, Sant Joan de Déu Barcelona Children's Hospital, Passeig de Sant Joan de Déu, 2, Esplugues de Llobregat, Barcelona 08950, Spain

^b Epilepsy Unit, Member of ERN-EpiCARE, Sant Joan de Déu Barcelona Children's Hospital, Passeig de Sant Joan de Déu, 2, Esplugues de Llobregat, Barcelona 08950, Spain

^c Nuclear Medicine Department, Hospital Clínic, C/Villarroel 170, Barcelona 08036, Spain

^d Biomedical Research Networking Center in Bioengineering, Biomaterials and Nanomedicine (CIBER-BBN), Barcelona, Spain

^e Nuclear Medicine Department, Hospital Universitari Son Espases, Palma 07010, Spain

^f Health Research Institute of the Balearic Islands (IdISBa), Palma 07010, Spain

^g Diagnostic Imaging Department, Sant Joan de Déu Barcelona Children's Hospital, Passeig de Sant Joan de Déu, 2, Esplugues de Llobregat, Barcelona 08950, Spain

^h Neurosurgery Department, Sant Joan de Déu Barcelona Children's Hospital, Passeig de Sant Joan de Déu, 2, Esplugues de Llobregat, Barcelona 08950, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

PISCOM
Drug-resistant paediatric focal epilepsy
Presurgical evaluation of epilepsy
SISCOM
FDG-PET

ABSTRACT

Purpose: Children with drug-resistant focal epilepsy have a compromised quality of life. Epilepsy surgery can control or significantly reduce the seizures. We assessed and compared the usefulness of PISCOM, a new nuclear imaging processing technique, with SISCOM and 18F-FDG PET (FDG-PET) in pre-surgical evaluation of paediatric drug-resistant focal epilepsy.

Methods: Twenty-two children with pharmacorefractory epilepsy, mainly extratemporal, who had undergone presurgical assessment including SISCOM and FDG-PET and with postsurgical favorable outcome (Engel class I or II) for at least two years, were included in this proof-of-concept study. All abnormalities observed in SISCOM, FDG-PET and PISCOM were compared with each other and with the known epileptogenic zone (EZ) based on surgical treatment, histopathologic and surgical outcome results. Global interobserver agreement, Cohen's Kappa coefficient and PABAK statistic were calculated for each technique.

Results: PISCOM concordance with the known EZ was significantly higher than SISCOM ($p < 0.05$), and no statistically differences were found with FDG-PET. PISCOM showed successful identification in 19 of 22 cases (86%), successful concordant with FDG-PET in 17 (77%), and SISCOM in 11 (50%). If we consider PISCOM and FDG-PET results together, both techniques successfully localized the known EZ in all cases. The measures of agreement between two experts in nuclear medicine were higher in PISCOM than in SISCOM and FDG-PET.

Conclusion: PISCOM could provide complementary presurgical information in drug-resistant paediatric focal epilepsy, particularly in cases in which FDG-PET is doubtful or negative, replacing SISCOM and sparing the use of interictal SPECT.

1. Introduction

Epilepsy is a chronic neurological disease with a significant impact on the quality of life of patients [1]. Approximately 40% of patients with focal epilepsy are drug-resistant [2]. Surgical treatment should be considered in these cases. Seizure freedom or a marked (>90%)

reduction in seizures in approximately two-thirds of cases can be achieved with epilepsy surgery in children [3,4]. Furthermore, in younger patients, early seizure control can avoid developmental delays [5].

Different diagnostic presurgical tools are used to accurately identify the area of the brain to be resected with the aim of achieving seizure freedom -the epileptogenic zone (EZ)-, but also to preserve brain

Abbreviations: EZ, Epileptogenic zone; SOZ, Seizure onset zone.

[☆] Javier Aparicio and Aida Niñerola-Baizán contributed equally to this work.

* Corresponding author at: Nuclear Medicine Department, Hospital Clínic, C/Villarroel 170, Barcelona 08036, Spain.

E-mail address: setoain@clinic.cat (X. Setoain).

<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.03.010>

Received 1 November 2021; Received in revised form 26 February 2022; Accepted 14 March 2022

Available online 15 March 2022

1059-1311/© 2022 British Epilepsy Association. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

functions and analyse the appropriate surgical planning [6]. However, in some cases magnetic resonance imaging (MRI) does not show a single lesion or is reported as normal [7]. In children, this situation could be explained for a poor differentiation between grey and white matter that can make difficult to locate a lesion and due to cortical dysplasia is often the cause of epilepsy, and usually is not visible in MRI [8]. In these cases, interictal and ictal brain perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT), subtraction ictal SPECT coregistered to MR imaging (SISCOM), and interictal positron emission tomography with ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose (FDG-PET) may be used as complementary methods for the localization of the EZ [9].

Recently, a new neuroimage processing technique based on interictal FDG-PET images subtracted from ictal perfusion SPECT studies coregistered with MRI (PISCOM) has been developed. Good agreement has been determined between the PISCOM and SISCOM results for localization of the seizure onset zone (SOZ) in temporal and extratemporal epilepsy mainly in adult patients [10]. This technique could allow sparing the acquisition of interictal SPECT studies, avoiding radiation and sedation risks, mainly in paediatric patients.

The aim of this proof-of-concept study was to evaluate and compare the usefulness of PISCOM with SISCOM and FDG-PET in presurgical identification of the EZ in paediatric drug-resistant focal epilepsy.

2. Material and methods

2.1. Clinical data

2.1.1. Patients

Twenty-two paediatric patients were included in the study (15 males and 7 females), with a median age of 6 years (IQR = 8.25, min 1, max 16). All had been assessed with presurgical evaluation and surgical treatment was performed at our centre from 2010 to 2017. To participate in the study it was mandatory: (a) drug-resistant focal epilepsy, (b) presurgical assessment with at least video-EEG and neuroimaging

studies: MRI, ictal SPECT, interictal SPECT and FDG-PET, (c) surgical treatment of the potential EZ, and (d) favorable postsurgical follow-up (Engel class I or II) for at least 2 years after surgery. In 2 cases older than three years, a Wada test was performed before surgery to confirm lateralization of the language to the contralateral hemisphere (left hemispherotomy).

All patients or their parents or legal guardians signed an informed written consent, and the hospital Ethics Committee approved all procedures.

2.1.2. Surgical treatment and histological analysis

Lobar or selective cortical resections (15) and multilobar or hemispheric disconnections (7) were based on presurgical evaluation according to video-EEG, neurophysiological and neuroimage results. Histopathologic analysis of all the brain tissue obtained by surgery showed that 15 of the 22 patients (68%) had focal cortical dysplasia, 3 (14%) had low grade glioma associated with focal cortical dysplasia, one had mesial temporal sclerosis associated with focal cortical dysplasia, one had an angiocentric glioma, one had an ischaemic lesion and another had encephalitis sequelae (Table 1).

2.1.3. Follow-up

Engel classification was used to classify postoperative seizure outcome. The inclusion criteria were a favorable outcome (Engel class I or II) for a period of at least 2 years after surgery. Thirteen patients (59%) were classified as Engel class Ia, being completely seizure-free since surgery.

2.1.4. Epileptogenic zone

The EZ was determined by surgical treatment, histopathologic results and favorable postsurgical follow-up. The EZ was mainly located in extratemporal regions in 17 patients (77%): 7 (32%) were located in the frontal lobe, 1 in the parietal lobe, and 9 patients (45%) showed extratemporal multilobar lesions. Of the remaining 5 patients (23%), the

Table 1
Clinical data of the patients included in the study.

Patient no.	Age (years)	Sex	MRI ^a	Surgery	Histology	Engel class (follow-up 2 years)
P01	16	M	R MTS	R Temporal lobectomy	MTS + LT FCD IIIa	Ia
P02	13	M	R Parieto-occipital dysplasia	R Parieto-Occipital	FCD Ib	Ia
P03	11	M	L temporo-insular gliosis	L hemispherotomy	Sequelae of encephalitis	Ia
P04	11	F	L large ischaemic lesion	l hemispherotomy	ischaemic event	Ia
P05	10	M	L posterior and medial Frontal tumour	L posterior and medial Frontal	Angiocentric glioma	Ia
P06	8	M	R superior and anterior Frontal dysplasia	R superior and lateral Frontal	FCD IIa	IIb
P07	6	F	R Temporal dysplasia	R Temporal lobectomy	FCD IIa	Ia
P08	6	F	R posterior Frontal dysplasia	R posterior Frontal	FCD IIb	IIc
P09	3	F	R Temporo-occipital dysplasia	R TPO	FCD IIb	Ia
P10	3	M	L anterior and medial temporal lesion	L ATL	Low grade glial tumour and FCD Ib	Id
P11	3	M	L inferior and posterior temporal tumour	L lateral Temporal	DNET + pleomorphic xanthoastrocytoma + FCD IIIb	Ia
P12	2	M	R Frontal polymicrogyria	R hemispherotomy	FCD Ic	Ia
P13	1	M	R Temporo-occipital dysplasia	R TPO disconnection	FCD Ib	IIa
P14	1	M	R TPO dysplasia	R TPO disconnection	FCD IIb	IIa
P15	1	M	Negative	L hemispherotomy	FCD Ic	Ia
P16	1	F	R Temporo-parieto-occipital dysplasia	R TPO disconnection	FCD IIa	IIa
P17	15	M	L inferior and anterior temporal	L Temporal pole	DNET + ganglioglioma + FCD IIIb	Ia
P18	11	F	R orbital and lateral frontal dysplasia	R Frontal	FCD IIa	Ib
P19	9	F	R anterior frontal dysplasia	R orbital and antero-lateral Frontal	FCD IIb	Ia
P20	9	M	L parietal dysplasia	L Parietal	FCD IIb	Ic
P21	4	M	R anterior frontal dysplasia	R antero-medial Frontal	FCD IIa	Ia
P22	4	M	Negative	L Frontal lobectomy	FCD IIa	IIc

M male, F female, R right, L left, MTS mesial temporal sclerosis, TPO temporo-parieto-occipital, ATL anterior temporal lobectomy, FCD focal cortical dysplasia.

^a MRI results not blinded to the clinical data and results of other tests.

EZ was located in the temporal lobe: 3 in the lateral neocortical temporal lobe, and 2 in both the medial temporal and the lateral neocortical temporal lobe (Table 2).

2.2. Neuroimaging data

2.2.1. MRI

MRI was performed in all patients with a 1.5T unit (Signa Exite; GE Healthcare, Milwaukee, WI). A specific epilepsy protocol was applied in all MRI studies. An expert neuroradiologist not blinded to the clinical and others test data interpreted visually these neuroimages.

2.2.2. SPECT

Ictal SPECT was included in presurgical evaluation in the epilepsy unit of our centre. Seizure onset was defined as the time of earliest ictal semiology or electroencephalographic data. A nurse from the epilepsy unit administered the radiotracer intravenously at seizure onset. The median injection time was 7.5 sec (IQR = 14.25, min 3, max 37). After a week, interictal SPECT was performed without seizures for more than

24 h. Ictal and interictal SPECT images were acquired within 2 h of injection of 99mTc-hexamethylpropyleneamine oxime (99mTc-HMPAO) following the same protocol using a dual-head SPECT imaging system (Infinia™ Hawkeye™ 4; GE Healthcare Milwaukee, WI). The activity of 99mTc-HMPAO was calculated following the paediatric dosage card table of the European Association of Nuclear Medicine (EANM) (Paediatric radiopharmaceutical administration: harmonization of the 2007 EANM paediatric dosage card (version 1.5.2008) and the 2010 North American consensus guidelines) [11].

2.2.3. FDG-PET

Interictal FDG-PET images were acquired in 3-dimensional mode using PET/CT equipment (Biograph; Siemens, Erlangen, Germany) after intravenous injection of approximately 5 MBq/kg of 18F-FDG. A portable EEG was used during FDG-PET image acquisition to discard ictal state in selected cases. SPECT and PET studies were performed within an overall median period of 56 days (IQR = 164.5, min 7, max 525), without changes in medication or clinical epilepsy features.

Table 2
Neuroimaging data of the patients included in the study.

Patient no.	EZ location ^a	FDG PET		SISCOM		PISCOM	
		Result	Identification success ^b	Result	Identification success	Result	Identification success
P01	R MT and LT	R MT	Successful (sublobar)	R MT	Successful (sublobar)	R MT	Successful (sublobar)
P02	R Parieto-occipital	R superior Occipital	Successful (sublobar)	R Occipital	Successful (lobar)	R Parieto-Occipital	Successful (multilobar)
P03	L multilobar	L hemisphere	Successful (hemispheric)	L hemisphere	Successful (hemispheric)	L medial Temporal	Successful (sublobar)
P04	L hemisphere	L hemisphere	Successful (hemispheric)	L antero-lateral Temporal	Successful (sublobar)	L anterior Temporal	Successful (sublobar)
P05	L posterior and medial Frontal	L medial Fronto-Parietal	Successful (sublobar)	R Temporal	Unsuccessful (lobar)		Negative
P06	R superior and lateral Frontal	R superior Frontal	Successful (sublobar)	R superior Frontal	Successful (sublobar)	R superior Frontal	Successful (sublobar)
P07	R LT	R Temporal	Successful (lobar)	R Temporal	Successful (lobar)	R anterior Temporal	Successful (sublobar)
P08	R posterior Frontal	Negative	Negative	R posterior Frontal	Successful (sublobar)	R posterior Frontal	Successful (sublobar)
P09	R TPO	R MT and LT	Successful (lobar)	L Parietal	Unsuccessful (contralateral lobar)	R Temporal	Successful (lobar)
P10	L anterior MT and LT	L MT and anterior LT	Successful (sublobar)	L Temporal	Successful (lobar)	L medial Temporal	Successful (sublobar)
P11	L posterior LT	L posterior LT	Successful (sublobar)	L anterior Temporal	Unsuccessful (sublobar)	L posterior LT	Successful (sublobar)
P12	R multilobar	R Frontal	Successful (lobar)	L occipital	Unsuccessful (contralateral lobar)	L medial Temporal	Unsuccessful (contralateral sublobar)
P13	R TPO	R Occipito-Temporal	Successful (multilobar)	R medial Temporal	Successful (sublobar)	R anterior Temporal	Successful (sublobar)
P14	R TPO	R posterior LT	Successful (sublobar)	R posterior-medial Temporal	Successful (sublobar)	L inferior Temporal	Unsuccessful (contralateral lobar)
P15	L hemisphere	L LT	Successful (sublobar)	L posterior Frontal	Successful (sublobar)	L medial Temporal	Successful (sublobar)
P16	R TPO	R Parieto-Occipital	Successful (multilobar)	R Parietal	Successful (lobar)	R medial Parietal	Successful (sublobar)
P17	L Temporal pole	L anterior LT	Successful (sublobar)	L Occipital	Unsuccessful (lobar)	L anterior Temporal	Successful (sublobar)
P18	R orbito and lateral Frontal	R orbito-Frontal	Successful (sublobar)	L medial frontal	Unsuccessful (contralateral sublobar)	R lateral Frontal	Successful (sublobar)
P19	R orbito and antero-lateral Frontal	R orbital and lateral Frontal	Successful (sublobar)	L Parietal	Unsuccessful (contralateral lobar)	R orbit-Frontal	Successful (sublobar)
P20	L Parietal	L Parietal	Successful (lobar)	L Temporal	Unsuccessful (lobar)	L Parieto-Occipital	Successful (lobar)
P21	R antero-medial Frontal	Bilateral medial Frontal (>right)	Unsuccessful (bilateral lobar)	L medial Temporal	Unsuccessful (contralateral lobar)	R anterior Frontal	Successful (sublobar)
P22	L Frontal	L superior Frontal	Successful (sublobar)	L Insula	Unsuccessful (lobar)	L Frontal	Successful (lobar)

R right, L left, MT medial temporal lobe, LT lateral neocortical temporal lobe, TPO temporo-parieto-occipital.

^a Based on surgical resection, histology and follow-up results.

^b Success in identifying the seizure onset zone.

2.2.4. SISCOM

SPECT images reconstruction to obtain similar to FDG-PET images was explained in a previous study [10]. FocusDET [12] was used to perform perfusion SPECT subtraction according to SISCOM methodology.

2.2.5. PISCOM

The methodology to perform PISCOM was demonstrated in a previous proof-of-concept study [10].

2.3. Neuroimaging analysis

2.3.1. Visual analysis

Two experts in nuclear medicine blinded to the clinical and other tests data interpreted separately the FDG-PET, SISCOM and PISCOM images. A basic T1 MRI sequence was used only to provide anatomical reference. In addition, the automated anatomical labelling template was used to anatomically locate the findings with a higher level of accuracy.

Abnormal findings in all imaging modalities were defined by visual evaluation of brain areas with the greatest deviation from the rest of the cortex (hyperperfusion in SISCOM and PISCOM vs. hypoperfusion in FDG-PET) that could not be explained by propagation, residual count data or artefacts. The presence, number and location of the abnormal findings in all modalities was reported as well as signs of propagation.

All imaging modalities in each patient were randomized to avoid the influence of one study result on another. A third nuclear medicine specialist analysed the studies to achieve consensus in cases of disagreement between reviewers.

The neuroimaging results were compared with each other and with EZ localization. In resective surgeries, successful identification of the EZ had to match the neuroimaging findings with the known EZ location at a sublobar, lobar or multilobar level of accuracy, according to the type of the resection. It was considered as unsuccessful localization if the concordance was ipsilateral hemispheric, multilobar, simply lobar or wrong sublobar area, or a contralateral or bilateral region to the known EZ location was identified. In disconnection surgeries, if the abnormal finding was included in the disconnected regions (sublobar, lobar, multilobar or hemispheric) the study was considered as successful identification of the EZ. The study was classified as “negative” when any focus was reported in the neuroimage. In summary, each neuroimaging study was classified as “successful”, “unsuccessful” or “negative”, with their respective subcategories.

2.3.2. Statistical analysis

The proportions of the “successful”, “unsuccessful” and “negative” FDG-PET, SISCOM and PISCOM results were calculated and compared (McNemar test of symmetry). Global agreement amongst the results of the three techniques was calculated, as well as Cohen’s Kappa coefficient and PABAK statistic. The global level of agreement of the interpretation of the results of each technique by two experts in nuclear medicine was determined. The proportions of successful identification of the known EZ by FDG-PET, SISCOM and PISCOM, and the global interobserver agreement, are reported with their 95% confidence intervals (CI). Statistical analyses were performed using Stata Statistical Software: Release 15 (StataCorp. 2017, College Station, TX: StataCorp LLC).

3. Results

3.1. MRI, FDG-PET, SISCOM and PISCOM results

MRI findings were abnormal in 20 of 22 (91%) patients. In all cases, the lesion seen on MRI was concordant with clinical data and video-EEG and was resected or disconnected at surgery. No abnormalities were found in 2 of 22 (9%) MRI studies, and these cases were considered normal.

FDG-PET results were abnormal in 21 of 22 (96%) patients: 20 of 22 (91%; 95% CI, 79–93%) cases were classified as successful identification regarding the known EZ location defined post-surgery, and 1 was classified as unsuccessful. One FDG-PET study was classified as normal (negative). Thirteen cases were considered successful in respective surgeries, and in the other 7 the abnormal neuroimaging finding was located in disconnected brain tissue.

All SISCOM results were considered abnormal, but the known EZ was only successfully identified in 12 of 22 patients (54%; 95% CI, 33%–58%), 6 of whom had undergone disconnection surgeries. The remaining 10 cases were classified as unsuccessful.

Regarding PISCOM results, 21 of 22 (96%) cases were abnormal: 19 of 22 (86%; 95% CI, 71%–89%) cases were classified as successful at localizing the known EZ, and 5 cases of successful identification were disconnection surgeries. Two cases were considered unsuccessful, and one was negative.

Extratemporal lobe epilepsy was successfully identified in 15 of 17 (88%) cases by FDG-PET and in 14 of 17 (82%) cases by PISCOM, unlike SISCOM that only located 9 (53%). Of the five patients with temporal epilepsies, FDG-PET and PISCOM showed successful identification in all cases, and SISCOM in three (60%).

SISCOM and PISCOM propagation activity was visually observed by SISCOM in 12 patients (54%) and by PISCOM in 11 patients (50%). In seven PISCOM cases, propagation was found at the known EZ or at a lobar level close to the EZ. On the other hand, SISCOM propagation to both hemispheres was observed in 6 cases, and only two were at a lobar level close to the EZ defined by surgery.

3.2. FDG-PET, SISCOM and PISCOM comparison

The proportion of the FDG-PET and PISCOM results that were “successful”, “unsuccessful” and “negative” was not statistically significant ($p = 1$). Both techniques showed concordant successful identification in 17 of the 22 patients (77%), with no unsuccessfully concordant cases. However, statistically significant differences were observed between FDG-PET and SISCOM ($p = 0.021$), with 11 (50%) successful and 1 unsuccessful concordant case. There were also significant differences between the SISCOM and PISCOM results ($p = 0.039$), with 11 (50%) successful concordant cases and 2 in which the EZ was not identified. Of these latter 2 patients (P05, P12), both showed lateralization to the other hemisphere by SISCOM. PISCOM also unsuccessfully determined lateralization in one of these patients (P05), and in the other, abnormalities were not found (negative study).

FDG-PET failed to locate the known EZ in 2 cases (1 unsuccessful and 1 negative study). Of these patients, the known EZ was successfully identified in one (P08) by both SISCOM and PISCOM. In the remaining patient, only PISCOM showed successful identification (P21) (Fig. 1).

Regarding PISCOM, in 3 cases the EZ was not successfully identified, in two (1 negative (P05) and 1 unsuccessful (P12)) only FDG-PET successfully localized the EZ, while in the remaining patient (P14) both FDG-PET and SISCOM successfully identified the EZ. Therefore, it should be noted that the group of FDG-PET and PISCOM results showed successful localization in all cases.

A difference was found in the interpretation of the FDG-PET and SISCOM results compared to PISCOM by the two experts in nuclear medicine. There was agreement in 13 of 22 (64%; 95% CI, 43%–80%) cases in SISCOM (Cohen’s Kappa coefficient: 0.258, $p = 0.146$; PABAK = 0.68) and in 14 of 22 (68%; 95% CI, 47%–84%) cases in FDG-PET (Cohen’s Kappa coefficient: 0.022, $p = 0.8$; PABAK = 0.68), being higher in the PISCOM group with 19 of 22 (86%; 95% CI, 67%–95%) cases (Cohen’s Kappa coefficient: 0.6, $p = 0.001$; PABAK = 0.86).

All the imaging results are shown in Table 2, and localization-study concordance of the results of FDG-PET, SISCOM, and PISCOM is shown in Fig. 2.

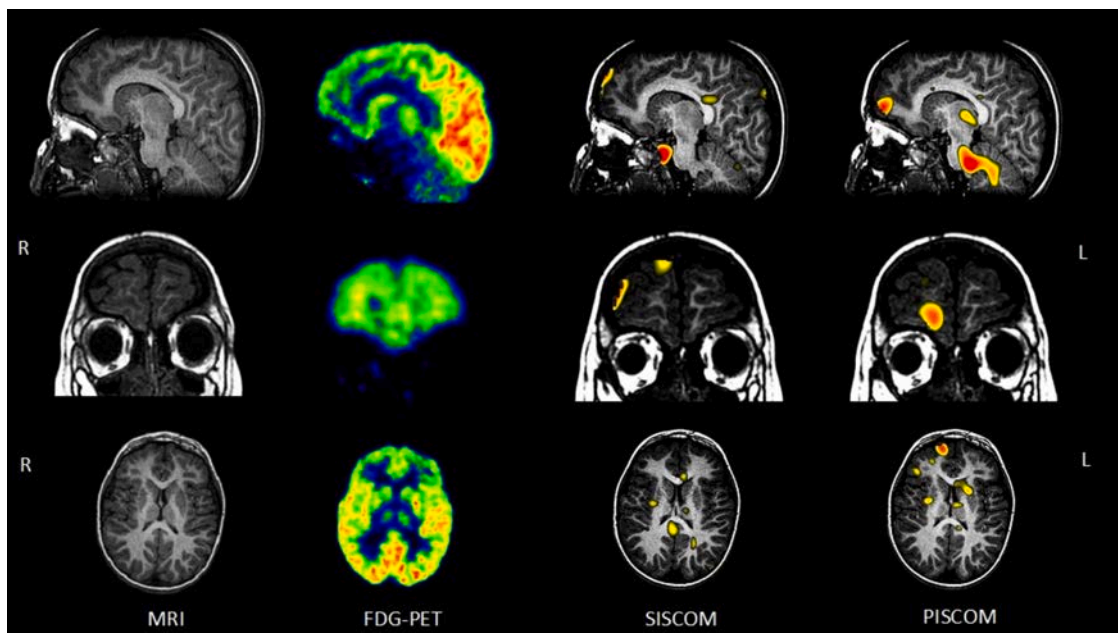


Fig. 1. Multimodal neuroimaging study of patient 21 (a 4-year-old boy). MRI shows subtle right anterior frontal dysplasia. The EZ was located in right anterior and medial frontal area. Bilateral frontal hypometabolism is observed in FDG-PET. SISCOM did not successfully identify the known EZ. PISCOM images show successful identification of the known EZ. *L* left, *R* right.

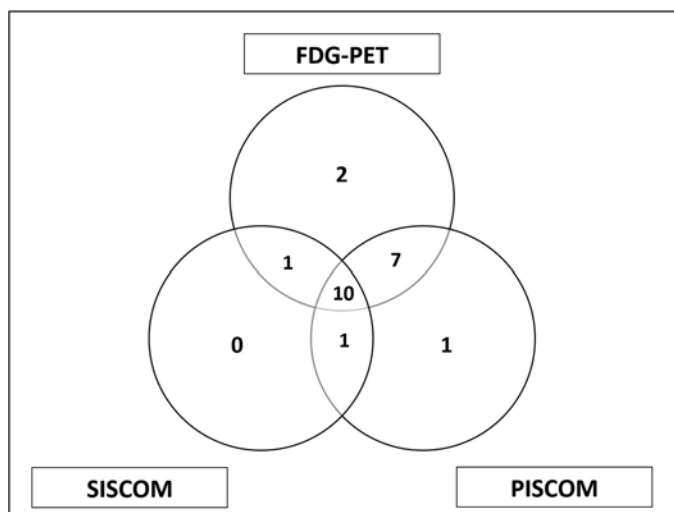


Fig. 2. Visual analysis results. Venn diagram showing number of patients with successful results by FDG-PET, SISCOM and PISCOM and their concordance.

4. Discussion

Radionuclide imaging techniques, mainly ictal SPECT/SISCOM and FDG-PET, are performed in presurgical EZ identification in pharmacorefractory epileptic paediatric patients [7].

SISCOM offers greater sensitivity than ictal SPECT, avoiding possible visual analysis errors. The information provided by SISCOM and FDG-PET is complementary [9,13], with SISCOM defining the seizure-onset zone, and FDG-PET showing the functional deficit zone [14]. Regarding the value of SISCOM and FDG-PET in the presurgical evaluation of epilepsy, a similar sensitivity has been reported in non-lesional MRI cases [15]. However, SISCOM is especially useful in patients with multiple MRI lesions, brain abnormalities not clearly related to seizures, or post-surgical brain changes in patients with poor outcomes [16].

Despite this, earlier studies showed that the sensitivity of both techniques was lower in extratemporal compared to temporal epilepsies [13, 17–24], although recent studies have observed a high localizing and predictive SISCOM value for good outcomes in extratemporal lobe epilepsy [25,26].

For accurate localization of the EZ, PISCOM, a new neuroimaging tool, has been proposed. This method consists of interictal FDG-PET images subtracted from ictal perfusion SPECT studies coregistered with MRI. Unlike SISCOM, interictal SPECT is replaced by interictal FDG-PET, which has a higher sensitivity [27]. A previous proof-of-concept study did not show statistically significant differences between SISCOM and PISCOM in the localization of the SOZ. However, most of the patients in this study were adults with temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis [10].

To our knowledge no previous study has proposed the comparison of PISCOM with SISCOM and FDG-PET in only paediatric patients with mainly extratemporal epilepsy. In our sample, the majority of MRIs (20 of 22 cases) showed a lesion consistent with clinical and video-EEG data. Regarding presurgical functional neuroimaging, PISCOM successfully identified the EZ defined by postsurgical results in 86% of cases, with significant differences compared to SISCOM (54%), and results similar to FDG-PET (91%). These SISCOM findings are consistent with a meta-analysis that showed a similar positive predictive value of seizure-free patients (56%) [28]. In our study, the rate for localizing epileptogenic lesion by FDG-PET was in the high range compared to previous studies (45% to 92%) [13,27,29,30], which might be explained by a selection bias when using a broader definition of good postsurgical outcome (Engel I and II). In the two cases of non-lesional MRI, PISCOM found abnormalities in both. In one case the abnormality was found in the disconnected hemisphere similar to what was observed with FDG-PET and SISCOM, and in the other, the abnormality was found in the resected lobe (frontal), similar to FDG-PET but not SISCOM, which located the abnormality in another region. It should be noted that this study showed that the FDG-PET and PISCOM findings together successfully matched the brain location of the known EZ in all cases. Therefore, PISCOM could be a complementary neuroimaging tool in unsuccessful or negative FDG-PET cases.

Taking into account these results, PISCOM could help to develop a

more accurate presurgical hypothesis about the location of the EZ, combining information about the SOZ and the functional deficit zone in the same test. Therefore, this new test could be especially valuable in non-lesional MRI paediatric cases, by improving the intracranial EEG approach, and decreasing the risks of invasive studies by a reduction in the number of electrodes used and craniotomy size [13,30]. In patients with brain lesion in MRI, especially focal cortical dysplasia, several studies have reported that incomplete resection is the main predictor of poor postsurgical outcomes [31]. PISCOM could be useful to assess intracranial studies in cases with not-well delimited focal cortical dysplasia and not totally concordant pre-surgical studies.

On the other hand, it should be noted that disconnection surgeries were also included in this study, and the neuroimaging results were considered successful if the findings were in the disconnected brain region, being hemispheric in 4 cases. In these patients, PISCOM abnormalities were observed at a lobar level. If the presurgical assessment concludes the need for a large brain disconnection, which involves motor and/or visual sequelae, PISCOM could help to perform an accurate invasive intracranial study to remove a small brain region in an attempt to avoid significant sequelae. This hypothesis is supported by studies that show seizure free results with incomplete focal cortical dysplasia surgeries in a few cases [32,33]. Another example are children with porencephalic cysts who can benefit from resections limited to cortical scars without the need for hemispherotomy even in the presence of pre-surgical hemiparesis [34]. However, the first approach must be the complete resection of the lesion because it is the approach most likely to control seizures, and partial resection should only be considered if an eloquent brain region is too close.

Furthermore, complex paediatric epileptic cases require multimodal assessment, that usually includes ictal and interictal SPECT to obtain SISCOM and FDG-PET, and the need for sedation during image acquisition. PISCOM would allow sparing interictal SPECT, avoiding the risks derived from radiation and anaesthesia.

Regarding neuroimaging analysis, statistical parametric mapping (SPM) analysis in FDG-PET studies has improved visual assessment, especially in negative or doubtful cases [35,36]. A control database is necessary to perform voxel-by-voxel statistical analysis; however, this is difficult to acquire in paediatric populations due to the difficulty to validate the spatial normalization procedure in children of different ages and because of ethical considerations. FDG-PET voxel-based analysis has previously been performed in children using an adult template, but SPM analysis is only applicable in children older than 6 years owing to significant artefacts in younger patients [37,38]. In our study, 12 patients were 6 years of age or younger and FDG-PET SPM analysis was not carried out. For this reason, FDG-PET visual analysis was performed in all patients, which is the usual clinical practice.

Therefore, good agreement between nuclear medicine doctors is essential in very young children (6 years or younger), because of the impossibility to perform quantitative analysis. In our study, the best concordance was observed in PISCOM, with agreement in 86% cases compared to 64% in SISCOM and 68% in FDG-PET. These findings might be explained by the high contrast between ictal SPECT hyperactivity and FDG-PET hypometabolism, that could reduce artefacts, propagation or background activity. In contrast to global agreement, the kappa indexes of FDG-PET and SISCOM are very low. Probably, the reason is the Cohen's kappa paradox related to prevalence of observed character, since the prevalence of successful results is very closer to 1 (20 of 22 cases, 91%) in FDG-PET; and the prevalence of negative results is 0 in the case of SISCOM [39]. PABAK (Prevalence-Adjusted Bias-Adjusted Kappa) statistic [40] was performed to try to correct for this kappa paradox. This index showed good agreement in FDG-PET and SISCOM (PABAK = 0.68 for both techniques), and a very good agreement in PISCOM (PABAK = 0.86).

This study has some limitations. First, the number of subjects was limited to extratemporal as temporal epilepsies. On the other hand, there may be a selection bias because only patients with positive and

concordant presurgical findings were considered for surgical treatment. Regarding the brain region considered as the EZ according to postsurgical results, the EZ could be overestimated in multilobar or even hemispheric disconnection procedures. In addition, the postsurgical outcomes evaluated were only of two years, and according to the ILAE definition epilepsy is considered to be resolved if the patients remain seizure-free for the last 10 years, with no seizure medicines in the last five years [41]. Therefore, it cannot be assured that the EZ has been completely resected by surgery. Further study with a larger sample including successful and unsuccessful surgery outcome is required to address the sensitivity and specificity of PISCOM in localization of the EZ, and to assess the validity of the use of PISCOM in usual clinical practice.

5. Conclusion

This study compared PISCOM, a new neuroimage processing technique, with other functional neuroimaging techniques, such as SISCOM and FDG-PET, which are commonly used in the presurgical evaluation of drug-resistant paediatric focal epilepsies. The results suggest PISCOM may be a complementary study to FDG-PET, particularly in doubtful or negative FDG-PET cases. Moreover, PISCOM could replace SISCOM, sparing the need to acquire interictal SPECT. Nonetheless, studies with a larger sample are needed to confirm these results.

Funding

This work was supported by SEEP (Spanish Society of Epilepsy) grant: "PATIENT VALUE" EN EPILEPSIA UCB-SEEP 2021.

Ethical publication statement

All procedures were performed in accordance with the principles of the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards. Informed written consent was obtained from all individual participants included in this study or their parents or legal guardians. The study design and all procedures were approved by the hospital Ethics Committee.

CRediT authorship contribution statement

Javier Aparicio: Conceptualization, Validation, Investigation, Writing – original draft, Visualization. **Aida Niñerola-Baizán:** Conceptualization, Methodology, Software, Formal analysis, Writing – review & editing. **Andrés Perissinotti:** Conceptualization, Investigation, Writing – review & editing. **Sebastià Rubí:** Investigation. **Jordi Muchart:** Writing – review & editing. **Santiago Candela-Cantó:** Writing – review & editing. **Jaume Campistol:** Writing – review & editing. **Xavier Setoain:** Conceptualization, Writing – review & editing, Supervision.

Declarations of interest

None.

References

- [1] Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010—A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61689-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61689-4).
- [2] Stephen LJ, Kwan P, Brodie MJ. Does the cause of localisation-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? *Epilepsia* 2001;42. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.29000.x>.
- [3] Chapman K, Wyllie E, Najm I, Ruggieri P, Bingaman W, Lüders J, et al. Seizure outcome after epilepsy surgery in patients with normal preoperative MRI. *J Neurosurg Psychiatry* 2005;76. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.026757>.

- [4] Dagar A, Chandra PS, Chaudhary K, Avnish C, Bal CS, Gaikwad S, et al. Epilepsy surgery in a pediatric population—A retrospective study of 129 children from a tertiary care hospital in a developing country along with assessment of quality of life. *Pediatr Neurosurg* 2012;47. <https://doi.org/10.1159/000334257>.
- [5] Ciochariska J, Tyska BL, wt Osowski Z, Schmidr-Sidor B. Children who develop epilepsy in the first year of life—A prospective study. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1994.tb11855.x>.
- [6] Kobulashvili T, Höfler J, Dobesberger J, Ernst F, Ryvlin P, Cross JH, et al. Current practices in long-term video-EEG monitoring services—A survey among partners of the E-PILEPSY pilot network of reference for refractory epilepsy and epilepsy surgery. *Seizure* 2016;38. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.03.009>.
- [7] Sood S, Chugani HT. Functional neuroimaging in the preoperative evaluation of children with drug-resistant epilepsy. *Child's Nerv Syst* 2006;22. <https://doi.org/10.1007/s00381-006-0137-0>.
- [8] Lagae L. Cortical malformations—A frequent cause of epilepsy in children. *Eur J Pediatr* 2000;159. <https://doi.org/10.1007/s004310000452>.
- [9] Perissinotti A, Setoain X, Aparicio J, Rubí S, Fuster BM, Donaire A, et al. Clinical role of subtraction ictal SPECT coregistered to MR imaging and ¹⁸F-FDG PET in pediatric epilepsy. *J Nucl Med* 2014;55. <https://doi.org/10.2967/jnumed.113.136432>.
- [10] Perissinotti A, Niñerola-Baizán A, Rubí S, Carreño M, Martí-Fuster B, Aparicio J, et al. PISCOM—A new procedure for epilepsy combining ictal SPECT and interictal PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4080-6>.
- [11] Lassmann M, Treves ST. Paediatric radiopharmaceutical administration—Harmonization of the 2007 EANM paediatric dosage card (version 1.5.2008) and the 2010 North American consensus guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2731-9>.
- [12] Martí Fuster B, Esteban O, Planes X, Aguiar P, Crespo C, Falcon C, et al. FocusDET, a new toolbox for SISCOM analysis. Evaluation of the registration accuracy using monte carlo simulation. *Neuroinformatics* 2013;11. <https://doi.org/10.1007/s12021-012-9158-x>.
- [13] Desai A, Bekelis K, Thadani VM, Roberts DW, Jobst BC, Duhaime AC, et al. Interictal PET and ictal subtraction SPECT—Sensitivity in the detection of seizure foci in patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia* 2013;54. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03686.x>.
- [14] Lüders HO, Najm I, Nair D, Widdess-Walsh P, Bingman W. The epileptogenic zone—General principles. *Epileptic Disord* 2006;8. <https://doi.org/10.3109/9780203091708-107>.
- [15] Rubí S, Setoain X, Donaire A, Bargalló N, Sanmartí F, Carreño M, et al. Validation of FDG-PET/MRI coregistration in nonlesional refractory childhood epilepsy. *Epilepsia* 2011;52. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03295.x>.
- [16] Jayakar P, Gaillard WD, Tripathi M, Libenson MH, Mathern GW, Cross JH. Diagnostic test utilization in evaluation for resective epilepsy surgery in children. *Epilepsia* 2014;55. <https://doi.org/10.1111/epi.12544>.
- [17] Knowlton RC, Laxer KD, Ende G, Hawkins RA, Wong STC, Matson GB, et al. Presurgical multimodality neuroimaging in electroencephalographic lateralized temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1997;42. <https://doi.org/10.1002/ana.410420603>.
- [18] Da Silva EA, Chugani DC, Muzik O, Chugani HT. Identification of frontal lobe epileptic foci in children using positron emission tomography. *Epilepsia* 1997;38. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb01217.x>.
- [19] Swartz BE, Khonsari A, Brown C, Mandelkern M, Simpkins F, Krisdakumtorn T. Improved sensitivity of 18FDG-positron emission tomography scans in frontal and “frontal plus” epilepsy. *Epilepsia* 1995;36. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1995.tb01014.x>.
- [20] Devous MD, Thisted RA, Morgan GF, Leroy RF, Rowe CC. SPECT brain imaging in epilepsy—A meta-analysis. *J Nucl Med* 1998;39.
- [21] Setoain FJ, Lomena F, Arroyo S, Fuster D, Pavia J, Catafau A, et al. Cerebral SPECT in partial epilepsy. *Rev Esp Med Nucl* 1998;17.
- [22] Chandra PS, Vaghania G, Bal CS, Tripathi M, Kuruwale N, Arora A, et al. Role of concordance between ictal-subtracted SPECT and PET in predicting long-term outcomes after epilepsy surgery. *Epilepsy Res* 2014;108. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.09.024>.
- [23] Van't Klooster MA, Huiskamp G, Zijlman M, Debets RMC, Comans EFI, Bouvard S, et al. Can we increase the yield of FDG-PET in the preoperative work-up for epilepsy surgery? *Epilepsy Res* 2014;108. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.04.011>.
- [24] Harvey AS, Bowe JM, Hopkins IJ, Shield LK, Cook DJ, Berkovic SF. Ictal 99mTc-HMPAO single photon emission computed tomography in children with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1993;34. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb02104.x>.
- [25] Kim DW, Lee SK, Chu K, Park KI, Lee SY, Lee CH, et al. Predictors of surgical outcome and pathologic considerations in focal cortical dysplasia. *Neurology* 2009; 72. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000327825.48731.c3>.
- [26] Matsuda H, Matsuda K, Nakamura F, Kameyama S, Masuda H, Otsuki T, et al. Contribution of subtraction ictal SPECT coregistered to MRI to epilepsy surgery—A multicenter study. *Ann Nucl Med* 2009;23. <https://doi.org/10.1007/s12149-009-0236-6>.
- [27] Kumar A, Chugani HT. The role of radionuclide imaging in epilepsy, part 1—Sporadic temporal and extratemporal lobe epilepsy. *J Nucl Med Technol* 2017; 45. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.114397>.
- [28] Chen T, Guo L. The role of SISCOM in preoperative evaluation for patients with epilepsy surgery—A meta-analysis. *Seizure* 2016;41. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.06.024>.
- [29] Kim YH, Kang HC, Kim DS, Kim SH, Shim KW, Kim HD, et al. Neuroimaging in identifying focal cortical dysplasia and prognostic factors in pediatric and adolescent epilepsy surgery. *Epilepsia* 2011;52. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02950.x>.
- [30] Seo JH, Holland K, Rose D, Rozhkov L, Fujiwara H, Byars A, et al. Multimodality imaging in the surgical treatment of children with nonlesional epilepsy. *Neurology* 2011;76. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318204a380>.
- [31] Krsek P, Maton B, Jayakar P, Dean P, Korman B, Rey G, et al. Incomplete resection of focal cortical dysplasia is the main predictor of poor postsurgical outcome. *Neurology* 2009;72. <https://doi.org/10.1055/s-2002-23595>.
- [32] Kloss S, Pieper T, Pannek H, Holthausen H, Tuxhorn I. Epilepsy surgery in children with focal cortical dysplasia (FCD)—Results of long-term seizure outcome. *Neuropediatrics* 2002;33. <https://doi.org/10.1055/s-2002-23595>.
- [33] Lerner JT, Salamon N, Hauptman JS, Velasco TR, Hemb M, Wu JY, et al. Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia—A critical review and the UCLA experience. *Epilepsia* 2009;50. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01998.x>.
- [34] Tassi L, Garbelli R, Colombo N, Bramero M, Lo Russo G, Deleo F, et al. Type I focal cortical dysplasia—Surgical outcome is related to histopathology. *Epileptic Disord* 2010;12. <https://doi.org/10.1684/epd.2010.0327>.
- [35] Mayoral M, Martí-Fuster B, Carreño M, Carrasco JL, Bargalló N, Donaire A, et al. Seizure-onset zone localization by statistical parametric mapping in visually normal 18F-FDG PET studies. *Epilepsia* 2016;57. <https://doi.org/10.1111/epi.13427>.
- [36] Mayoral M, Niñerola-Baizán A, Martí-Fuster B, Donaire A, Perissinotti A, Rumià J, et al. Epileptogenic zone localization with 18FDG PET using a new dynamic parametric analysis. *Front Neurol* 2019;10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00380>.
- [37] Kumar A, Juhász C, Asano E, Sood S, Muzik O, Chugani HT. Objective detection of epileptic foci by 18F-FDG PET in children undergoing epilepsy surgery. *J Nucl Med* 2011;51. <https://doi.org/10.2967/jnumed.110.075390>.
- [38] Muzik O, Chugani DC, Juhász C, Shen C, Chugani HT. Statistical parametric mapping—Assessment of application in children. *Neuroimage* 2000;12. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0651>.
- [39] Feinstein AR, Cicchetti DV. High agreement but low Kappa—The problems of two paradoxes. *J Clin Epidemiol* 1990;43. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(90\)90158-L](https://doi.org/10.1016/0895-4356(90)90158-L).
- [40] Byrt T, Bishop J, Carlin JB. Bias, prevalence and kappa. *J Clin Epidemiol* 1993;46. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(93\)90018-V](https://doi.org/10.1016/0895-4356(93)90018-V).
- [41] 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. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>.

Resum article 2:

- Es va aplicar, de forma retrospectiva, un nou mètode de processament d'imatge, que consisteix en obtenir una imatge diferència mitjançant la sostracció de la PET-FDG interictal a la SPECT ictal i el seu co-registre amb la RM (PISCOM), a 22 pacients pediàtrics amb epilèpsia focal, majoritàriament extratemporal, operants amb un control favorable de les crisis.
- Els resultats del PISCOM es van comparar amb els resultats d'altres proves de neuroimatge funcional (SISCOM, PET-FDG) realitzades a l'avaluació pre-quirúrgica, i la seva concordança amb la ZE, definida per la regió cerebral extirpada a la cirurgia, la histologia i el resultat clínic post-quirúrgic.
- El PISCOM va localitzar de forma exitosa la ZE en un 86% de casos, similar a la PET-FDG (91%), i estadísticament superior al SISCOM (54%). La combinació dels resultats de la PET-FDG i el PISCOM van identificar exitosament la ZE de tots els pacients.
- Les neuroimatges van ser valorades visualment per dos especialistes en Medicina Nuclear, cecs a la informació clínica i el resultat d'altres proves. La major concordança global entre observadors es va objectivar al PISCOM (86%), en comparació amb el SISCOM (68%) i la PET-FDG (64%).
- Els resultats suggereixen que el PISCOM podria ser útil als casos amb una PET-FDG dubtosa o negativa, substituint al SISCOM, i així evitant la realització de la SPECT interictal, i els riscos de radiació i anestèsia associats a aquesta prova.

Discussió

L'epilèpsia fàrmac-resistent és un desafiament a nivell terapèutic. Als casos que existeix una causa focal, es pot plantejar l'opció quirúrgica. El problema és determinar la regió del teixit cerebral que s'ha d'extirpar per aconseguir el control de les crisis epilèptiques. Aquesta àrea cerebral és la ZE. Aquesta regió és un concepte teòric i no hi ha cap prova diagnòstica que determini amb precisió la seva localització ni la seva extensió. Per a poder inferir la ZE de la forma més precisa possible, en necessari realitzar una avaluació pre-quirúrgica en una unitat d'epilèpsia amb un equip multidisciplinari. Ja que serà necessari el coneixement de diverses disciplines mèdiques per a poder determinar la ZE amb la major exactitud possible. Existeixen una sèrie de zones corticals que poden ajudar a inferir la ZE: la zona sintomatogènica, la zona irritativa, la zona d'inici ictal, la zona de dèficit funcional, i la zona lesional⁷⁶. Per a poder determinar cadascuna d'elles, es requereix una informació que pot provenir tant de la història clínica com del resultat de proves diagnòstiques de tipus estructural, com és la RM cerebral, com de tipus funcional, com són les exploracions de Medicina Nuclear (SPECT de perfusió, PET-FDG). Segons les característiques de l'epilèpsia del pacient, es requeriran un major o menor nombre de proves per a elaborar una hipòtesi robusta sobre la localització de la ZE. Finalment, la decisió de si el pacient és candidat a cirurgia i quin tipus d'intervenció quirúrgica es portarà a terme, es consensuarà en una sessió multidisciplinària, després de l'elaboració d'una hipòtesi sobre la localització de la ZE en funció de la història clínica del pacient i els resultats de tots els processos diagnòstics. Com més alta sigui la concordança entre les exploracions realitzades, més altes seran les possibilitats d'haver localitzat correctament la ZE, i per tant aconseguir la llibertat de crisi mitjançant el tractament quirúrgic. En alguns pacients, especialment si no presenten lesió a la RM, abans de poder realitzar la cirurgia, s'haurà de completar l'estudi pre-quirúrgic amb una avaluació neurofisiològica invasiva amb elèctrodes

intracranials, per a confirmar i determinar amb major precisió la hipòtesi de la localització de la ZE. En la sessió multidisciplinària també s'hauran de valorar les possibles seqüeles de la intervenció quirúrgica, per la qual cosa a vegades, abans de la cirurgia, serà necessari valorar la localització de funcions cerebrals, principalment la motora i la del llenguatge, i la seva relació amb la ZE sospitada.

L'avaluació pre-quirúrgica de l'epilèpsia focal fàrmac-resistent en nens és especialment complexa. Un factor que augmenta la dificultat de determinar la ZE en la població pediàtrica és que la causa més freqüent de l'epilèpsia sigui la displàsia cortical focal²⁴. Ja que aquest tipus de lesions no solen tenir uns marges ben definits, o fins i tot no ser visibles a la RM, encara que aquesta sigui d'alta resolució. En aquests casos, la realització de tècniques de neuroimatge funcional, com la SPECT de perfusió, i especialment el SISCOM, o la PET-FDG, tenen major rellevància per a ajudar a inferir la ZE. No obstant això, s'han de considerar altres riscos d'aquestes proves diagnòstiques en la població pediàtrica. Ja que la majoria de pacients requeriran una sedació per a una adquisició correcta de la imatge.

Davant les dificultats per a determinar la ZE i els riscos que poden associar-se a determinades proves diagnòstiques, s'intenten desenvolupar noves tècniques que permetin localitzar, amb major precisió i de la forma menys invasiva possible, la regió cerebral que en ser extirpada controli les crisis epilèptiques. En aquesta línia, s'han desenvolupat noves tècniques de processament d'imatge que poden aportar una informació complementària que augmenti el seu rendiment diagnòstic en la localització de la ZE. En el cas de la RM, la DTI és una tècnica que analitza el moviment de les molècules d'aigua, permetent analitzar la integritat de les estructures cerebrals, concretament de la substància blanca. D'altra banda, un nou processament d'imatges de Medicina Nuclear en el qual se sostreuen proves que aporten diferent informació funcional, com són la SPECT ictal i la PET-FDG, i el seu posterior co-registre amb la RM (PISCOM), pot aportar una informació

complementària més precisa i amb un menor nombre de riscos, en poder suprimir la SPECT interictal i l'anestèsia associada a aquesta prova en la població pediàtrica.

Valoració de la DTI combinada amb la PET-FDG a l'epilèpsia temporal medial amb esclerosi d'hipocamp

En la primera part d'aquest treball, s'analitza la informació obtinguda mitjançant una nova tècnica de neuroimatge estructural com és la DTI, i en combinació amb les alteracions objectivades a la PET-FDG, en 21 pacients adults amb la forma d'epilèpsia més sovint associada a fàrmac-refractarietat en aquesta franja d'edat: l'ETM + EH, en comparació amb un grup control sa.

De manera independent, en la ETM + EH, totes dues proves mostren alteracions al lòbul temporal epileptogènic, però abastant una extensió major que la sospitada ZE, podent també observar-se afectació en regions extratemporals i contralaterals. De manera conjunta, es postula que totes dues tècniques aporten informació complementària, ja que la DTI reflectiria les alteracions microestructurals de la substància blanca, i la PET-FDG, la disfunció metabòlica cortical (substància grisa).

L'estudi va mostrar alteracions de la substància blanca (DTI) i de la substància grisa (PET-FDG) en regions similars, que abastaven tant el lòbul temporal epileptogènic, com regions extratemporals i contralaterals. Encara que l'estudi no pot establir una relació causal ni temporal entre les alteracions de totes dues proves, s'evidencia una afectació d'estructures cerebrals connectades amb l'hipocamp lesionat.

Els resultats també van mostrar una asimetria entre les alteracions de la DTI i la PET-FDG entre ETM + EH esquerres i dretes, consistents amb altres

estudis^{133,134}. Es va objectivar una major extensió de les alteracions als pacients amb ETM + EH esquerra en comparació amb els casos amb lesió dreta. Aquesta asimetria probablement és deguda a l'existència d'una major connectivitat de l'hemisferi esquerre al ser el dominant per al llenguatge¹³⁵⁻¹³⁷. Altres diferències són el major hipometabolisme talàmic a les ETM + EH esquerreres, que també podria explicar una afectació extensa i bilateral en aquests pacients, al ser el tàlem una estructura amb múltiples projeccions a totes dues regions fronto-centrals, cíngul, lòbul parietal, i regions laterals i medials del lòbul temporal^{138,139}. En canvi, els pacients amb ETM + EH dretes, mostren un major hipometabolisme al cíngul a nivell del esplení bilateral, que els casos esquerreres, als quals les alteracions es troben a la regió més anterior.

Les alteracions tan extenses i bilaterals observades tant a la DTI com a la PET-FDG a una epilèpsia focal, com és la ETM + EH, mostren com pot ser de devastadora una epilèpsia al llarg del temps. Tot i que encara no s'ha determinat amb certesa si aquesta desestructuració és el resultat de la lesió inicial que va causar l'EH, és una conseqüència de l'EH, o la seva causa és independent a l'EH¹⁴⁰; existeix evidència que les crisis epilèptiques recurrents poden provocar alteracions progressives microestructurals detectades per DTI¹⁴¹.

Segons l'extensió de l'hipometabolisme de la PET-FDG al lòbul temporal epileptogènic, els pacients es van agrupar en 3 grups: terç anterior, terç mitjà i terç posterior. Les alteracions de la DTI al grup anterior diferien notablement de la resta de grups, ja que estaven més restringides a estructures anteriors, com el fascicle uncinat, la càpsula externa i el genoll del cos callós. En canvi, en els grups mitjà i posterior, les alteracions de la DTI van ser més difuses, involucrant estructures anteriors com posteriors, com el fascicle longitudinal superior, cíngul posterior i l'esplenium del cos callós. Encara que el grup mig només contenia ETM

+ EH esquerres, i el posterior, dretes, excepte un cas, en el grup anterior es van trobar tant esquerres com dretes en una proporció similar.

El 86% (18/21) dels pacients van ser operats, a 15 d'ells se'ls va practicar una lobectomia temporal anterior, incloent estructures medials temporals, i a 3 es va realitzar una lobectomia temporal més ampla basada en l'extensió de l'hipometabolisme i el patró ictal de l'EEG. El seguiment post-quirúrgic va consistir en un mínim de 12 mesos a un màxim de 57 mesos, observant-se un control acceptable de les crisis (Engel I i II) en 14 dels 15 pacients operats, mantenint-se 13 casos (72%) lliures de crisis. No es va observar una relació entre els patrons de l'hipometabolisme de la PET-FDG i les alteracions de la DTI associades, i l'extensió de la zona extirpada a la cirurgia als casos amb un favorable control de crisis.

Una de les limitacions de l'estudi va ser la grandària de la mostra, ja que es pot considerar petita al només incloure 21 pacients, tenint en compte la quantitat de variables estudiades. Encara que un reclutament homogeni a nivell etiològic, va atorgar robustesa al treball. Aquesta mida de la mostra va ser encara més petita respecte als pacients operats, que podria explicar la dificultat per relacionar les troballes de la combinació de la DTI i la PET-FDG amb els resultats després de la cirurgia. Aquestes limitacions podrien ser solucionades amb un estudi prospectiu amb una mostra de major grandària, recomanant un seguiment post-cirurgia més homogeni i prolongat per aconseguir uns resultats més robustos.

En conclusió, la combinació de la DTI i la PET-FDG podria permetre una millor comprensió dels canvis patofisiològics de la ETM + EH, mostrant les xarxes epileptogèniques implicades. La localització i extensió de les alteracions de la substància blanca i de l'hipometabolisme cortical podrien suggerir una diferent localització i extensió de la ZE en pacients amb un mateix substrat patològic

(esclerosi d'hipocamp). Pel que podrien aportar una valuosa informació durant l'avaluació pre-quirúrgica, per a valorar si és necessari un estudi més exhaustiu amb elèctrodes intracranials als casos que el patró DTI i PET-FDG no sigui congruent amb la resta de proves.

El PISCOM a l'avaluació pre-quirúrgica de l'epilèpsia focal fàrmac-resistent en població pediàtrica, en comparació amb el SISCOM i la PET-FDG

La causa més freqüent d'epilèpsia focal fàrmac-resistent en nens operats és la displàsia cortical²⁴. En aquesta mena de lesió sol ser difícil delimitar els seus marges a la RM, per una pobra diferenciació entre substància grisa i blanca, i fins i tot pot no ser visible a la neuroimatge¹⁴². En aquests casos, les proves de Medicina Nuclear (SPECT de perfusió i PET-FDG) aporten informació complementària per a ajudar a inferir la ZE. En la línia de millorar el rendiment d'aquesta mena de proves, recentment, l'equip de Medicina Nuclear de l'Hospital Clínic ha desenvolupat una nova tècnica de processament de neuroimatge, el PISCOM, que consisteix en la sostracció de la PET-FDG interictal i la SPECT ictal, co-registrada amb la RM. En un estudi previ en població majoritàriament adulta amb ETM + EH, es va observar una bona concordança amb el SISCOM per a localitzar la zona d'inici ictal¹³².

En la segona part d'aquest treball, es valoren els resultats del PISCOM en una mostra pediàtrica (22 pacients) amb epilèpsia focal fàrmac-resistent, i un control favorable de les crisis (Engel I i II) després de 2 anys de la cirurgia. La ZE va ser determinada sobre la base de la regió operada, la histologia i el seguiment clínic post-quirúrgic. Es va considerar un resultat exitós, la identificació de la ZE a un nivell sublobar a les cirurgies resectives; i a les cirurgies desconnectives, quan

l'alteració marcada per la prova es trobava al teixit desconnectat. Finalment, es van comparar aquests resultats amb els obtinguts a les proves habituals de neuroimatge funcional, com són la PET-FDG i el SISCOM.

Una de les diferències d'aquest estudi, respecte als adults, era que les epilèpsies de la mostra pediàtrica van ser majoritàriament extratemporals. Aquesta localització podria explicar que el SISCOM identificés exitosament la ZE en una menor proporció que als adults (54% vs 74%, respectivament), com està descrit a estudis previs⁹². Al treball de Perissinotti et al¹³², la PET-FDG i el PISCOM van localitzar la ZE d'una forma exitosa en un major nombre de pacients, 91% i 86% respectivament, mostrant una diferència estadísticament significativa amb el SISCOM. Cal destacar que la suma de les troballes exitoses de la PET-FDG i el PISCOM englobava a tots els pacients de l'estudi, per la qual cosa el SISCOM no va identificar la ZE de manera independent en cap cas.

L'anàlisi de totes les neuroimatges funcionals va ser de tipus visual per experts en Medicina Nuclear cecs a la història clínica i al resultat de la resta de proves. Es va plantejar una anàlisi estadística voxel-a-voxel (quantificat) de la PET-FDG, ja que s'ha demostrat una millora als resultats respecte a la valoració visual, especialment en casos dubtosos o negatius^{110,111}. No obstant això, per a poder realitzar aquest tipus d'anàlisi, es requereix un grup control, que en població pediàtrica és difícil aconseguir per raons ètiques, a més de la dificultat afegida de validar el procés de normalització espacial en nens de diferents edats. Encara que estudis previs han realitzat l'anàlisi quantificada en nens amb un grup control d'adults, han observat que només és aplicable en pacients majors de 6 anys, pels importants artefactes que apareixen en pacients més joves^{105,139}. Atès que més de la meitat de pacients (12) de la mostra del nostre estudi tenien 6 anys o menys, es va decidir realitzar l'anàlisi de manera visual.

Davant una anàlisi visual de les neuroimatges, una bona concordança entre observadors es converteix en un aspecte molt rellevant. Es va valorar aquesta concordança, que va ser clarament superior a l'anàlisi del PISCOM (86%), que als casos de la PET-FDG (68%) i el SISCO (64%). Aquestes troballes podrien ser deguts al major contrast que hi ha a les imatges del PISCOM, en sostreure la SPECT ictal (hiperperfusió) i la PET-FDG (hipometabolisme), possiblement reduint artefactes, a més de l'activitat basal i de propagació.

Com a limitacions de l'estudi, destaca la petita grandària de la mostra. D'altra banda, el possible biaix de selecció al només considerar per a cirurgia als pacients amb troballes concordants a l'avaluació pre-quirúrgica, i incloure només els que van presentar un favorable control de les crisis post-quirúrgic. Respecte a la determinació exitosa de la ZE, podria existir una sobreestimació de la ZE als casos de cirurgia desconnectiva, en considerar-se exitoses les alteracions que estaven incloses al teixit cerebral desconnectat, que podia ser tan extens com tot un hemisferi. Finalment, el seguiment post-quirúrgic de només 2 anys, no permet assegurar que s'ha extirpat/desconnectat la totalitat de la ZE, ja que segons la definició de la ILAE, per a poder considerar una epilèpsia curada han de transcórrer 10 anys post-cirurgia, amb almenys 5 anys sense tractament¹¹.

Els resultats de l'estudi suggereixen que el PISCOM podria ser una tècnica complementària, per a poder inferir la ZE, als pacients amb una PET-FDG dubtosa o negativa, que posteriorment haurà de ser confirmada amb un estudi invasiu amb elèctrodes intracranials. D'altra banda, als pacients pediàtrics amb epilèpsia focal extratemporal, podria reemplaçar al SISCO, evitant la necessitat de realitzar la SPECT interictal, que reduiria riscos derivats de la radiació i una possible anestèsia.

L'epilèpsia focal fàrmac-resistent és un desafiament al no disposar de cap prova que localitzi amb precisió la ZE. Actualment, durant l'avaluació prequirúrgica, s'infereix la localització de la ZE amb l'ajuda de la clínica, l'exploració i diferents proves neurofisiològiques i de neuroimatge estructural i funcional. Però als casos sense una clara lesió a la RM, encara amb una hipòtesi ferma de la localització de la ZE, s'ha de realitzar un estudi invasiu amb elèctrodes intracranials per a confirmar-la. Davant aquesta situació, es desenvolupen noves tècniques i combinacions entre elles (valoració multimodal) per a poder identificar la ZE de la forma més precisa possible i de forma no invasiva. El present treball presenta dos nous procediments que combinen tècniques de neuroimatge, la DTI combinada amb la PET-FDG, i el PISCOM, que intenten aportar informació útil per a determinar la ZE. Per a tots dos estudis, és necessari ampliar la mostra que confirmi els resultats exposats. De cara a futurs estudis, es podria plantejar l'aplicació combinada de les dues noves tècniques per a ampliar el seu rendiment. I, especialment, s'hauria de plantejar la seva realització en població pediàtrica, ja que les alteracions observades tant a la DTI com a la PET-FDG són cada vegada més extenses amb l'evolució devastadora de l'epilèpsia, i com més aviat puguin ser analitzades, probablement estiguin millor delimitades, i es pugui plantejar una resecció més circumscrita amb el menor risc de complicacions i seqüeles.

Conclusions

Conclusió general

La DTI combinada amb la PET-FDG i el PISCOM son nous procediments de neuroimatge que poden aportar informació útil a l'avaluació pre-quirúrgica de l'epilèpsia, a l'hora d'ajudar a inferir la localització de la ZE en pacients amb una epilèpsia focal fàrmac-resistent i una RM estructural negativa o sense una lesió ben definida. Pert tant, aquestes proves poden ajudar a realitzar una planificació més precisa de la implantació d'elèctrodes intracranials en aquests pacients.

Conclusions específiques

1. S'objectiven alteracions difuses a la substància blanca (DTI) a l'ETM + EH en pacients adults, sent més extenses al l'ETM + EH esquerra que dreta, probablement per ser l'hemisferi esquerra el dominant per al llenguatge.
2. Als pacients amb ETM + EH, es determina una relació entre les alteracions de la DTI i l'extensió de l'hipometabolisme cortical a la PET-FDG, que mostra la variabilitat de xarxes neuronals implicades a un mateix tipus d'epilèpsia, en funció de les alteracions corticals a la PET-FDG.
3. No es va observar una relació entre els patrons de l'hipometabolisme de la PET-FDG i les alteracions de la DTI, i l'extensió de la zona extirpada quirúrgicament als casos amb ETM + EH i un favorable control de crisis.
4. El nou mètode PISCOM, en epilèpsies focals pediàtriques, majoritàriament extra-temporals, localitza exitosament la ZE en un percentatge superior al SISCOm, de forma estadísticament significativa.
5. A l'avaluació pre-quirúrgica pediàtrica, el PISCOM identifica de forma exitosa la ZE en un percentatge de casos similar a la PET-FDG. Encara que s'ha objectivat que podria aportar informació complementària, per a poder inferir la localització de la ZE, als casos amb una PET-FDG dubtosa o negativa, substituint al SISCOm i evitant la realització de la SPECT interictal, reduint riscos de radiació i associats a una possible anestèsia.

Referències Bibliogràfiques

1. Theodore WH, Spencer SS, Wiebe S, Langfitt JT, Ali A, Shafer PO, et al. Epilepsy in North America a report prepared under the auspices of the Global Campaign against Epilepsy, the International Bureau for Epilepsy, the International League Against Epilepsy, and the World Health Organization. *Epilepsia*. 2006;47(10).
2. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy. Vol. 88, *Neurology*. 2017.
3. Serrano-Castro PJ, Mauri-Llerda JA, Hernández-Ramos FJ, Sánchez-Alvarez JC, Parejo-Carbonell B, Quiroga-Subirana P, et al. Adult prevalence of epilepsy in Spain: EPIBERIA, a population-based study. *Sci World J*. 2015;2015.
4. Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, Hesdorffer D, Kjartansson O, Hauser WA. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: A prospective study. *Lancet Neurol*. 2005;4(10).
5. Hernández-Ronquillo L, Thorpe L, Pahwa P, Téllez-Zenteno JF. Secular trends and population differences in the incidence of epilepsy. A population-based study from Saskatchewan, Canada. *Seizure*. 2018;60.
6. de Boer HM, Mula M, Sander JW. The global burden and stigma of epilepsy. Vol. 12, *Epilepsy and Behavior*. 2008.
7. Kerr MP. The impact of epilepsy on patients' lives. Vol. 126, *Acta Neurologica Scandinavica*. 2012.
8. Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E, Hauser WA, Hesdorffer DC, Newton CR, et al. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. Vol. 58, *Epilepsia*. 2017.
9. Forsgren L, Hauser WA, Olafsson E, Sander JWAS, Sillanpää M, Tomson T. Mortality of epilepsy in developed countries: A review. Vol. 46, *Epilepsia*. 2005.
10. 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(4).
11. Carreño M. Recognition of nonepileptic events. Vol. 28, *Seminars in Neurology*. 2008.
12. 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* [Internet]. 2017;58(4):512–21. Available from: <http://www.ilae.org/Visitors/Docume>
13. 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(4):522–30.
14. Kwan P, Brodie MJ. Early Identification of Refractory Epilepsy. *N Engl J Med*.

- 2000;342(5).
15. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol.* 2018;75(3).
 16. Berg AT, Rychlik K. The course of childhood-onset epilepsy over the first two decades: A prospective, longitudinal study. *Epilepsia.* 2015;56(1).
 17. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Vol. 51, *Epilepsia.* 2010.
 18. Foldvary-schaefer N, Unnwongse K. Epilepsy & Behavior Localizing and lateralizing features of auras and seizures. *Epilepsy Behav [Internet].* 2011;20(2):160–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.08.034>
 19. Panigrahi M, Jayalakshmi S. Presurgical evaluation of epilepsy. *J Pediatr Neurosci.* 2008;3(1 SUPPL.):74–81.
 20. Widjaja E, Li B, Schinkel CD, Ritchie LP, Weaver J, Snead OC, et al. Cost-effectiveness of pediatric epilepsy surgery compared to medical treatment in children with intractable epilepsy. *Epilepsy Res.* 2011;94(1–2).
 21. West S, Nolan SJ, Newton R. Surgery for epilepsy: A systematic review of current evidence. Vol. 18, *Epileptic Disorders.* 2016.
 22. Bell GS, De Tisi J, Gonzalez-Fraile JC, Peacock JL, McEvoy AW, Harkness WFJ, et al. Factors affecting seizure outcome after epilepsy surgery: An observational series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(11).
 23. Stevelink R, Sanders MWCB, Tuinman MP, Brilstra EH, Koeleman BPC, Jansen FE, et al. Epilepsy surgery for patients with genetic refractory epilepsy: a systematic review. *Epileptic Disord.* 2018;20(2).
 24. 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(17).
 25. Pal DK, Ferrie C, Addis L, Akiyama T, Capovilla G, Caraballo R, et al. Idiopathic focal epilepsies: The lost tribe. Vol. 18, *Epileptic Disorders.* 2016.
 26. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A Randomized, Controlled Trial of Surgery for Temporal-Lobe Epilepsy. *N Engl J Med.* 2001;345(5).
 27. Wyler AR, Hermann BP, Somes G. Extent of medial temporal resection on outcome from anterior temporal lobectomy: A randomized prospective study. *Neurosurgery.* 1995;37(5).
 28. Engel J, McDermott MP, Wiebe S, Langfitt JT, Stern JM, Dewar S, et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: A randomized trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2012;307(9).
 29. Bast T, Ramantani G, Seitz A, Rating D. Focal cortical dysplasia: Prevalence,

- clinical presentation and epilepsy in children and adults. *Acta Neurol Scand*. 2006;113(2).
30. Tassi L, Colombo N, Garbelli R, Francione S, Lo Russo G, Mai R, et al. Focal cortical dysplasia: Neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain*. 2002;125(8).
 31. 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 Commission. *Epilepsia*. 2011;52(1).
 32. Fauser S, Huppertz HJ, Bast T, Strobl K, Pantazis G, Altenmueller DM, et al. Clinical characteristics in focal cortical dysplasia: A retrospective evaluation in a series of 120 patients. *Brain*. 2006;129(7).
 33. Lerner JT, Salamon N, Hauptman JS, Velasco TR, Hemb M, Wu JY, et al. Assessment and surgical outcomes for mild type i and severe type II cortical dysplasia: A critical review and the UCLA experience. Vol. 50, *Epilepsia*. 2009.
 34. Kloss S, Pieper T, Pannek H, Holthausen H, Tuxhorn I. Epilepsy surgery in children with focal cortical dysplasia (FCD): Results of long-term seizure outcome. *Neuropediatrics*. 2002;33(1).
 35. Colombo N, Tassi L, Deleo F, Citterio A, Bramerio M, Mai R, et al. Focal cortical dysplasia type IIa and IIb: MRI aspects in 118 cases proven by histopathology. *Neuroradiology*. 2012;54(10).
 36. Colombo N, Salamon N, Raybaud C, Özkara Ç, Barkovich AJ. Imaging of malformations of cortical development. Vol. 11, *Epileptic Disorders*. 2009.
 37. Jackson GD, Badawy RAB. Selecting patients for epilepsy surgery: Identifying a structural lesion. *Epilepsy Behav*. 2011;20(2).
 38. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. Vol. 65, *Neurology*. 2005.
 39. Chern JJ, Patel AJ, Jea A, Curry DJ, Comair YG. Surgical outcome for focal cortical dysplasia: An analysis of recent surgical series. A review. Vol. 6, *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 2010.
 40. Chassoux F, Rodrigo S, Semah F, Beuvon F, Landre E, Devaux B, et al. FDG-PET improves surgical outcome in negative MRI Taylor-type focal cortical dysplasias. *Neurology*. 2010;75(24).
 41. Rowland NC, Englot DJ, Cage TA, Sughrue ME, Barbaro NM, Chang EF. A meta-analysis of predictors of seizure freedom in the surgical management of focal cortical dysplasia. *J Neurosurg [Internet]*. 2012;116(5):1035–41. Available from: <http://thejns.org/doi/10.3171/2012.1.JNS111105>
 42. Tassi L, Garbelli R, Colombo N, Bramerio M, Lo Russo G, Deleo F, et al. Type i focal cortical dysplasia: Surgical outcome is related to histopathology. *Epileptic Disord*. 2010;12(3).

43. Widdess-Walsh P, Jeha L, Nair D, Kotagal P, Bingaman W, Najm I. Subdural electrode analysis in focal cortical dysplasia: Predictors of surgical outcome. *Neurology*. 2007;69(7).
44. 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;11(4).
45. Prayson RA, Fong J, Najm I. Coexistent pathology in chronic epilepsy patients with neoplasms. *Mod Pathol*. 2010;23(8).
46. Çataltepe O, Turanlı G, Yalnizoglu D, Topçu M, Akalan N. Surgical management of temporal lobe tumor-related epilepsy in children. Vol. 102 *PEDIATRICS, Journal of Neurosurgery*. 2005.
47. Giulioni M, Galassi E, Zucchelli M, Volpi L. Seizure outcome of lesionectomy in glioneuronal tumors associated with epilepsy in children. Vol. 102 *PEDIATRICS, Journal of Neurosurgery*. 2005.
48. Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Factors associated with seizure freedom in the surgical resection of glioneuronal tumors. *Epilepsia*. 2012;53(1).
49. O'Brien DF, Farrell M, Delanty N, Traunecker H, Perrin R, Smyth MD, et al. The Children's Cancer and Leukaemia Group Guidelines for the Diagnosis and Management of Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumours. Vol. 21, *British Journal of Neurosurgery*. 2007.
50. Nunes ML, Yozawitz EG, Zuberi S, Mizrahi EM, Cilio MR, Moshé SL, et al. Neonatal seizures: Is there a relationship between ictal electroclinical features and etiology? A critical appraisal based on a systematic literature review. Vol. 4, *Epilepsia Open*. 2019.
51. Delalande O, Bulteau C, Dellatolas G, Fohlen M, Jalin C, Buret V, et al. Vertical parasagittal hemispherotomy: Surgical procedures and clinical long-term outcomes in a population of 83 children. *Neurosurgery*. 2007;60(2 SUPPL.1).
52. Vadera S, Moosa ANV, Jehi L, Gupta A, Kotagal P, Lachhwani D, et al. Reoperative hemispherectomy for intractable epilepsy: A report of 36 patients. *Neurosurgery*. 2012;71(2).
53. Dammann P, Schaller C, Sure U. Should we resect peri-lesional hemosiderin deposits when performing lesionectomy in patients with cavernoma-related epilepsy (CRE)? Vol. 40, *Neurosurgical Review*. 2017.
54. Rosenow F, Alonso-Vanegas MA, Baumgartner C, Blümcke I, Carreño M, Gizewski ER, et al. Cavernoma-related epilepsy: Review and recommendations for management - Report of the Surgical Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Vol. 54, *Epilepsia*. 2013.
55. Devaux B, Chassoux F, Guenot M, Haegelen C, Bartolomei F, Rougier a, et al. [Epilepsy surgery in France]. *Neurochirurgie*. 2008;54(3).
56. Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following

- epilepsy surgery: A systematic review and meta-analysis. Vol. 128, *Brain*. 2005.
57. Cook SW, Nguyen ST, Hu B, Yudovin S, Shields WD, Vinters H V., et al. Cerebral hemispherectomy in pediatric patients with epilepsy: Comparison of three techniques by pathological substrate in 115 patients. *J Neurosurg*. 2004;100(2 SUPPL.).
 58. Lidzba K, Bürki SE, Staudt M. Predicting Language Outcome After Left Hemispherotomy. *Neurol Clin Pract*. 2021;11(2).
 59. Malmgren K, Rydenhag B, Hallböök T. Reappraisal of corpus callosotomy. Vol. 28, *Current Opinion in Neurology*. 2015.
 60. Chan AY, Rolston JD, Lee B, Vadera S, Englot DJ. Rates and predictors of seizure outcome after corpus callosotomy for drug-resistant epilepsy: A meta-analysis. *J Neurosurg*. 2019;130(4).
 61. Cukiert A, Cukiert CM, Burattini JA, Lima AM, Forster CR, Baise C, et al. Long-term outcome after callosotomy or vagus nerve stimulation in consecutive prospective cohorts of children with Lennox-Gastaut or Lennox-like syndrome and non-specific MRI findings. *Seizure*. 2013;22(5).
 62. Wheless JW, Gienapp AJ, Ryvlin P. Vagus nerve stimulation (VNS) therapy update. Vol. 88, *Epilepsy and Behavior*. 2018.
 63. Morris GL, Gloss D, Buchhalter J, Mack KJ, Nickels K, Harden C. Evidence-based guideline update: Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: Report of the guideline development subcommittee of the american academy of neurology. *Neurology*. 2013;81(16).
 64. Panebianco M, Rigby A, Weston J, Marson AG. Vagus nerve stimulation for partial seizures. Vol. 2015, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015.
 65. Barbaro NM, Quigg M, Ward MM, Chang EF, Broshek DK, Langfitt JT, et al. Radiosurgery versus open surgery for mesial temporal lobe epilepsy: The randomized, controlled ROSE trial. *Epilepsia*. 2018;59(6).
 66. Régis J, Lagmari M, Carron R, Hayashi M, McGonigal A, Daquin G, et al. Safety and efficacy of Gamma Knife radiosurgery in hypothalamic hamartomas with severe epilepsies: A prospective trial in 48 patients and review of the literature. *Epilepsia*. 2017;58.
 67. Bourdillon P, Devaux B, Job-Chapron AS, Isnard J. SEEG-guided radiofrequency thermocoagulation. Vol. 48, *Neurophysiologie Clinique*. 2018.
 68. Engel J, Van Ness PC, Resmussen TB et al. Outcome with respect to epileptic seizures. In Engel J Jr, ed. *Surg Treat Epilepsies*. 1993;
 69. Sherman EMS, Wiebe S, Fay-Mcclymont TB, Tellez-Zenteno J, Metcalfe A, Hernandez-Ronquillo L, et al. Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery: Systematic review and pooled estimates. *Epilepsia*. 2011;52(5).
 70. Helmstaedter C, Kurthen M, Lux S, Reuber M, Elger CE. Chronic epilepsy and cognition: A longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*.

- 2003;54(4).
71. Hader WJ, Tellez-Zenteno J, Metcalfe A, Hernandez-Ronquillo L, Wiebe S, Kwon CS, et al. Complications of epilepsy surgery - A systematic review of focal surgical resections and invasive EEG monitoring. *Epilepsia*. 2013;54(5).
 72. Englot DJ, Ouyang D, Wang DD, Rolston JD, Garcia PA, Chang EF. Relationship between hospital surgical volume, lobectomy rates, and adverse perioperative events at US epilepsy centers: Clinical article. *J Neurosurg*. 2013;118(1).
 73. McClelland S, Guo H, Okuyemi KS. Population-based analysis of morbidity and mortality following surgery for intractable temporal lobe epilepsy in the United States. *Arch Neurol*. 2011;68(6).
 74. Ryvlin P, Rheims S. Epilepsy surgery: Eligibility criteria and presurgical evaluation. Vol. 10, *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2008.
 75. Fernández S, Donaire A, Serès E, Setoain X, Bargalló N, Falcón C, et al. PET/MRI and PET/MRI/SISCOM coregistration in the presurgical evaluation of refractory focal epilepsy. *Epilepsy Res*. 2015;111.
 76. Lüders HO, Najm I, Nair D, Widdess-Walsh P, Bingman W. The epileptogenic zone: General principles. In: *Epileptic Disorders*. 2006.
 77. Jayakar P, Gaillard WD, Tripathi M, Libenson MH, Mathern GW, Cross JH. Diagnostic test utilization in evaluation for resective epilepsy surgery in children. *Epilepsia*. 2014;55(4).
 78. Guideline twelve: Guidelines for long-term monitoring for epilepsy. Vol. 25, *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2008.
 79. Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Sills GJ, Brodie MJ. Predictors of pharmaco-resistant epilepsy. *Epilepsy Res*. 2007;75(2–3).
 80. Paolicchi JM, Jayakar P, Dean P, Yaylali I, Morrison G, Prats A, et al. Predictors of outcome in pediatric epilepsy surgery. *Neurology*. 2000;54(3).
 81. Siegel AM, Jobst BC, Thadani VM, Harker Rhodes C, Lewis PJ, Roberts DW, et al. Medically intractable, localization-related epilepsy with normal MRI: Presurgical evaluation and surgical outcome in 43 patients. *Epilepsia*. 2001;42(7).
 82. Chapman K, Wyllie E, Najm I, Ruggieri P, Bingaman W, Lüders J, et al. Seizure outcome after epilepsy surgery in patients with normal preoperative MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(5).
 83. Noe K, Sulc V, Wong-Kissel L, Wirrell E, Van Gompel JJ, Wetjen N, et al. Long-term outcomes after nonlesional extratemporal lobe epilepsy surgery. *JAMA Neurol*. 2013;70(8).
 84. So EL, Ryvlin P. Scope and implications of MRI-negative refractory focal epilepsy. In: *MRI-Negative Epilepsy: Evaluation and Surgical Management*. 2015.
 85. Bien CG, Szinay M, Wagner J, Clusmann H, Becker AJ, Urbach H.

- Characteristics and surgical outcomes of patients with refractory magnetic resonance imaging-negative epilepsies. *Arch Neurol*. 2009;66(12).
86. Strandberg M, Larsson EM, Backman S, Källén K. Pre-surgical epilepsy evaluation using 3T MRI. Do surface coils provide additional information? *Epileptic Disord*. 2008;10(2).
 87. Devous MD, Thisted RA, Morgan GF, Leroy RF, Rowe CC. SPECT brain imaging in epilepsy: A meta-analysis. *J Nucl Med*. 1998;39(2).
 88. Setoain FJ, Lomena F, Arroyo S, Fuster D, Pavia J, Catafau A, et al. Cerebral SPECT in partial epilepsy. *Rev Esp Med Nucl*. 1998;17(4).
 89. Setoain X, Carreño M, Pavía J, Martí-Fuster B, Campos F, Lomeña F. PET y SPECT en la epilepsia. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2014;33(3).
 90. Setoain X, Pavía J, Serés E, Garcia R, Carreño MM, Donaire A, et al. Validation of an automatic dose injection system for ictal SPECT in epilepsy. *J Nucl Med*. 2012;53(2).
 91. Mountz JM, Patterson CM, Tamber MS. Pediatric Epilepsy: Neurology, Functional Imaging, and Neurosurgery. Vol. 47, *Seminars in Nuclear Medicine*. 2017.
 92. Setoain X, Carreño M, Bargalló N, Rumià J, Donaire A, Fuster D, et al. The utility of interictal SPECT in temporal lobe epilepsy. *Neurologia*. 2006;21(5).
 93. O'Brien TJ, O'Connor MK, Mullan BP, Brinkmann BH, Hanson D, So EL, et al. Subtraction ictal SPET co-registered to MRI in partial epilepsy: Description and technical validation of the method with phantom and patient studies. *Nucl Med Commun*. 1998;19(1).
 94. Chen T, Guo L. The role of SISCOM in preoperative evaluation for patients with epilepsy surgery: A meta-analysis. *Seizure*. 2016;41.
 95. Von Oertzen TJ, Mormann F, Urbach H, Reichmann K, Koenig R, Clusmann H, et al. Prospective use of subtraction ictal SPECT coregistered to MRI (SISCOM) in presurgical evaluation of epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(12).
 96. Matsuda H, Matsuda K, Nakamura F, Kameyama S, Masuda H, Otsuki T, et al. Contribution of subtraction ictal SPECT coregistered to MRI to epilepsy surgery: A multicenter study. *Ann Nucl Med*. 2009;23(3).
 97. DeCarli C, McIntosh AR, Blaxton TA. Use of positron emission tomography for the evaluation of epilepsy. Vol. 5, *Neuroimaging Clinics of North America*. 1995.
 98. Wong CH, Bleasel A, Wen L, Eberl S, Byth K, Fulham M, et al. The topography and significance of extratemporal hypometabolism in refractory mesial temporal lobe epilepsy examined by FDG-PET. *Epilepsia*. 2010;51(8).
 99. Benedek K, Juhász C, Chugani DC, Muzik O, Chugani HT. Longitudinal changes in cortical glucose hypometabolism in children with intractable epilepsy. *J Child Neurol*. 2006;21(1).
 100. Knowlton RC, Laxer KD, Ende G, Hawkins RA, Wong STC, Matson GB, et al.

- Presurgical multimodality neuroimaging in electroencephalographic lateralized temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol.* 1997;42(6).
101. Da Silva EA, Chugani DC, Muzik O, Chugani HT. Identification of frontal lobe epileptic foci in children using positron emission tomography. *Epilepsia.* 1997;38(11).
 102. Swartz BE, Khonsari A, Brown C, Mandelkern M, Simpkins F, Krisdakumtorn T. Improved Sensitivity of 18FDG-Positron Emission Tomography Scans in Frontal and “Frontal Plus” Epilepsy. *Epilepsia.* 1995;36(4).
 103. Desai A, Bekelis K, Thadani VM, Roberts DW, Jobst BC, Duhaime AC, et al. Interictal PET and ictal subtraction SPECT: Sensitivity in the detection of seizure foci in patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia.* 2013;54(2).
 104. Rubí S, Setoain X, Donaire A, Bargalló N, Sanmartí F, Carreño M, et al. Validation of FDG-PET/MRI coregistration in nonlesional refractory childhood epilepsy. *Epilepsia.* 2011;52(12).
 105. Seo JH, Holland K, Rose D, Rozhkov L, Fujiwara H, Byars A, et al. Multimodality imaging in the surgical treatment of children with nonlesional epilepsy. *Neurology.* 2011;76(1).
 106. Bruggemann JM, Som SS, Lawson JA, Haindl W, Cunningham AM, Bye AME. Application of statistical parametric mapping to SPET in the assessment of intractable childhood epilepsy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31(3).
 107. Lee JJ, Kang WJ, Lee DS, Lee JS, Hwang H, Kim KJ, et al. Diagnostic performance of 18F-FDG PET and ictal 99mTc-HMPAO SPET in pediatric temporal lobe epilepsy: Quantitative analysis by statistical parametric mapping, statistical probabilistic anatomical map, and subtraction ictal SPET. *Seizure.* 2005;14(3).
 108. Kumar A, Juhász C, Asano E, Sood S, Muzik O, Chugani HT. Objective detection of epileptic foci by 18F-FDG PET in children undergoing epilepsy surgery. *J Nucl Med.* 2010;51(12).
 109. Soma T, Momose T, Takahashi M, Koyama K, Kawai K, Murase K, et al. Usefulness of extent analysis for statistical parametric mapping with asymmetry index using inter-ictal FGD-PET in mesial temporal lobe epilepsy. *Ann Nucl Med.* 2012;26(4).
 110. Mayoral M, Marti-Fuster B, Carreño M, Carrasco JL, Bargalló N, Donaire A, et al. Seizure-onset zone localization by statistical parametric mapping in visually normal 18F-FDG PET studies. *Epilepsia.* 2016;57(8).
 111. Mayoral M, Niñerola-Baizán A, Marti-Fuster B, Donaire A, Perissinotti A, Rumià J, et al. Epileptogenic Zone Localization With 18FDG PET Using a New Dynamic Parametric Analysis. *Front Neurol.* 2019;10.
 112. Lau M, Yam D, Burneo JG. A systematic review on MEG and its use in the presurgical evaluation of localization-related epilepsy. Vol. 79, *Epilepsy*

- Research. 2008.
113. Burgess RC. Magnetoencephalography for localizing and characterizing the epileptic focus. In: Handbook of Clinical Neurology. 2019.
 114. Szaflarski JP, Gloss D, Binder JR, Gaillard WD, Golby AJ, Holland SK, et al. Practice guideline summary: Use of fMRI in the presurgical evaluation of patients with epilepsy. *Neurology*. 2017;88(4).
 115. Sierra-Marcos A, Maestro I, Falcón C, Donaire A, Setoain J, Aparicio J, et al. Ictal EEG-fMRI in localization of epileptogenic area in patients with refractory neocortical focal epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54(9).
 116. Donaire A, Capdevila A, Carreño M, Setoain X, Rumià J, Aparicio J, et al. Identifying the cortical substrates of interictal epileptiform activity in patients with extratemporal epilepsy: An EEG-fMRI sequential analysis and FDG-PET study. *Epilepsia*. 2013;54(4).
 117. Schmid E, Thomschewski A, Taylor A, Zimmermann G, Kirschner M, Kobulashvili T, et al. Diagnostic accuracy of functional magnetic resonance imaging, Wada test, magnetoencephalography, and functional transcranial Doppler sonography for memory and language outcome after epilepsy surgery: A systematic review. *Epilepsia*. 2018;59(12).
 118. Massot-Tarrús A, White K, Mirsattari SM. Comparing the Wada Test and Functional MRI for the Presurgical Evaluation of Memory in Temporal Lobe Epilepsy. Vol. 19, *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2019.
 119. Kovac S, Vakharia VN, Scott C, Diehl B. Invasive epilepsy surgery evaluation. Vol. 44, *Seizure*. 2017.
 120. Mullin JP, Shriver M, Alomar S, Najm I, Bulacio J, Chauvel P, et al. Is SEEG safe? A systematic review and meta-analysis of stereo-electroencephalography-related complications. *Epilepsia*. 2016;57(3).
 121. Arya R, Mangano FT, Horn PS, Holland KD, Rose DF, Glauser TA. Adverse events related to extraoperative invasive EEG monitoring with subdural grid electrodes: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2013;54(5).
 122. Jayakar P, Gotman J, Harvey AS, Palmini A, Tassi L, Schomer D, et al. Diagnostic utility of invasive EEG for epilepsy surgery: Indications, modalities, and techniques. *Epilepsia*. 2016;57(11).
 123. Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson*. 2011;213(2).
 124. 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(3).
 125. Gross DW. Diffusion tensor imaging in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(SUPPL. 4).
 126. Ahmadi ME, Hagler DJ, McDonald CR, Tecoma ES, Iragui VJ, Dale AM, et al. Side matters: Diffusion tensor imaging tractography in left and right temporal

- lobe epilepsy. *Am J Neuroradiol.* 2009;30(9).
127. Concha L, Beaulieu C, Collins DL, Gross DW. White-matter diffusion abnormalities in temporal-lobe epilepsy with and without mesial temporal sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(3).
 128. Widjaja E, Blaser S, Miller E, Kassner A, Shannon P, Chuang SH, et al. Evaluation of subcortical white matter and deep white matter tracts in malformations of cortical development. *Epilepsia.* 2007;48(8).
 129. 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(4).
 130. Boullieret V, Valenti MP, Hirsch E, Semah F, Namer IJ. Correlation between PET and SISCOM in temporal lobe epilepsy. *J Nucl Med.* 2002;43(8).
 131. Perissinotti A, Setoain X, Aparicio J, Rubí S, Fuster BM, Donaire A, et al. Clinical role of subtraction ictal SPECT coregistered to MR imaging and 18F-FDG PET in pediatric epilepsy. *J Nucl Med.* 2014;55(7).
 132. Perissinotti A, Niñerola-Baizán A, Rubí S, Carreño M, Marti-Fuster B, Aparicio J, et al. PISCOM: a new procedure for epilepsy combining ictal SPECT and interictal PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(13).
 133. Coito A, Plomp G, Genetti M, Abela E, Wiest R, Seeck M, et al. Dynamic directed interictal connectivity in left and right temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2015;56(2).
 134. Pail M, Brázdil M, Mareček R, Mikl M. An optimized voxel-based morphometric study of gray matter changes in patients with left-sided and right-sided mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis (MTLE/HS). *Epilepsia.* 2010;51(4).
 135. Keller SS, Mackay CE, Barrick TR, Wieshmann UC, Howard MA, Roberts N. Voxel-based morphometric comparison of hippocampal and extrahippocampal abnormalities in patients with left and right hippocampal atrophy. *Neuroimage.* 2002;16(1).
 136. 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 Jun 1;67:106–21.
 137. Powell HWR, Parker GJM, Alexander DC, Symms MR, Boulby PA, Wheeler-Kingshott CAM, et al. Hemispheric asymmetries in language-related pathways: A combined functional MRI and tractography study. *Neuroimage.* 2006 Aug 1;32(1):388–99.
 138. Bernhardt BC, Bernasconi N, Kim H, Bernasconi A. Mapping thalamocortical network pathology in temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 2012;78(2).
 139. Bonilha L, Edwards JC, Kinsman SL, Morgan PS, Fridriksson J, Rorden C, et al. Extrahippocampal gray matter loss and hippocampal deafferentation in

- patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51(4).
140. Thom M. Review: Hippocampal sclerosis in epilepsy: A neuropathology review. Vol. 40, *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2014.
 141. Gerdes JS, Keller SS, Schwindt W, Evers S, Mohammadi S, Deppe M. Progression of microstructural putamen alterations in a case of symptomatic recurrent seizures using diffusion tensor imaging. *Seizure*. 2012;21(6).
 142. Sood S, Chugani HT. Functional neuroimaging in the preoperative evaluation of children with drug-resistant epilepsy. Vol. 22, *Child's Nervous System*. 2006.
 143. Muzik O, Chugani DC, Juhász C, Shen C, Chugani HT. Statistical parametric mapping: Assessment of application in children. *Neuroimage*. 2000;12(5).

Signat electrònicament
per: JAVIER APARICIO
CALVO / num:08398214
Data: 2022.03.18
09:07:50 CET
Raó: Tesi_doctoral
Lloc: Barcelona