



# Aplicación de la tomografía por emisión de positrones cerebral con diferentes radiotrazadores en la valoración prequirúrgica de pacientes con epilepsia

Sebastià Rubí Sureda

**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](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://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](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://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](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://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.

**APLICACIÓN DE LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE  
POSITRONES CEREBRAL CON DIFERENTES  
RADIOTRAZADORES EN LA VALORACIÓN  
PREQUIRÚRGICA DE PACIENTES CON EPILEPSIA**

**Memoria de Tesis Doctoral para aspirar al grado de Doctor por la**

**Universidad de Barcelona**

**UNIVERSIDAD DE BARCELONA**

**Facultad de Medicina**

Programa: "Doctorat Medicina"

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Pediatría, Radiología y Anatomía

Línea de investigación: Fisiopatología de las Enfermedades Medico-quirúrgicas

**DIRECTORES:**

Prof. Francesca Pons Pons

Dr. Xavier Setoain Perego

**AUTOR:**

Sebastià Rubí Sureda



**U****B**

Universitat de Barcelona

**Francesca Pons Pons**, Catedràtica de Radiologia i Medicina Física de la Universitat de Barcelona i **Xavier Setoain Perego**, Consultor Sènior del servei de Medicina Nuclear de l'Hospital Clínic,

#### CERTIFIQUEN

Que **Sebastià Rubí Sureda**, llicenciat en Medicina, ha realitzat sota la nostra direcció la present Tesi Doctoral titulada *“Aplicación de la Tomografía por Emisión de Positrones cerebral con diferentes radiotrazadores en la valoración prequirúrgica de pacientes con Epilepsia”*, i que aquesta reuneix les condicions necessàries per a la seva lectura i defensa pública.

Prof. Francesca Pons

Dr. Xavier Setoain

Barcelona, 15 d'octubre 2014

A las personas que sufren epilepsia.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis directores de tesis, el **Dr. Xavier Setoain** y la **Dra. Francesca Pons**. Si he desarrollado un trabajo de tesis ha sido sobre todo gracias al ánimo y a la motivación que me han transmitido desde que empecé mi residencia en Medicina Nuclear hasta el presente. Muchas gracias, Xavier i Xesca.

Agradezco especialmente al **Dr. Setoain** el haberme introducido al estudio de la Epilepsia con las técnicas de neuroimagen funcional nuclear.

Al **Dr. Javier Pavía**, de quien siempre he recibido ayuda y colaboración incondicional durante la realización de este proyecto.

A los **Dres. Pilar Paredes** y **Daniel Rodríguez**, por sus consejos en la preparación de este documento.

A mis compañeros y buenos amigos del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínic de Barcelona, con quienes me siento afortunado de haber aprendido el ejercicio de la Medicina Nuclear y de haber compartido casi siete años con ellos.

A **Bea, Oriol, Nacho, Andrés** e **Ilde**, cuya compañía e inagotable buen humor han hecho más llevaderas muchas de las horas de trabajo invertidas en este proyecto.

A los miembros de la Unidad de Epilepsia del Hospital Clínic de Barcelona, sin cuya intervención este trabajo no hubiera sido posible.

A los **Dres. Alexander Hammers, Rolf Heckemann** y **Nicolas Costes**, quienes durante mi estancia en Lyon, Francia, me dieron su apoyo desinteresado en momentos de dificultad.

Al **Dr. Josep Ramírez**, quien fue mi tutor durante la licenciatura, me orientó en la elección de la especialidad MIR, y a quien agradezco su consejo también durante estos últimos años.

Gracias a todos.



A mi familia y seres queridos, y en especial a mi madre, que siempre me han soportado y me han dado su apoyo.



# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	1
1. Epilepsia y epilepsia refractaria .....	1
2. Cirugía de la epilepsia. Valoración prequirúrgica.....	3
2.1. Pacientes sin lesión aparente por RM o no lesional. Epilepsia infantil y PET-FDG .....	10
2.2. Pacientes con lesiones extensas mal definidas o múltiples. Epilepsia asociada a esclerosis tuberosa y PET con $\alpha$ -[ <sup>11</sup> C]metil-L-triptófano .....	13
2.3. Epilepsia tumoral. Diagnóstico diferencial entre tumores epileptógenos de lento crecimiento .....	18
<b>HIPÓTESIS DE TRABAJO</b> .....	24
<b>OBJETIVOS</b> .....	24
<b>INVESTIGACIÓN Y RESULTADOS</b> .....	25
1. Utilidad de la PET-FDG en la epilepsia infantil no lesional y valor añadido del corregistro multimodal PET/RM .....	25
2. Utilidad de la PET-AMT en la detección del túbler epileptógeno en pacientes con epilepsia y esclerosis tuberosa .....	36
3. Utilidad de la PET-MET en la caracterización de tumores cerebrales epileptógenos .....	46
<b>DISCUSIÓN</b> .....	58
<b>CONCLUSIONES</b> .....	72
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	73

## **LISTADO DE ABREVIACIONES UTILIZADAS EN EL TEXTO**

<sup>11</sup> C-AMT	α-[ <sup>11</sup> C]metil-L-triptófano
<sup>11</sup> C-MET	[ <sup>11</sup> C]metil-L-metionina
<sup>18</sup> F-FDG	2-[ <sup>18</sup> F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa
5-HIAA	Ácido hidroxindolacético
5-HT	Serotonina
5-HTP	5-hidroxitriptófano
AADC	Descarboxilasa de aminoácidos aromáticos
AUC	Área bajo la curva
BOLD	Blood-Oxygenation-Level-Dependent
Bq	<i>Becquerel</i> , unidad de actividad radiactiva
DCF	Displasia cortical focal
DNET	Tumor disembrioplástico neuroepitelial
DTI	Imagen por tensor de difusión
EEG	Electroencefalograma
ET	Esclerosis tuberosa
FLAIR	Fast Low Angle Inversion Recovery
IDO	Indoleamina 2,3-dioxigenasa
ILAE	International League Against Epilepsy
LAT	Large neutral aminoacid transporter
MAO	Monoaminoxidasa
MEG	Magnetoencefalografía
OMS	Organización Mundial de la Salud
PET	Tomografía por emisión de positrones
PET-AMT	Tomografía por emisión de positrones con <sup>11</sup> C-AMT
PET-FDG	Tomografía por emisión de positrones con <sup>18</sup> F-FDG
PET-MET	Tomografía por emisión de positrones con <sup>11</sup> C-MET
RM	Resonancia magnética
RMf	Resonancia magnética funcional
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	Región de interés
SEEG	Estereoelectroencefalografía
SISCOM	Substraction Ictal SPECT Co-registered to Magnetic Resonance Imaging
SPECT	Tomografía computarizada por emisión de fotón simple
SPM	Statistical Parametric Mapping
TC	Tomografía computarizada
TCr	Tumor to contralateral homotopic ratio
TOr	Tumor to contralateral occipital ratio
TPH	Triptófano hidroxilasa
ZE	Zona epileptógena

# INTRODUCCIÓN

---

## 1. Epilepsia y epilepsia refractaria

La epilepsia es un trastorno neurológico caracterizado por crisis paroxísticas recurrentes, por patologías crónicas de carácter muy heterogéneo que afectan al sistema nervioso central. Una *crisis* es un fenómeno paroxístico producido por descargas anormales, excesivas o actividad neuronal sincrónica en el cerebro. De acuerdo con la distribución de las descargas, esta actividad anormal del sistema nervioso central se manifiesta de diferentes formas, que van desde una llamativa actividad convulsiva (crisis convulsivas) hasta fenómenos de experiencia subjetiva difíciles de advertir por un observador. Por su diversa etiología<sup>1</sup> (**Tabla 1**)<sup>2</sup> y la propia naturaleza del fenómeno crítico, las epilepsias tienen una amplia variedad de manifestaciones, nivel de gravedad y curso evolutivo.

El sistema de clasificación de las crisis epilépticas de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE por sus siglas en inglés: International League Against Epilepsy) divide las crisis en *parciales (o focales)* y *generalizadas*<sup>3-5</sup>:

- Las *crisis parciales* se originan en una red neuronal circunscrita a un área del córtex cerebral en un mismo hemisferio, y clásicamente se subdividen en *complejas* o *simples* en función de si se acompañan o no de alteración de la conciencia. En los casos en que la descarga inicialmente localizada se propaga hacia áreas más extensas y distantes del córtex, la crisis focal puede transformarse en secundariamente generalizada.
- Las *crisis generalizadas* de inicio se originan a partir de redes neuronales bilateralmente distribuidas, que favorecen una rápida propagación de la actividad eléctrica y se acompañan invariablemente de alteración de la conciencia.

Las primeras por lo general aparecen en relación con una lesión estructural encefálica localizada, aunque esta puede no llegar a detectarse en una proporción importante de pacientes. Este tipo de epilepsias *relacionadas con una localización* constituyen el 65-70% de todas las epilepsias, y más de la mitad de estos pacientes sufren crisis parciales complejas. En cambio, las crisis generalizadas son consecuencia de anomalías celulares, bioquímicas o estructurales, de distribución más amplia y en muchos casos con una base genética<sup>6</sup>. Aunque hay claras excepciones en ambos casos, su explicación más detallada trasciende el propósito de este trabajo.

**Tabla 1.** Clasificación etiológica de las epilepsias, adaptada de Loddenkemper y cols.(2005)

<b>Esclerosis hipocámpica</b>
<b>Tumor</b>
Glioma Tumor disembrioplástico neuroepitelial Ganglioglioma Otros
<b>Malformaciones del desarrollo cortical (MDC)</b>
Displasia cortical focal Hemimegalencefalia MDC con nevo epidérmico Heterotopias de sustancia gris Hamartoma hipotalámico Hipomelanosis de Ito Otros
<b>Malformaciones vasculares</b>
Angioma cavernoso Malformación arteriovenosa Síndrome de Sturge-Weber Otros
<b>Infecciones del sistema nervioso central (SNC)</b>
Meningitis Encefalitis Absceso Otros
<b>Inflamación del SNC</b>
Encefalitis de Rasmussen Vasculitis Otros
<b>Daño cerebral hipóxico-isquémico</b>
<b>Traumatismo craneoencefálico</b>
<b>Enfermedades hereditarias</b>
Causa genética presumible Esclerosis tuberosa Epilepsia progresiva mioclónica Síndrome metabólico Canalopatías Enfermedad mitocondrial Aberración cromosómica Otros
<b>Anomalía estructural cerebral de causa desconocida</b>
<b>Etiología desconocida</b>

La epilepsia es la patología grave más frecuente en la consulta de neurología, con una prevalencia de 4 a 10 personas por cada 1000 habitantes. El tratamiento tradicional tiene como base la administración continuada de fármacos antiepilépticos, los cuales son fundamentalmente sintomáticos debido a que inhiben la aparición de crisis aunque no modifican el sustrato patológico responsable de las mismas. Los fármacos utilizados tienen como finalidad el control completo de las crisis sin causar efectos secundarios, para conseguir la máxima calidad de vida para el paciente.

Sin embargo, a pesar de aplicar las máximas dosis toleradas y con la duración adecuada, este objetivo no se consigue hasta en un tercio de los pacientes, los cuales continúan padeciendo crisis con variable frecuencia y gravedad. La epilepsia refractaria a fármacos tiene un fuerte impacto psicosocial en la vida de los pacientes y ocasiona un consumo de recursos sanitarios mucho mayor que el de la epilepsia controlada<sup>7</sup>. La resección quirúrgica de la región cerebral responsable de la epilepsia puede ser el único tratamiento efectivo para disminuir

la frecuencia de crisis o incluso para erradicarlas, y es actualmente una buena alternativa terapéutica especialmente en aquellos pacientes con epilepsia refractaria *relacionada con una localización*, la mayoría de los cuales sufren crisis parciales complejas. La selección de

pacientes candidatos a cirugía requiere una localización precisa de la región cerebral causante de las crisis y una adecuada valoración de las posibles secuelas neurofuncionales derivadas de su resección<sup>8,9</sup>. El tratamiento quirúrgico acaba siendo una opción viable aproximadamente en el 15-20% de los pacientes con epilepsia refractaria<sup>10</sup>.

## **2. Cirugía de la epilepsia. Valoración prequirúrgica.**

Históricamente, la evolución del tratamiento quirúrgico de la epilepsia ha sido fuertemente dependiente de los avances técnicos, inicialmente relacionados con la instrumentación quirúrgica y el desarrollo de la anestesia a finales del siglo XIX, y más adelante con la introducción de la electroencefalografía y las técnicas modernas de neuroimagen a lo largo del siglo XX<sup>11</sup>.

La cirugía de la epilepsia se define como aquella cuyo objetivo específico es el control de las crisis epilépticas. Las intervenciones que implican la resección de una lesión epileptógena pero cuyo objetivo primario es diferente al control de las crisis (p.ej. la resección de un tumor cerebral por indicación oncológica) no se considera cirugía de la epilepsia, incluso en el caso en que el procedimiento contribuya a la mejoría de las crisis. En ocasiones esta distinción no es clara y el control de la epilepsia puede ser un factor relevante a tener en cuenta en la planificación de una cirugía por otro motivo<sup>12</sup>. Como regla general, la cirugía de la epilepsia debería considerarse como una posible opción terapéutica en cualquier paciente con crisis parciales complejas refractarias al tratamiento farmacológico si estas son discapacitantes y si la relación beneficio/riesgo de la cirugía es a priori aceptable. Una vez que estos aspectos han sido confirmados, el principal requisito para poder llevar a cabo la cirugía es una correcta localización de la región cerebral causante de las crisis o *zona epileptógena* (ZE) mediante la denominada *evaluación prequirúrgica*, la cual constituye un pilar fundamental de la cirugía de la epilepsia. En la evaluación prequirúrgica también debe comprobarse que la ZE se halla fuera de las zonas corticales elocuentes (fundamentalmente áreas motora y sensitiva primaria, áreas del lenguaje y memoria) de modo que su resección no conlleve déficit neurológicos inaceptables. La ZE es de hecho un concepto puramente teórico y se define como la región del córtex cerebral que es indispensable en la generación de las crisis epilépticas y tras cuya resección o desconexión quirúrgica el paciente queda libre de crisis. No obstante, no existe ninguna prueba diagnóstica que permita determinar de forma directa la extensión exacta de la ZE. Con el objetivo de establecer una hipótesis firme sobre la localización de esta región cortical, es necesario combinar la información acerca de la localización de otras áreas corticales relacionadas con la generación de las crisis epilépticas. Estas regiones son la zona

*sintomatogénica*, la *zona irritativa*, la *zona de inicio ictal*, la *lesión epileptógena* y la *zona de déficit funcional* (**Tabla 2**), y su relación con la ZE propiamente dicha es compleja<sup>13</sup>. Aunque ninguna de ellas se corresponde exactamente con la ZE, tienen la ventaja de poder determinarse mediante diferentes pruebas complementarias durante la *evaluación prequirúrgica*, como veremos a continuación. Cuando la localización de las diferentes zonas corticales mencionadas muestra un elevado grado de concordancia, existe una elevada probabilidad de que la cirugía de epilepsia de lugar a la libertad de crisis<sup>12</sup>.

**Tabla 2.** Descripción de las zonas corticales involucradas en la crisis epiléptica.

EEG: electroencefalograma. MEG: magnetoencefalografía. RM: resonancia magnética. RMf: RM funcional. TC: tomografía computarizada. PET: tomografía por emisión de positrones. SPECT: tomografía por emisión de fotón simple

Zona	Cortex que:...	Método de detección
<b><i>Irritativa</i></b>	genera la descarga epileptiforme interictal	EEG superficie EEG invasivo MEG RMf-EEG interictal
<b><i>De inicio ictal</i></b>	inicia la crisis clínica	EEG superficie EEG invasivo SPECT ictal MEG RMf-EEG ictal
<b><i>Sintomatogénica</i></b>	es responsable de los signos y síntomas clínicos	Vídeo-EEG
<b><i>Lesional o lesión epileptógena</i></b>	Lesión estructural con capacidad de generar crisis epilépticas	RM (TC)
<b><i>De déficit funcional</i></b>	no es funcionalmente normal durante el periodo interictal	Exploración neurológica Tests neuropsicológicos PET interictal SPECT interictal

En general, la *evaluación prequirúrgica* incluirá como mínimo las siguientes exploraciones<sup>12,14-16</sup>:

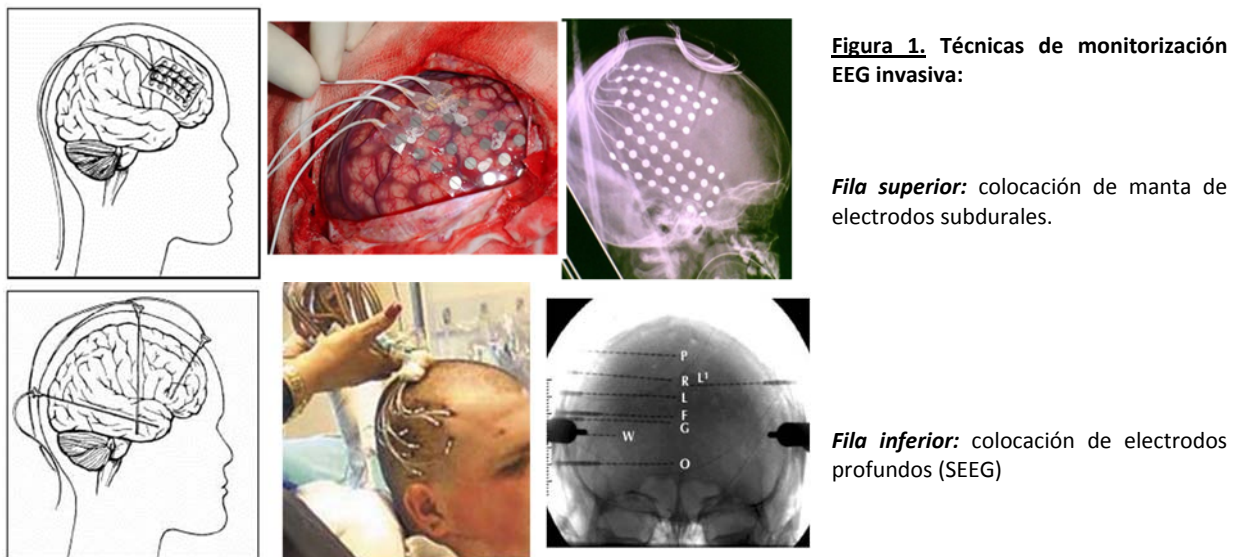
- Anamnesis detallada y exploración neurológica: Es el punto obvio de partida y es imprescindible para corregir posibles errores diagnósticos previos y para confirmar la refractariedad de la epilepsia al tratamiento farmacológico. Debe profundizar en los antecedentes familiares y personales del paciente, así como investigar sobre el tipo de crisis y sus desencadenantes, todo lo cual permitirá guiar los estudios complementarios a solicitar.
- Resonancia magnética (RM) anatómica de alta resolución siguiendo un protocolo estándar para epilepsia que incluya secuencias anatómicas 3D T1 y varias secuencias en T2 como la FLAIR (*Fast Low Angle Inversion Recovery*) y gradiente ECO para la detección de cambios de señal tisular, con la finalidad de identificar anomalías

estructurales responsables de las crisis epilépticas (concepto de *lesión epileptógena*). Las lesiones que con más frecuencia, en orden decreciente, se encuentran asociadas a la epilepsia focal resistente al tratamiento farmacológico son la esclerosis del hipocampo, las malformaciones del desarrollo cortical, los tumores gliales de bajo grado, los tumores de estirpe glioneuronal, la encefalomalacia postraumática y las malformaciones vasculares. Con los equipos más avanzados de 3 Tesla se pueden detectar lesiones sutiles no evidenciadas con los equipos convencionales (habitualmente de 1.5 Tesla), especialmente malformaciones del desarrollo cortical de pequeño tamaño como las displasias corticales focales. La detección de una lesión relacionada con la ZE se correlaciona con un mejor resultado post-quirúrgico<sup>17-19</sup>, por lo que en ocasiones es recomendable repetir el estudio con RM de 3 Tesla si anteriormente una RM convencional fue “no lesional” o bien reinterpretar el estudio RM inicial de forma dirigida a partir de otros hallazgos procedentes del resto de pruebas complementarias (por ejemplo, datos localizadores electroencefalográficos o de neuroimagen funcional como la tomografía por emisión de positrones o PET).

- La monitorización video-electroencefalográfica (video-EEG) consiste en el registro simultáneo y prolongado (de varios días a una semana aproximadamente, en régimen de ingreso hospitalario) de la semiología de las crisis y el electroencefalograma (EEG), lo cual permite delimitar con mayor o menor precisión la zona donde se inicia la actividad eléctrica crítica (*zona de inicio ictal*), así como las áreas corticales responsables de la sintomatología ictal (*zona sintomatogénica*). Asimismo también posibilita, en los periodos en que el paciente no tiene crisis, la detección del área cortical generadora de las llamadas descargas epileptiformes interictales o *zona irritativa*. La *zona irritativa* suele ser más extensa que la zona de inicio ictal y su delimitación puede tener un impacto en la planificación de la extensión de la resección quirúrgica. Los electrodos utilizados para la monitorización EEG suelen ser electrodos de superficie colocados sobre el cuero cabelludo del paciente según montajes estándar o ampliados. Sin embargo, cuando este registro no invasivo es insuficientemente localizador y/o insuficientemente concordante con el resto de exploraciones complementarias, o bien cuando la resección de la ZE implica un alto riesgo de dañar áreas corticales elocuentes, puede ser necesario un estudio con electrodos invasivos. Los electrodos invasivos subdurales consisten generalmente en mantas cuadradas o rectangulares con múltiples contactos (de 8 a 64) que se implantan sobre un área limitada de la superficie cerebral a través de una craneotomía (**Figura 1**). Aunque permiten cubrir regiones cerebrales amplias, los electrodos

subdurales presentan limitaciones en la detección de focos epileptógenos profundos, los cuales pueden estudiarse mejor mediante los llamados electrodos de profundidad o estereoelectroencefalografía (SEEG)<sup>20</sup>. Los electrodos profundos se implantan en el espesor cerebral mediante orificios de trépano y ofrecen la ventaja de poder estudiar zonas distantes entre sí y en ambos hemisferios, dependiendo del número de electrodos implantados (**Figura 1**). El empleo de un tipo u otro de electrodos invasivos vendrá determinado por el tipo de cirugía planteada y también por la experiencia o preferencia de cada Unidad de Epilepsia, las cuales pueden variar según las diferentes escuelas en diversos países.

- Estudio neuropsicológico: Permite una evaluación basal de los diversos dominios cognitivos del paciente, especialmente la memoria, el lenguaje y las funciones visuoperceptivas y ejecutivas, cuya afectación selectiva delimita la llamada zona *de déficit funcional* la cual puede tener cierta relación con la ZE y por tanto ayudar a su localización. No obstante, hoy en día la utilidad fundamental de la evaluación neuropsicológica es la de estimar el riesgo de secuelas cognitivas post-quirúrgicas, las más graves relacionadas con la memoria y el lenguaje, y por tanto puede tener un papel decisivo en la decisión final de realizar o no la cirugía. Para este propósito existen también herramientas complementarias que pueden aumentar la precisión en la lateralización o localización de funciones como la memoria y el lenguaje, como son la RM funcional (RMf) y el test de Wada con amobarbital sódico intracarotídeo.





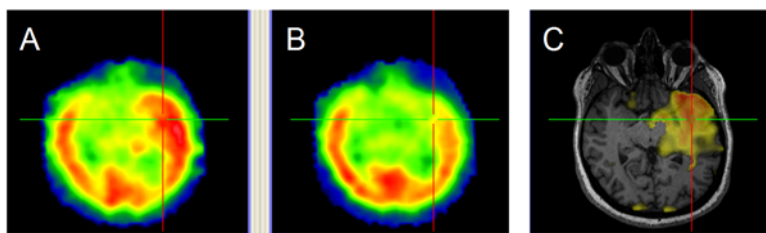
Un hecho fundamental en la evaluación prequirúrgica es que cuanto mayor es el grado de concordancia entre los resultados de las distintas modalidades diagnósticas, o lo que es lo mismo, cuanto mayor superposición espacial presenten las distintas zonas corticales estudiadas por las diferentes técnicas (zonas sintomatogénica, irritativa, de inicio ictal, de déficit funcional y lesión epileptógena), mayor es la probabilidad de que la resección quirúrgica sea efectiva. En cambio cuando dichos resultados son discordantes, con escasa intersección espacial de las distintas zonas delimitadas, es menos probable que el paciente quede libre de crisis tras la cirugía. Los síndromes epilépticos con una lesión estructural bien definida por RM concordante con el resto de hallazgos electroclínicos se consideran remediables quirúrgicamente. La epilepsia del lóbulo temporal medial que tiene como sustrato histológico la esclerosis del hipocampo es la más frecuente de las epilepsias focales refractarias a fármacos, y es el paradigma de síndrome remediable quirúrgicamente con una elevada posibilidad de éxito<sup>21</sup>. La epilepsia extratemporal, entendiendo como tal la relacionada con una localización neocortical en los lóbulos frontal, parietal, occipital o temporal lateral, es globalmente menos frecuente y sus resultados quirúrgicos son menos favorables<sup>22</sup>. En nuestra casuística, se obtuvo libertad de crisis en un 50% de los pacientes operados frente al 80% en epilepsia temporal. Ello es en parte debido al diferente espectro etiológico de la epilepsia extratemporal, donde las malformaciones del desarrollo cortical, seguidas en frecuencia por los tumores y las lesiones vasculares, son el sustrato histológico más habitual. Cuando son detectadas por RM, estas malformaciones del desarrollo cortical, tanto si son extensas como si son focales, suelen mostrar límites mal definidos y pueden presentar cambios anatómicos sutiles por debajo de la resolución de la neuroimagen, todo lo cual dificulta la planificación de los límites de la lesionectomía y hace que sean necesarias resecciones más amplias para obtener un buen resultado post-quirúrgico<sup>23,24</sup>.

Aparte de estos síndromes remediables quirúrgicamente con lesiones únicas temporales o extratemporales, existen otros síndromes que tras realizar la evaluación prequirúrgica pueden ser también susceptibles de un tratamiento resectivo. Esencialmente se trata de epilepsias neocorticales sin una lesión única circunscrita, que pueden agruparse en dos principales supuestos: El de pacientes con RM normal (no lesional) y el de lesiones extensas mal definidas o múltiples<sup>14</sup>. El pronóstico de estos pacientes es peor que en aquellos con lesión única, tanto en epilepsia temporal como extratemporal, y en su evaluación prequirúrgica se ha de recurrir al uso de técnicas de neuroimagen funcional que en muchos casos servirán de guía para la colocación de electrodos invasivos que finalmente permitan la extirpación completa de la ZE sin producir déficit neurológicos graves. Es por tanto en estos supuestos sin lesión única

circunscrita donde las técnicas funcionales de medicina nuclear, la tomografía computarizada por emisión de fotón simple (SPECT, Single-Photon Emission Computed Tomography) y la PET (Positron Emission Tomography), tienen su papel más relevante<sup>25-28</sup>. Estas exploraciones complementarias también estarían indicadas en caso de existir discordancias entre una lesión única señalada por RM y la información topográfica proporcionada por los datos electroclínicos.

La SPECT de perfusión cerebral es una exploración funcional que consiste en la adquisición de múltiples imágenes planares alrededor de la cabeza del paciente, cuya reconstrucción permite obtener imágenes tomográficas cerebrales. Se emplean trazadores con capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y fijarse dentro de la célula cerebral. Estos trazadores pueden ser el hexametilpropilenoaminooxima (HMPAO) o el dímero de etilcisteína (ECD). Estas sustancias se marcan con un isótopo radiactivo, que en ambos casos es el <sup>99m</sup>Tc (isótopo metaestable del elemento Tecnecio), para poder detectarse en los equipos convencionales de medicina nuclear o gammacámaras<sup>29</sup>. Tras su inyección intravenosa la distribución de estos radiofármacos es proporcional al flujo sanguíneo intracerebral. Numerosas enfermedades neurológicas y psiquiátricas como la epilepsia, las demencias o la enfermedad cerebrovascular pueden provocar cambios más o menos específicos del flujo sanguíneo cerebral regional, que pueden ser detectados mediante SPECT. En epilepsia la SPECT cerebral se utiliza fundamentalmente para determinar los cambios de la perfusión asociados a la actividad eléctrica durante una crisis epiléptica, ya que la perfusión cerebral regional es dependiente del estado eléctrico del córtex cerebral en un momento determinado. Esta modalidad de SPECT, también llamada SPECT ictal, consiste en inyectar el radiofármaco tan precozmente como sea posible tras el inicio de la crisis epiléptica<sup>30</sup>. Dado que durante la crisis el flujo sanguíneo en la *zona de inicio ictal* puede aumentar hasta en un 300%, dicha zona aparecerá como un área de intensa hiperperfusión en la imagen SPECT, la cual puede adquirirse de forma diferida hasta 2 horas después de la crisis una vez que esta se ha solucionado. La metodología de la SPECT ictales compleja y requiere una monitorización prolongada mediante vídeo-EEG, a veces durante días de ingreso hospitalario, para poder detectar con rapidez y fiabilidad en qué momento se produce una crisis epiléptica. Si la inyección del radiofármaco se efectúa tardíamente respecto al inicio electroclínico de la crisis, es probable que el área de hiperperfusión observada no traduzca la zona de inicio ictal sino más bien un patrón de propagación de la actividad eléctrica, cuyo valor localizador es claramente subóptimo<sup>31</sup>. Este hecho se produce con más frecuencia en crisis de origen extratemporal, que característicamente son más breves y de propagación más rápida que las de origen temporomesial. Las imágenes de SPECT ictal pueden

combinarse con imágenes SPECT en situación basal o interictal, ambas adquiridas en días diferentes, y con la RM estructural del mismo paciente, dando lugar a estudios SISCOM (Substraction Ictal SPECT Co-registered to Magnetic Resonance Imaging). La metodología SISCOM combina la información morfológica de la RM y la funcional del SPECT, ya que se obtiene de la fusión de la imagen diferencia entre la SPECT ictal y la SPECT interictal sobre la RM del propio paciente, todo lo cual mejora la precisión en la detección de la zona de inicio ictal además de dar una precisa localización anatómica de la misma<sup>32-34</sup> (**Figura 2**). La SPECT ictal / SISCOM ha mostrado una sensibilidad del 73-97% en la detección de áreas de hiperperfusión relacionadas con la ZE en epilepsia temporal y del 66% en epilepsia extratemporal<sup>27,35,36</sup>.

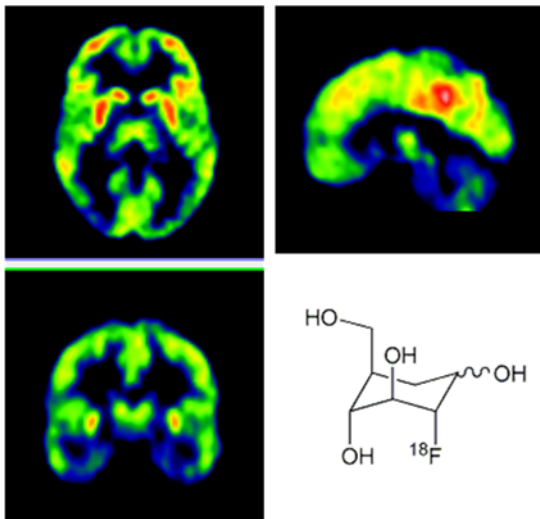


**Figura 2.**

(A) SPECT ictal con hiperperfusión temporal izquierda; (B) SPECT interictal; (C) Imagen SISCOM

La PET es una exploración de neuroimagen funcional que se realiza con equipos de adquisición de mayor resolución espacial que las gammacámaras convencionales. Existen múltiples radiotrazadores para estudios PET en epilepsia que permiten el estudio de diferentes aspectos de la función cerebral como el flujo sanguíneo, el metabolismo glucídico, la síntesis proteica y sistemas de neurotransmisión<sup>37</sup>. Los estudios PET ofrecen además la posibilidad de cuantificar estos procesos de una forma más precisa que mediante exploraciones SPECT con equipos convencionales. Las técnicas actuales de procesado de imagen posibilitan también el corregistro multimodal de los estudios PET con la RM del propio paciente, obteniendo de este modo imágenes de fusión PET/RM que permiten una valoración morfofuncional cerebral simultánea<sup>38</sup>. Sin embargo, el perfil farmacocinético de la mayoría de trazadores PET utilizados en epilepsia no permite realizar estudios ictales. En general se trata de exploraciones efectuadas en fase interictal las cuales, a diferencia del SPECT de perfusión, no pretenden mostrar la *zona de inicio ictal* sino más bien una *zona de déficit y/o alteración funcional* neuronal relacionada con la ZE<sup>39</sup>. El radiofármaco más ampliamente utilizado hasta el momento actual ha sido la 2-desoxi-D-glucosa marcada con el isótopo emisor de positrones del elemento flúor <sup>18</sup>F (2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa o <sup>18</sup>F-FDG, ver **Figura 3**), la cual es un análogo de la glucosa cuya captación es proporcional a la tasa metabólica regional de consumo glucídico relacionada con la actividad sináptica y neuronal en el tejido cerebral. Los estudios PET interictales con <sup>18</sup>F-FDG (PET-FDG) se llevan a cabo mediante la inyección endovenosa de

la  $^{18}\text{F}$ -FDG, tras la cual se deja transcurrir un periodo de incorporación cerebral del radiofármaco de unos 30-45 min y seguidamente se adquieren las imágenes en el tomógrafo PET<sup>40</sup>. A partir de los cortes tomográficos reconstruidos se detectan áreas de hipocaptación regional que representan la *zona de déficit funcional* metabólico resultante de los mecanismos asociados a la presencia de tejido epileptógeno, como son la pérdida neuronal, la reducción en la actividad sináptica, fenómenos de diáquisis o desaferenciación. Recientemente también se ha descrito la presencia de alteraciones bioquímicas en la cadena respiratoria mitocondrial en relación con la zona de hipometabolismo señalada por la PET-FDG<sup>41</sup>. La intensidad y extensión de este hipometabolismo cortical puede estar relacionada con la gravedad, frecuencia y tiempo de evolución de las crisis epilépticas<sup>42</sup>. La PET-FDG ha mostrado una sensibilidad para la detección de regiones hipometabólicas relacionadas la ZE del 70-85% en epilepsia temporal y del 30-60% en epilepsia extratemporal<sup>43-46</sup>.



**Figura 3.** Cortes tomográficos en los planos axial, sagital y coronal de un estudio PET-FDG donde se observa la distribución fisiológica del radiofármaco.

Estructura química de la 2- $^{18}\text{F}$ fluoro-2-desoxi-D-glucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG), abajo a la derecha.

### 2.1. Pacientes sin lesión aparente por RM o no lesional. Epilepsia infantil y PET-FDG

Los casos con RM normal son los más complejos desde el punto de vista quirúrgico, por asociarse a peores resultados y presentar los mayores problemas de localización de la ZE, y constituyen actualmente el reto fundamental que hay que superar en cirugía de la epilepsia<sup>47</sup>. La no detección de una lesión por RM acontece en el 20-30% de los candidatos quirúrgicos que son valorados en una Unidad de Epilepsia. Este porcentaje se eleva hasta aproximadamente el 50% en la población en edad pediátrica, debido a las particularidades en la fisiología cerebral y en la etiología de la epilepsia refractaria en este subgrupo de pacientes<sup>48</sup>. En lactantes y en niños la proporción de epilepsias de origen neocortical (o extratemporal) es mayor que en adolescentes y adultos, y etiologías como las malformaciones del desarrollo cortical y los tumores de bajo grado adquieren una especial relevancia<sup>49,50</sup>. En particular, las malformaciones del desarrollo cortical focales o displasias corticales focales (DCF) son una

causa importante de epilepsia no lesional<sup>51</sup>. Sus características morfológicas típicas en la neuroimagen por RM son una pérdida de definición entre sustancia blanca y sustancia gris, un engrosamiento localizado del córtex cerebral y un aumento variable de señal en T2/FLAIR, aunque pueden ser muy sutiles y pasar desapercibidas o incluso estar ausentes, especialmente en aquellos casos con DCF de tipo I (**Tabla 3**) en la clasificación de la ILAE<sup>52-54</sup>(el 37% de las DCF tipo I son no lesionales por RM frente a un 15% de las de tipo II)<sup>55</sup>. Hasta el segundo año de vida, la inmadurez fisiológica de la mielinización axonal conduce a una menor diferenciación entre sustancia gris y blanca que dificulta aún más la detección de estas pequeñas displasias por RM. La evaluación prequirúrgica de los pacientes pediátricos plantea por lo tanto importantes dificultades<sup>56</sup>, no solo en la detección de la lesión epileptógena por neuroimagen, sino también debido a la mayor complejidad que conlleva la implantación de electrodos invasivos respecto a los pacientes adultos. Dadas estas limitaciones, se hacen necesarias nuevas técnicas complementarias de neuroimagen capaces de ayudar a la delineación de la ZE. En este contexto se están evaluando actualmente nuevas secuencias de RM anatómica, alteraciones de la señal BOLD (*Blood-Oxygenation-Level-Dependent*) por RMf combinada con el EEG (RMf-EEG)<sup>57</sup>, secuencias de tensor de difusión (DTI) y técnicas basadas en magnetoencefalografía (MEG), entre otros métodos<sup>58,59</sup>. Las exploraciones de neuroimagen nuclear funcional arriba descritas han demostrado desempeñar un importante papel en el estudio de la epilepsia no lesional y siguen siendo objeto de una continua evaluación por parte de diferentes grupos de investigación en este campo. A diferencia de la epilepsia no lesional en adultos, donde la principal utilidad de la SPECT o la PET radica en guiar la ulterior implantación de electrodos invasivos, en la epilepsia infantil pueden constituir en ocasiones las únicas técnicas capaces de señalar y delimitar la región cortical a reseca en la intervención quirúrgica.

Los estudios de SPECT ictal / SISCOM han demostrado ser una herramienta útil en la detección de zonas de hiperperfusión concordantes con la ZE en pacientes con malformaciones del desarrollo cortical, con o sin lesión por RM, y ha mostrado tasas de detección de hasta un 77% en subgrupos de pacientes no lesionales<sup>60</sup>. Su positividad en el lugar de la resección se ha asociado a un mejor pronóstico tras la cirugía en epilepsia no lesional<sup>33,35,46</sup>. Sin embargo, existen varios factores que limitan, aunque no imposibilitan, la aplicabilidad de estos estudios ictales a pacientes pediátricos. La detección precoz de la sintomatología crítica durante la monitorización vídeo-EEG se halla dificultada por la edad y por el posible retraso mental que muestran estos enfermos, lo cual deriva en inyecciones más tardías del trazador que merman la capacidad localizadora del SPECT, el cual mayoritariamente reflejará la propagación de la

actividad eléctrica o cambios post-ictales en lugar de la *zona de inicio ictal*<sup>61,62</sup>. La brevedad y la rápida propagación de las crisis, las cuales están asociadas a la mayor proporción de epilepsias de origen extratemporal en estas edades, constituyen un problema adicional. Por último, la necesidad de mantener al paciente inmóvil durante la adquisición de las imágenes en la gammacámara requiere especialmente en niños de corta edad administrar sedación con fármacos como midazolam o propofol, en colaboración con el Servicio de Anestesiología. Dado que para los estudios de SPECT ictal / SISCOM son necesarias dos adquisiciones en días separados para las fases ictal e interictal, ello implica también tener que aplicar sedación en dos ocasiones, con las dificultades logísticas y potenciales riesgos que ello conlleva.

**Tabla 3.** Clasificación de las DCF según el consenso de la ILAE (2011)

<b>DCF tipo I (aislada)</b>	<i>DCF Ia:</i> laminación cortical radial anormal	<i>DCF Ib:</i> laminación cortical tangencial anormal		<i>DCF Ic:</i> laminación cortical tangencial y radial anormales
<b>DCF tipo II (aislada)</b>	<i>DCF IIa:</i> con neuronas dismórficas		<i>DCF IIb:</i> con neuronas dismórficas y células balonadas	
<b>DCF tipo III (asociada con una lesión principal)</b>	<i>DCF IIIa:</i> anomalías de la laminación cortical en el lóbulo temporal asociadas con EH	<i>DCF IIIb:</i> anomalías de la laminación cortical adyacentes a un tumor glial o glioneuronal	<i>DCF IIIc:</i> anomalías de la laminación cortical adyacentes a una malformación vascular	<i>DCF IIId:</i> anomalías de la laminación cortical adyacentes a otra lesión adquirida

La PET-FDG es una técnica sensible en la detección de displasias corticales, siendo capaz de mostrar un área de hipometabolismo focal sobre dichas lesiones en un 60-92% de las ocasiones<sup>63</sup>. En casos con DCF no lesionales por RM, la PET-FDG ha mostrado tasas de detección del 64%<sup>54</sup> y en una serie más reciente hasta de un 84%<sup>64</sup>. Dado que los estudios PET-FDG se realizan en fase interictal, ofrecen potenciales ventajas frente a la SPECT ictal / SISCOM en el estudio de pacientes pediátricos. En general un estudio se considera interictal si han transcurrido como mínimo 12-24 h desde la última crisis, ya que crisis acontecidas poco antes de la inyección de la <sup>18</sup>F-FDG pueden dar lugar a regiones de hipometabolismo post-ictal focal o generalizado que pueden no guardar relación con la ZE. La constatación de la ausencia de crisis durante la realización de una PET-FDG puede no ser una cuestión trivial, especialmente en niños pequeños donde con frecuencia la sintomatología clínica ictal no es fácilmente reconocible, o incluso debido a la ocurrencia de crisis exclusivamente eléctricas (también

llamadas subclínicas) imposibles de detectar clínicamente. Una elevada frecuencia de crisis y/o la presencia de una actividad epileptiforme intercrítica muy frecuente son también elementos más habituales en la epilepsia infantil que en la edad adulta y que pueden dificultar la adquisición de estudios PET verdaderamente interictales. Por todo ello, en los casos donde concurren los factores mencionados, es recomendable una monitorización EEG simultánea durante el período de 30 a 45 min de captación cerebral de la  $^{18}\text{F}$ -FDG tras su inyección, y previamente a la adquisición de las imágenes en el tomógrafo PET<sup>65</sup>. Dicha monitorización requiere de la colocación inicial de electrodos craneales de superficie y se realiza mediante un equipo EEG portátil en el mismo Servicio de Medicina Nuclear. Dado que las técnicas de medicina nuclear adolecen de una relativamente baja resolución anatómica, se han desarrollado técnicas de corregistro multimodal de imágenes que permiten la fusión de la PET con la RM del mismo paciente y posibilitan su interpretación conjunta en el ámbito asistencial. Los estudios de fusión PET/RM ofrecen una localización y delimitación anatómica más precisa de las áreas hipometabólicas detectadas por la PET-FDG y se ha propuesto que pueden mejorar la sensibilidad en la detección de la ZE respecto a cada técnica por separado<sup>66</sup>. Este hecho tendría una especial relevancia en los casos de epilepsia no lesional, donde la fusión de imágenes permitiría una reinterpretación dirigida de la RM sobre las áreas corticales que hubieran mostrado hipometabolismo por PET, detectando a posteriori anomalías anatómicas muy sutiles que hubieran pasado desapercibidas en una primera interpretación aislada de la RM. La confirmación de esta última hipótesis, que constituye un objetivo secundario del presente proyecto de Tesis, implicaría la “conversión” de casos no lesionales a lesionales, con la consiguiente posible mejoría en el pronóstico post-quirúrgico de estos pacientes.

## **2.2. Pacientes con lesiones extensas mal definidas o múltiples. Epilepsia asociada a esclerosis tuberosa y PET con $\alpha$ -[ $^{11}\text{C}$ ]metil-L-triptófano**

Las epilepsias refractarias agrupadas en el supuesto de lesiones extensas mal definidas o múltiples suelen ser secundarias a un daño estructural extenso de causa traumática, isquémica o postquirúrgica, por displasias corticales extensas o en el contexto de síndromes encefalíticos (encefalitis de Rasmussen) o síndromes neurocutáneos (síndrome de Sturge-Weber, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis tipo I)<sup>14</sup>. Son pacientes cuya evaluación prequirúrgica es especialmente compleja y se ha de valorar muy cuidadosamente la relación beneficio / riesgo. La estrategia quirúrgica implica llevar a cabo resecciones corticales extensas, que incluyan gran parte de la lesión y áreas adyacentes epileptógenas (resecciones lobares amplias o multilobares). Las técnicas de neuroimagen funcional pueden desempeñar un papel en la delimitación de la zona realmente epileptógena o zona “culpable” en el seno de una lesión

estructural extensa o de múltiples lesiones, lo cual puede guiar la colocación de electrodos intracraneales previamente a la cirugía y conseguir resecciones eficaces más limitadas y con menos secuelas neuroquirúrgicas preservando al máximo las áreas elocuentes corticales. La SPECT ictal / SISCOM ha demostrado utilidad en estos casos ya que es capaz de mostrar zonas de inicio ictal en un área limitada. La PET-FDG interictal no tiene ningún valor añadido en estos casos, ya que el hipometabolismo regional no es específico de epilepsia y una lesión estructural extensa va a dar lugar en general a imágenes hipoactivas igualmente extensas. Otros trazadores PET diferentes de la  $^{18}\text{F}$ -FDG han mostrado sin embargo mayor especificidad para el tejido epileptógeno, como veremos más adelante en este apartado.

La epilepsia asociada a la esclerosis tuberosa (ET) constituye un paradigma de síndrome lesional multifocal potencialmente remediable quirúrgicamente. La ET o enfermedad de Bourneville es un trastorno genético multisistémico incluido dentro de los síndromes neurocutáneos, causado por mutaciones en uno de los dos genes siguientes: TSC1 en el cromosoma 9q34 y TSC2 en el cromosoma 16p13, que codifican las proteínas hamartina y tuberina respectivamente, ambas implicadas en procesos de diferenciación y proliferación celular. Es una enfermedad hereditaria según un patrón autosómico dominante, aunque hasta en dos tercios de los casos se produce debido a mutaciones esporádicas. Su prevalencia se estima en 1 de 10000 aproximadamente, y aunque tiene una elevada penetrancia su presentación y gravedad clínicas son muy variables. Mayoritariamente la ET es detectada en la infancia, pero no son raros los casos de debut clínico ya en la edad adulta. La enfermedad se caracteriza por la formación potencial de hamartomas en prácticamente cualquier órgano, incluyendo el cerebro, los ojos, el corazón, los pulmones, el hígado, los riñones y la piel<sup>67</sup>. De acuerdo con algunas series de casos<sup>68</sup>, más del 90% de pacientes presentan lesiones cutáneas, el 90% aproximadamente presentan síntomas derivados de patología cerebral, el 70-90% tienen anomalías renales y alrededor del 50% presentan hamartomas retinianos. El diagnóstico de esta entidad es fundamentalmente clínico y se basa en el cumplimiento de unos criterios mayores y menores<sup>67</sup>. Los test genéticos para los loci cromosómicos de los genes TSC1 y TSC2 se consideran pruebas complementarias confirmatorias aunque no imprescindibles.

Los síntomas asociados a alteraciones del sistema nervioso central son la causa principal de morbimortalidad en estos pacientes, y son debidos a cuatro tipos de lesiones características: túbers corticales, lesiones de sustancia blanca, nódulos subependimarios, astrocitomas subependimarios de células gigantes<sup>69,70</sup>. El 90% de los pacientes con ET muestran al menos una de estas lesiones, no siendo infrecuentes los casos con múltiples lesiones. Histológicamente, cada tipo de lesión está compuesta de agrupaciones de células gigantes con



grados variables de diferenciación astrocítica y neuronal, con presencia de formas celulares transicionales entre ambos tipos de diferenciación. La RM es la técnica de neuroimagen de elección para valorar la presencia y extensión de estas lesiones, aunque la TC también tiene un papel en las lesiones con calcificación asociada<sup>71</sup>. Los túbers corticales pueden observarse en el córtex de cualquier lóbulo cerebral, aunque son especialmente frecuentes en las regiones frontales. Son hiperintensos en las secuencias ponderadas en T2 y en la secuencia FLAIR e hipointensos en T1, aunque en pacientes hasta el primer año de vida los patrones de señal pueden estar invertidos por la mielinización incompleta fisiológica de la sustancia blanca. Los túbers corticales se consideran lesiones análogas a las DCF con células balonadas o de tipo II, con las cuales comparten las mismas características morfológicas y una fisiopatología común por alteración de la migración neuronal. En ambos casos se trata de lesiones potencialmente epileptógenas. Los nódulos subependimarios suelen situarse alrededor de la cabeza del caudado o del surco caudado-talámico y se visualizan mejor por TC que por RM debido a que muestran calcificaciones. Las lesiones de sustancia blanca son con frecuencia de aspecto lineal y corresponden a anomalías de la migración y/o a una mielinización anormal. Los astrocitomas subependimarios son tumores de lento crecimiento, casi siempre benignos, y típicamente localizados cerca de los forámenes de Monro, a los cuales pueden obstruir de forma intermitente o crónica causando hipertensión intracraneal.

La epilepsia es la manifestación clínica más prevalente y grave de los pacientes con ET, acontece en más del 70-80% de los pacientes y en la mayoría de casos se presenta en edades tempranas de la infancia. Los túbers corticales son las lesiones cerebrales con capacidad generadora de crisis epilépticas en estos pacientes. Su número, tamaño, localización y morfología influirá en la gravedad de las crisis epilépticas y en la presencia de un mayor o menor grado de deterioro cognitivo asociado<sup>72</sup>. Los espasmos infantiles, un síndrome epiléptico especialmente grave de los primeros años de vida, son una forma de presentación frecuente en la ET, aunque virtualmente cualquier tipo de crisis es posible (crisis parciales simples, parciales complejas, tónico-clónicas generalizadas) dependiendo de la localización cortical del túber o túbers responsables de la generación de las mismas. En los pocos pacientes con ET que desarrollan epilepsia tardíamente, en la adolescencia o en la edad adulta, las crisis parciales son la forma mayoritaria de presentación clínica. En conjunto, un 50-65% de los pacientes con ET presentan un retraso mental de leve a moderado. La ET se asocia también a autismo y a otros trastornos neuropsiquiátricos<sup>73</sup>.

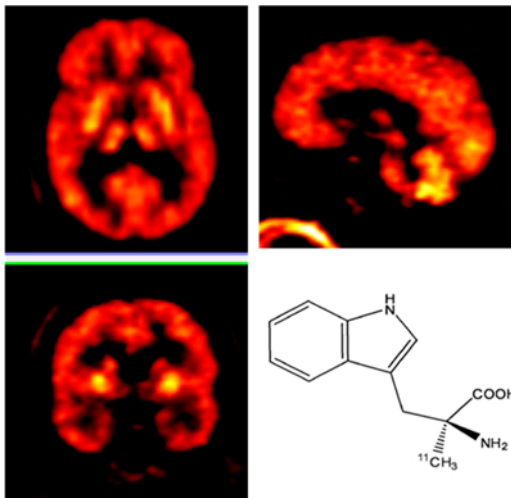
El tratamiento de primera línea de la epilepsia asociada a la ET son los fármacos antiepilépticos, aunque una proporción elevada de casos (2/3 del total aproximadamente) son

refractarios a tratamiento farmacológico<sup>74</sup>. Estos pacientes con epilepsia refractaria suelen presentar múltiples túbers y un patrón complejo de origen y propagación cerebral de las crisis. Con los avances en las técnicas electroencefalográficas y de neuroimagen, la detección de la ZE cerebral en estos pacientes ha mejorado considerablemente su exactitud, y se ha visto que en la mayoría de casos la ZE coincide con la localización de uno o dos túbers en el córtex cerebral<sup>75</sup>. Tras la exéresis quirúrgica de estas lesiones epieptogénicas se han reportado buenos resultados en varios estudios, tanto en una mejoría del control de las crisis como de la función cognitiva y la calidad de vida<sup>76-78</sup>.

Para un buen resultado de la cirugía es imprescindible una correcta y precisa localización prequirúrgica del túber responsable, y para ello, junto con el EEG de superficie y sus diversas variantes, es obligada la concurrencia de técnicas de neuroimagen. Se ha explicado anteriormente que la neuroimagen anatómica mediante RM y TC identifica y localiza con gran resolución espacial los túbers corticales<sup>69</sup>. Sin embargo, estas técnicas estructurales no permiten discriminar si un túber es o no responsable de las crisis. La neuroimagen funcional nuclear mediante PET-FDG en situación interictal muestra una disminución del metabolismo cerebral de glucosa en los túbers, sin poder diferenciar tampoco entre lesiones epileptogénicas y no epileptogénicas<sup>79</sup>. Entre las técnicas de neuroimagen que han demostrado utilidad, en mayor o menor grado, en la detección del túber responsable se hallan la RM con secuencias de DTI<sup>80</sup>, la RMf<sup>81</sup>, la MEG<sup>82,83</sup> y técnicas de medicina nuclear. Entre estas últimas están la SPECT ictal / SISCOM<sup>84</sup>, y la PET en situación interictal con el radiotrazador  $\alpha$ -[<sup>11</sup>C]metil-L-triptófano (<sup>11</sup>C-AMT).

El AMT es un análogo del aminoácido esencial triptófano que puede marcarse con <sup>11</sup>C (**Figura 4**), un isótopo emisor de positrones del elemento carbono de semivida física muy corta (20 min), y que ha demostrado ser un buen radiotrazador de la síntesis cerebral de serotonina<sup>85,86</sup>. La síntesis de serotonina en el cerebro tiene lugar en el interior de las neuronas, especialmente en los terminales sinápticos serotoninérgicos, a partir del triptófano, el cual se incorpora al torrente sanguíneo a partir de la dieta y penetra la barrera hematoencefálica a través del transportador de membrana para aminoácidos de cadena larga (LAT de *large neutral aminoacid transporter*). El proceso de síntesis consta de dos pasos enzimáticos: el primer paso es la conversión del precursor triptófano a 5-hidroxitriptófano (5-HTP) por la triptófano hidroxilasa (TPH), y el segundo paso la conversión de 5-HTP a serotonina (5-HT) por la enzima descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (AADC por sus siglas en inglés). Tras su síntesis, la serotonina es almacenada en vesículas para su liberación en la hendidura sináptica, tras lo cual es recaptada y finalmente degradada a ácido hidroxindolacético (5-HIAA) por la enzima

monoaminoxidasa (MAO). La conversión a serotonina es la vía metabólica mayoritaria del triptófano en condiciones fisiológicas. Sin embargo, este también puede ser metabolizado en el sistema nervioso central a través de la vía de la quinurenina por las enzimas indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO) y triptófano 2,3-dioxigenasa, las cuales se activan preferentemente en respuesta a estados patológicos inflamatorios. Tras su inyección intravenosa, el radiotrazador  $^{11}\text{C}$ -AMT se incorpora al interior celular y es metabolizado a través de los mismos pasos descritos para el triptófano, hasta su conversión final a  $^{11}\text{C}$ -alfametilserotonina. Sin embargo esta molécula, a diferencia de la serotonina, no es un sustrato de la enzima MAO, por lo que no puede ser degradada y queda retenida en el tejido cerebral durante un largo periodo de tiempo<sup>87</sup>. Por tanto, la adquisición de imágenes PET cerebrales durante los primeros 60 min tras la inyección de  $^{11}\text{C}$ -AMT proporciona un mapa cerebral de actividad radiactiva cuya intensidad regional es aproximadamente proporcional a la tasa de síntesis de serotonina en cada zona del cerebro en condiciones fisiológicas. En determinadas condiciones patológicas el nivel de captación de este radiotrazador también puede reflejar el metabolismo del triptófano por la vía alternativa de la quinurenina, ya que el  $^{11}\text{C}$ -AMT es también un sustrato de dicha ruta metabólica.



**Figura 4.** Cortes tomográficos en los planos axial, sagital y coronal de un estudio PET-AMT donde se observa la distribución fisiológica del radiofármaco.

Estructura química del  $\alpha$ -[ $^{11}\text{C}$ ]metil-L-triptófano ( $^{11}\text{C}$ -AMT), abajo a la derecha.

Algunos estudios clínicos han constatado aumentos en la captación de  $^{11}\text{C}$ -AMT en áreas cerebrales neocorticales epileptogénicas<sup>88-90</sup>, localizando el foco responsable incluso después de una cirugía previa<sup>91</sup>. Las razones del incremento de captación de  $^{11}\text{C}$ -AMT en pacientes con epilepsia no son completamente conocidas aunque se han descrito niveles elevados de serotonina y sus metabolitos en tejido epileptogénico resecaado en humanos, y aumentos de actividad de la enzima TPH en el córtex circundante<sup>92,93</sup>. Se ha hipotetizado que estos hallazgos podrían traducir un incremento local de la síntesis de serotonina como mecanismo defensivo, en el que este neurotransmisor actuaría disminuyendo el grado de excitabilidad cortical en

respuesta a la actividad epiléptica<sup>94</sup>. En particular, en pacientes con ET se ha descrito también un aumento de la captación de <sup>11</sup>C-AMT en los túbers que por semiología crítica y por estudios EEG de superficie e intracraneales se habían revelado como responsables de las crisis<sup>95-97</sup>. Algún estudio ha mostrado, además, buenos resultados post-quirúrgicos con remisión de las crisis tras la resección del túbere señalado por la PET-AMT<sup>98</sup>. En el caso de los túbers en la ET y de algunas displasias corticales se ha postulado otro posible mecanismo fisiopatológico para el aumento de captación de <sup>11</sup>C-AMT el cual involucra la vía de la quinurenina antes mencionada. Dicha hipótesis alternativa se basa en que existe cierta evidencia en humanos de la presencia en cantidades elevadas de ácido quinolínico, un metabolito de la quinurenina, en el tejido extirpado del túberepileptógeno<sup>99</sup>, y en el posible papel de estos metabolitos de la quinurenina como sustancias con actividad proepileptógena<sup>100</sup>.

De todo ello se deriva el potencial beneficio que la realización de una PET-AMT puede tener en la evaluación prequirúrgica de la epilepsia en pacientes con ET, especialmente si se tiene en cuenta que se trata de estudios que se realizan en periodo interictal y que por tanto entrañan una menor complejidad que otros estudios que también han demostrado utilidad en este contexto como el SPECT ictal / SISCOM. No obstante, la disponibilidad del radiotrazador <sup>11</sup>C-AMT es actualmente limitada, ya que al estar marcado con <sup>11</sup>C, un isótopo de semivida de desintegración muy corta (20 min), requiere de un ciclotrón en el mismo centro donde se realice la prueba, lo cual es poco habitual. De hecho, los escasos estudios clínicos publicados sobre PET-AMT en ET proceden solamente de dos centros en todo el mundo, lo cual hace necesaria la aparición de otros estudios procedentes de otros grupos de investigación para aumentar la evidencia disponible sobre la utilidad real de dicha técnica en pacientes con ET<sup>101</sup>.

### **2.3. Epilepsia tumoral. Diagnóstico diferencial entre tumores epileptógenos de lento crecimiento**

En los anteriores apartados se ha introducido la aplicación de las técnicas de neuroimagen funcional nuclear, especialmente de la PET cerebral, a la localización de la ZE en los supuestos de ausencia de lesión estructural y de lesiones múltiples. Sin embargo la PET cerebral ha mostrado que puede ser útil no solo en la localización de la ZE sino también en la valoración prequirúrgica de lesiones cerebrales únicas causantes de crisis y que son difícilmente caracterizables por técnicas de neuroimagen estructural convencional. La epilepsia causada por los tumores cerebrales o epilepsia tumoral constituye el ejemplo fundamental de esta situación clínica, ya que el tipo de indicación quirúrgica va a depender fuertemente de la agresividad de la lesión y por tanto de un diagnóstico previo lo más preciso posible. Los tumores cerebrales son de hecho una de las principales etiologías de las epilepsias

*relacionadas con una localización*, siendo responsables de más del 10% de las epilepsias focales lesionales. Aunque la epilepsia es una manifestación frecuente tanto de los tumores cerebrales agresivos como de los indolentes, es en estos últimos donde aparece con más frecuencia y donde constituye una característica clínica más relevante de cara al tratamiento, puesto que en los primeros el planteamiento terapéutico está casi exclusivamente guiado por principios oncológicos<sup>102</sup>. De los tumores considerados como indolentes o de bajo grado histológico (grados I y II de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, OMS<sup>103</sup>, ver **Tabla 4**), aproximadamente el 75% de los gliomas y el 80-100% de los pacientes con tumores glioneuronales, incluyendo gangliogliomas y tumores disemбриoplásticos neuroepiteliales (DNET), desarrollan epilepsia. La epilepsia asociada a estos tumores es muy habitualmente refractaria a fármacos, alcanzando proporciones de refractariedad del 90-100% en pacientes con DNETs. Existe una clara relación anatómica entre la zona lesional y la ZE en los tumores cerebrales, y se ha visto que para un óptimo resultado libre de crisis es necesaria una resección completa del tumor e incluso del córtex inmediatamente periférico al mismo, siempre que ello sea posible con un déficit neurológico postquirúrgico aceptable. La propuesta de tratamiento quirúrgico es por tanto muy frecuente en estos tumores epileptogénicos, tanto para controlar las crisis como para mejorar el pronóstico oncológico o ambas cosas a la vez<sup>104,105</sup>. Una buena caracterización del tumor previamente a la intervención será necesaria para distinguir entre pacientes en los que la cirugía está al menos parcialmente motivada por cuestiones oncológicas (cirugía oncológica) y aquellos en los que el objetivo primario o único de la intervención es el control de la epilepsia (cirugía de la epilepsia), ya que la extensión y la precocidad de la resección quirúrgica podrán ser diferentes en uno y otro caso. Los gliomas de bajo grado, aunque presentan un comportamiento inicialmente lento y no agresivo, tienden en su mayoría a la malignización con el paso del tiempo, por lo que en ellos la indicación quirúrgica debe tener en cuenta obligatoriamente el aspecto oncológico además del relacionado con la epilepsia<sup>106</sup>. Se requiere una resección quirúrgica precoz en casos de gliomas de bajo grado extensos o que cursen clínicamente con una focalidad neurológica franca, mientras que si son gliomas pequeños y poco sintomáticos el papel de una cirugía precoz frente a una actitud expectante es controvertido. Esta última opción implica retrasar la intervención hasta que haya una evidencia clínica o radiográfica de progresión y/o transformación a glioma de alto grado. La evolución clínica hacia una epilepsia refractaria a fármacos, aún en ausencia de una progresión tumoral objetivable, puede ser también un motivo suficiente para decidir un tratamiento quirúrgico. Los tumores de estirpe glioneuronal (**Tabla 4**) se caracterizan por presentar un componente variable de diferenciación neuronal

aparte de la glial y por un comportamiento clínico fundamentalmente benigno, siendo sus principales exponentes el ganglioglioma y el DNET.

Tipo histológico	Grado
<b>Tumores astrocíticos</b>	
Astrocitoma pilocítico	I
Astrocitoma difuso	II
Astrocitoma anaplásico	III
Glioblastoma	IV
<b>Tumores oligodendrogliales y oligoastrocíticos</b>	
Oligodendroglioma	II
Oligodendroglioma anaplásico	III
Oligoastrocitoma	II
Oligoastrocitoma anaplásico	III
Glioblastoma con componente de oligodendroglioma	IV
<b>Tumores neuronales y glioneuronales</b>	
Ganglioglioma	I o II
Neurocitoma central	II
Paraganglioma del filum terminal	I
Tumor disembrionoplástico neuroepitelial (DNET)	I

**Tabla 4.** Clasificación de la OMS, simplificada, por subtipo histológico y grado de agresividad de los tumores gliales y glioneuronales

Los gangliogliomas están constituidos por células neoplásicas de estirpe neuronal ganglionar junto con células de diferenciación glial astrocítica, y se presentan típicamente en niños y adultos jóvenes con crisis epilépticas como síntoma principal. Muy frecuentemente son de localización temporal y en menor medida frontal, parietal u occipital. Muestran hiperintensidad en la RM en secuencia T2 y presentan cambios quísticos hasta en la mitad de los casos, con frecuente presencia de calcificación<sup>107</sup>. Aunque se consideran en general benignos (grados I y II en la clasificación de la OMS), se han documentado degeneraciones malignas en el 5% de casos (grado III, ganglioglioma anaplásico) y progresión tumoral lenta o recurrencia en el 16% después de resecciones subtotaless<sup>108</sup>. En ocasiones se asocian a DCF (anomalías de la laminación cortical adyacentes a un tumor glial o glioneuronal, definidas como DCF tipo IIIb en la clasificación de la ILAE), las cuales constituyen tejido epileptogénico y deben incluirse también en la planificación de la resección quirúrgica del ganglioglioma. A pesar de la pequeña posibilidad de malignización asociada a estos tumores, el objetivo principal de su resección quirúrgica suele ser el control de las crisis epilépticas y su planteamiento es esencialmente el de una *cirugía de la epilepsia*<sup>106</sup>.

Los DNET fueron descritos por Daumas-Duport en 1988<sup>109</sup> como una entidad anatomopatológica separada del resto de gliomas benignos y aceptada en la revisión de la OMS de 1993<sup>110</sup>, y son una causa frecuente de epilepsia tumoral intratable de inicio en la infancia y adolescencia. Su característica histológica distintiva es el llamado componente glioneuronal, que contiene células tipo oligodendrocito unidas a haces de axones y neuronas embebidos en un fluido intersticial mixoide. Si únicamente está presente el componente glioneuronal se habla de variante simple, mientras que se considera una variante compleja cuando además se observan nódulos gliales y/o focos de displasia cortical focal (DCF tipo IIIb)<sup>111</sup>. Existe otra variante que no contiene componente glioneuronal llamada variante inespecífica, es difícilmente distinguible de otros gliomas y más que una entidad histológica pura se la considera una entidad clínicopatológica, por lo que su existencia y clasificación son controvertidas<sup>112,113</sup>. Esta forma inespecífica se asocia también frecuentemente a DCF tipo IIIb. Aproximadamente el 60% de los DNET se localizan en el lóbulo temporal con predilección temporomesial y el 30% en lóbulos frontales. Son tumores intracorticales / subcorticales de apariencia heterogénea en la neuroimagen por RM, con una arquitectura multinodular microquística, hipointensos en secuencia T1 y moderadamente hiperintensos en T2 y FLAIR, y que se asocian con frecuencia a deformación / remodelación del hueso craneal adyacente por su lento crecimiento<sup>107,114</sup>. Son tumores de muy baja agresividad (grado I en la clasificación de la OMS) en los que se han descrito solo unos pocos casos de transformación maligna<sup>115,116</sup>. Se ha demostrado que en los DNET el tejido tumoral es epileptogénico en sí mismo<sup>117</sup>, a diferencia de otros tumores donde la epileptogenicidad deriva del córtex circundante a la lesión, lo cual implica que en las formas simple y compleja de los DNET la cirugía de la epilepsia mediante una lesionectomía pura (incluyendo las áreas de DCF tipo IIIb cuando estén presentes) suele ser suficiente para el control de las crisis. Sin embargo, esto no es siempre aplicable a las variantes inespecíficas de DNET, las cuales suelen mostrar una ZE que se extiende más allá de los límites anatómicos del tumor y que por tanto necesita corticectomías más extensas para un óptimo resultado post-quirúrgico.

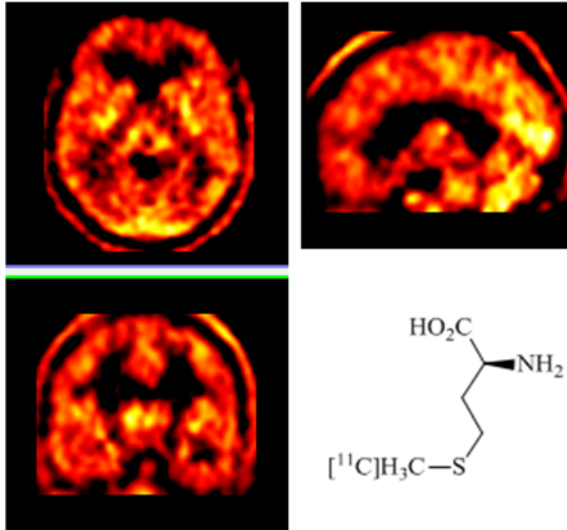
De lo explicado hasta aquí se desprende que un correcto diagnóstico diferencial prequirúrgico entre los gliomas de bajo grado y los tumores glioneuronales epileptógenos (ganglioglioma / DNET) será imprescindible para una correcta planificación terapéutica, que en los primeros deberá incluir consideraciones oncológicas de las que quedan virtualmente exentas los últimos. Incluso dentro de los tumores glioneuronales, distinguir entre un ganglioglioma y un DNET puede ayudar en la planificación quirúrgica, dada la particularidad de los DNET en cuanto a su epileptogenicidad intrínseca y dado el discreto potencial malignizante que exhiben los

gangliogliomas frente al prácticamente nulo de los DNET. El diagnóstico diferencial se basa en las características por RM de estas lesiones, las cuales en muchos casos son suficientemente claras para obtener un diagnóstico por imagen de alta probabilidad. Sin embargo en una proporción significativa de casos los hallazgos por RM no son específicos, principalmente en tumores de localización temporal mesial donde se han constatado errores diagnósticos en varios estudios<sup>111,118</sup>. Una biopsia cerebral en casos de duda puede en teoría ayudar al diagnóstico, pero se ha visto que no siempre ofrece una información definitiva además del riesgo de complicaciones que implica. Se ha puesto de manifiesto que la biopsia cerebral está sujeta a errores particularmente en los DNET cuando el componente glioneuronal no está presente (formas inespecíficas).

La PET con [<sup>11</sup>C]metil-L-metionina (<sup>11</sup>C-metionina o <sup>11</sup>C-MET), un radiofármaco aminoácido (**Figura 5**), se ha propuesto como una técnica de neuroimagen complementaria para la caracterización y gradación de tumores epileptógenos de lento crecimiento. La <sup>11</sup>C-MET y otros radiofármacos aminoácidos han sido utilizados con éxito durante años en el estudio de tumores cerebrales, en virtud sobre todo del elevado contraste entre tumor y corteza sana que se consigue en las imágenes PET debido a que la captación de aminoácidos en el tejido cerebral normal es muy baja<sup>119-122</sup>. La <sup>11</sup>C-MET, al igual que la metionina natural, es transportada al interior celular por sistemas de membrana tipo LAT, y se incorpora a la síntesis de proteínas y a vías metabólicas intermedias a diferentes niveles<sup>123,124</sup>. Los transportadores LAT se encuentran tanto en el endotelio de los capilares que forman la barrera hematoencefálica como en las propias células del parénquima cerebral y están sobreexpresados en el tejido tumoral. A su vez, la síntesis de proteínas se halla incrementada en las células neoplásicas, en una proporción mayor cuanto más elevada es la tasa de crecimiento tumoral. Todo ello constituye la base de la utilidad que ha demostrado la PET con <sup>11</sup>C-MET (PET-MET) en el estudio de gliomas de alto y bajo grado. Los gliomas de alto grado muestran mayor captación de <sup>11</sup>C-MET que los de bajo grado, e incluso se ha utilizado la PET-MET para distinguir gliomas de tumores glioneuronales, siendo estos últimos menos activos<sup>125-127</sup>. En 2005 un estudio llevado a cabo por Rosenberg y cols.<sup>128</sup> sugirió que la ausencia de hipercaptación por PET-MET en pacientes con tumores epileptógenos indolentes era altamente sugestiva de un DNET, mientras que una hipercaptación intensa en la lesión hacía improbable este diagnóstico. Aunque la muestra presentada por Rosenberg y cols. constituye la serie más numerosa de pacientes con PET-MET y tumores epileptógenos indolentes publicada hasta el momento, solamente se incluyeron 11 casos con DNET de un total de 27 sujetos participantes. Siguiendo el planteamiento formulado en este estudio, uno de los



objetivos del presente proyecto de Tesis será reevaluar la capacidad que tiene la PET-MET de diferenciar los DNET de otras neoplasias epileptógenas en una muestra mayor de pacientes y con un análisis más detallado de las imágenes PET-MET.



**Figura 5.** Cortes tomográficos en los planos axial, sagital y coronal de un estudio PET-MET donde se observa la distribución fisiológica del radiofármaco.

Estructura química de la [<sup>11</sup>C]metil-L-metionina (<sup>11</sup>C-MET), abajo a la derecha.

En resumen, la epilepsia es una enfermedad prevalente, potencialmente limitante y una proporción significativa de pacientes son resistentes a las terapias convencionales. En estos casos, la cirugía es una terapia potencialmente curativa y puede permitir a pacientes mermados funcionalmente una reinserción a la vida diaria normal. La posibilidad de cirugía junto con su correcta planificación, así como el éxito final de la misma, dependen de una correcta localización y caracterización prequirúrgica de la ZE. La PET como técnica de neuroimagen funcional con distintos radiotrazadores puede desempeñar un papel decisivo en este contexto. De lo explicado en esta introducción se desprende que existen ciertas aplicaciones prometedoras de la PET en la valoración prequirúrgica de la epilepsia cuya utilidad real no ha sido todavía suficientemente evaluada. El presente trabajo pretende ampliar y consolidar la evidencia clínica disponible sobre la contribución diagnóstica de la PET, con los diferentes radiofármacos y técnicas de análisis mencionadas, en situación clínicas de especial complejidad como son la epilepsia no lesional, la epilepsia multilesional y la caracterización de tumores epileptógenos.

## **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

---

La PET cerebral con diferentes radiotrazadores es útil en la valoración prequirúrgica de los pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento farmacológico, gracias a su capacidad para localizar la zona cerebral responsable de las crisis y a su contribución a la caracterización de lesiones cerebrales epileptógenas previamente detectadas.

## **OBJETIVOS**

---

### **Objetivo principal:**

Aumentar la evidencia clínica disponible sobre la utilidad de distintos radiofármacos PET en la valoración prequirúrgica de la epilepsia refractaria lesional y no lesional.

### **Objetivos secundarios:**

1. Estudiar la utilidad de la PET-FDG y del corregistro multimodal PET/RM en la localización del foco epileptógeno en niños con epilepsia no lesional refractaria.
2. Valorar si la detección de áreas hipometabólicas en las imágenes de fusión FDG-PET/RM permite mejorar la sensibilidad de los estudios RM previamente considerados no lesionales.
3. Determinar en pacientes con ET y epilepsia si la captación aumentada de  $^{11}\text{C}$ -AMT en los túbers corticales se relaciona con su epileptogenicidad.
4. Validar un índice semicuantitativo de captación de  $^{11}\text{C}$ -AMT en los túbers corticales de pacientes con ET y epilepsia.
5. Valorar si el grado de captación de  $^{11}\text{C}$ -MET, visual y semicuantitativo, permite discriminar los DNET de otros tumores cerebrales epileptógenos de lento crecimiento.

## INVESTIGACIÓN Y RESULTADOS

---

### 1. Utilidad de la PET-FDG en la epilepsia infantil no lesional y valor añadido del corregistro multimodal PET/RM

**Trabajo:** “Validación del corregistro PET-FDG/RM en la epilepsia infantil refractaria no lesional”

(Validation of FDG-PET/MRI coregistration in nonlesional refractory childhood epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 2216-2224).

## FULL-LENGTH ORIGINAL RESEARCH

# Validation of FDG-PET/MRI coregistration in nonlesional refractory childhood epilepsy

\*Sebastià Rubí, \*Xavier Setoain, †Antonio Donaire, ‡Núria Bargalló, §Francesc Sanmartí, †Mar Carreño, ¶Jordi Rumià, \*Anna Calvo, §Javier Aparicio, §Jaume Campistol, and \*Francesca Pons

Departments of \*Nuclear Medicine, †Neurology and ‡Radiology, Hospital Clinic, Barcelona, Spain; §Pediatric Epilepsy Unit, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain; and ¶Neurosurgery Department, Hospital Clinic, Barcelona, Spain

### SUMMARY

**Purpose:** To validate the use of 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/magnetic resonance imaging (FDG-PET/MRI) coregistration for epileptogenic zone detection in children with MRI nonlesional refractory epilepsy and to assess its ability to guide a second interpretation of the MRI studies.

**Methods:** Thirty-one children with refractory epilepsy whose MRI results were nonlesional were included prospectively. All patients underwent presurgical evaluation following the standard protocol of our epilepsy unit, which included FDG-PET and FDG-PET/MRI coregistration. Cerebral areas of decreased uptake in PET and PET/MRI fusion images were compared visually and then contrasted with presumed epileptogenic zone localization, which had been obtained from other clinical data. A second interpretation of MRI studies was carried out, focusing on the exact anatomic region in which hypometabolism was located in FDG-PET/MRI fusion images.

**Key Findings:** Both FDG-PET and FDG-PET/MRI detected hypometabolism in 67.8% of patients, with good concordance on a subject basis and on the cerebral region involved ( $\kappa$  statistic = 0.83 and 0.79, respectively). Hypometabolism detected by single PET, as well as by PET/MRI fusion images, was located in the same hemisphere, as indicated by electroclinical data in 58% of patients, and at the same place in 39% of cases. Of the patients who showed hypometabolism on PET/MRI, 43% also experienced changes in the guided second MRI interpretation, from nonlesional to subtle-lesional.

**Significance:** PET/MRI coregistration is an imaging variant that is at least as accurate as PET alone in detecting epileptogenic zone in pediatric nonlesional patients, and can guide a second look at MRI studies previously reported as nonlesional, turning a meaningful percentage into subtle-lesional.

**KEY WORDS:** Children, FDG-PET, Magnetic resonance imaging, Epilepsy.

Children with medically intractable epilepsy can be considered as candidates for surgery (Ohtsuka et al., 2000). Preidentification of the brain lesions responsible for their seizures, usually by magnetic resonance imaging (MRI), yields a more successful postoperative outcome (Wyllie et al., 1998; Paolicchi et al., 2000; Siegel et al., 2001). Nonetheless, in some patients, MRI fails to show lesions (Seo et al., 2009), despite localizing features on seizure semiology and electroencephalography (EEG). In the pediatric population, this is a common occurrence because of the higher frequency of cortical dysplasia (Lagae, 2000), a type of lesion that often shows negative on MRI scans (Duchowny et al., 1998; Wyllie et al., 1998; Guerrini,

2005; Madan & Grant, 2009). Interictal positron emission tomography (PET) with 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) can identify those brain malformations of cortical development that are invisible to MRI but are confirmed histologically postoperation (Kurian et al., 2007; Villanueva et al., 2007). So PET may have a clinical role in pediatric epilepsy practice (Ollenberger et al., 2005), revealing abnormalities that can prove otherwise difficult to detect, and leading to successful surgical intervention, particularly in young children who are undergoing large resections for drug-resistant epilepsy (Lerner et al., 2009).

Given that PET is an imaging technique of comparatively low spatial resolution, it is not the optimal tool for delineating lesional boundaries or for neurosurgical guidance. FDG-PET/MRI coregistration, where PET images are fused onto the structural MRI of the same patient, provides the best of both worlds, overcoming limitations while also appearing to provide more sensitivity than PET alone in the detection of cortical lesions (Salamon et al., 2008; Lee & Salamon, 2009).

Accepted September 2, 2011; Early View publication November 2, 2011.

Address correspondence to Sebastià Rubí Sureda, Nuclear Medicine Department, Hospital Clinic, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain. E-mail: s.rubi.sureda@gmail.com

Wiley Periodicals, Inc.

© 2011 International League Against Epilepsy

Our study was designed to validate the use of interictal FDG-PET/MRI in detecting cortical lesions in MRI nonlesional childhood epilepsy, through the evaluation of its concordance with PET alone as well as with clinical and electroencephalographic data and postsurgical pathology and outcome. Because we also hypothesized that in some cases a nonlesional MRI could turn into a subtle lesional after second analysis guided by PET/MRI coregistration findings, that hypothesis was also tested in the present study.

## MATERIAL AND METHODS

### Patients

Patients were recruited consecutively following admittance for presurgical assessment to the childhood epilepsy unit at our center. Evaluation was performed following the standard protocol of the epilepsy unit, by means of clinical and neuropsychological examination, long-term ictal and interictal scalp EEG surveillance, together with anatomic and functional neuroimaging studies—which comprised a brain MRI and FDG-PET in all patients. Depending on the outcome of these studies, an ictal/interictal brain perfusion single photon emission tomography (SPECT) with subtraction ictal SPECT coregistered to MRI (SISCOM) was also undertaken.

From pediatric patients admitted to the epilepsy unit, those with a brain MRI reported as being normal or nonlesional were selected as the definitive cohort for our study. This group comprised 31 children (15 male, 16 female), from zero to 17 years of age (mean age 7.8 years).

### Scalp-EEG recording and video-EEG monitoring

Video-EEG monitoring was performed for 5 days in the epilepsy unit. Antiepileptic drugs were reduced to facilitate seizure occurrence. Ictal scalp recordings were obtained using scalp electrodes placed according to the international 10/20 system, with additional frontotemporal electrodes following the 10/10 system. Video-EEG monitoring was performed using Deltamed equipment (Natus Medical Incorporated, San Carlos, CA, U.S.A.) with 128 recording channels and interpreted by an epileptologist from the epilepsy unit at our center who had experience with pediatric EEG.

### Magnetic resonance imaging

MRI was performed using a 1.5 T unit (SIGNA EXICTE; General Electric, Milwaukee, WI, U.S.A.) with a specific protocol that included the following sequences: sagittal T<sub>1</sub>-weighted inversion recovery (repetition time [TR] 2,291 ms, echo time [TE] 16 ms, inversion time [TI] 750 ms, 5-mm slice thickness); coronal proton density (PD)/T2 dual fast spin echo (TR 5,240 ms, TE 29/87 ms, 3-mm slice thickness); coronal 3D magnetization prepared rapid acquisition gradient echo (TR 13.3 ms, TE 5.6 ms, 1.4-mm slice thickness); coronal fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)

(TR 9,002 ms, TE 131 ms, and T1 2,000 ms, 4-mm slice thickness); and axial PD/T2 dual fast spin echo (TR 3,300 ms; TE 22/88 ms, 5-mm slice thickness). All coronal sequences were acquired parallel to the long axis of the hippocampus and all sequences covered the full brain.

All MRI studies were interpreted visually by an expert neuroradiologist, who initially classified them all as nonlesional in the multidisciplinary clinical conference of the pediatric epilepsy unit. Later, another neuroradiologist with special expertise in epilepsy, who had also independently considered those scans as nonlesional, performed a second interpretation of the MRI studies, this time guided by PET/MRI fusion images, looking at the exact anatomic region in which FDG uptake abnormalities were located.

### FDG- PET imaging

The PET images were acquired in 3D mode using Siemens PET/CT Biograph equipment (Siemens, Erlangen, Germany). Images were acquired 40 min after intravenous injection of approximately 5 MBq/kg of FDG, using a standard 11-min routine (1 min for transmission and 10 min for emission). Patients were silent and resting in a dimly lit room during the 40 min following FDG administration, after which 35 tomographic, attenuation-corrected brain sections (oblique, sagittal, and coronal) were obtained (2.47-mm slice thickness). Reconstruction was performed with ordered subset expectation maximization (OSEM) algorithm (16 subsets and six iterations) with a matrix of 128 × 128 × 64 and 2.6 mm<sup>3</sup> voxel size.

PET studies were visually interpreted, using a color-coded grading (white as highest metabolism followed by red, orange, yellow, green, blue, and with black as lowest), internally scaled to the occipital cortex or basal ganglia, depending on which was the hotter of the two.

Each cerebral PET image was divided into eight zones (left and right frontal, temporal, parietal, and occipital), and every zone with at least one well-defined hypometabolic focus was classified as clearly positive. Areas of the brain showing only poorly defined hypometabolism, that is, a mildly decreased uptake or too small an area to be clearly reported visually, were classified as subtle positive. Areas with completely normal and symmetric distribution of cortical metabolism were classified as negative.

Each study was globally considered positive if it showed at least one positive (clear or subtle) hypometabolic area. Qualitative visual interpretation was carried out by two nuclear medicine experts who worked independently and were blinded to other clinical information regarding location of the epileptogenic region. In cases where both readers did not agree, a final consensus was reached, with consultation of a third reader where necessary.

### PET/MRI coregistration

Both volumes of PET and 3D T1 sequence MRI were coregistered using SPM5 software (Institute of Neurology,

University College of London, London, United Kingdom) implemented in MATLAB 7.9 (The MathWorks Inc., Natick, MA, U.S.A.). After manually reorienting both volumes in an intercommissural plane in the Display mode of SPM5, we applied the SPM5 coregistration algorithm based on the optimization of Normalized Mutual Information function, assuming MRI to be the Reference or stationary image and PET to be the Source image.

Fusion PET/MRI images were displayed as multicolored images using the same color-coded grading and internal scaling described previously for the PET-alone images. The fusion images were interpreted visually in a default transparency of 40% of PET over the MRI, which could be modified freely from 0–100% if required or considered useful by the examiner.

The same two, expert, nuclear medicine physicians interpreted the fusion images using the interpretation criteria described earlier. To keep the examiners unaware of any localization clue based on the results of the PET alone or other clinical data, they received anonymous and randomly sequenced fusion images of each patient.

The coregistration process and interpretation of the fusion images were performed during the last months of the study, and were finally incorporated into the presurgical evaluation data in most patients.

### Analysis

The proportion of positive PET and PET/MRI studies was reported. Concordance between both modalities was assessed on a subject basis and on a cerebral regional basis, this latter approach taking into account the overall pool of 248 regions (31 patients  $\times$  eight zones per patient = 248 zones). Quadratic-weighted  $\kappa$  statistic (three categories: clear, subtle, and negative) with its 95% confidence interval (95% CI) for both comparisons was calculated as a measure of concordance. The  $\kappa$  coefficient was considered poor if  $\kappa < 0.20$ , satisfactory if  $\kappa = 0.21$ – $0.40$ , moderate if  $\kappa = 0.41$ – $0.60$ , good if  $\kappa = 0.61$ – $0.80$ , and excellent if  $\kappa > 0.80$ .

The concordance between PET and PET/MRI findings and the presumed localization of the epileptogenic zone was also assessed. The location of this “presumed epileptogenic zone” was determined by consensus during the patient management conference of the epilepsy unit, taking into account the data of the video–electroencephalography (EEG) monitoring as well as clinical and neuropsychological data. SISCOM findings, in the cases where this was performed, were also included in the definition of the seizure-onset zone. Therefore, we considered that PET (and PET/MRI) was hemispherically concordant if hypometabolism was in the same hemisphere as the “presumed epileptogenic zone,” and locally concordant if the hypometabolic region also showed spatial intersection with the “presumed zone.”

In operated patients we evaluated the correspondence between the hypometabolic focus and the resected area,

also taking histopathologic confirmation and postsurgical outcome into consideration.

For statistical comparisons of the degree of agreement of both PET and PET/MRI with presumed epileptogenic zone, and also of regional distributions of the findings in both modalities, the McNemar and chi-square tests were used, respectively, with a  $p$ -value  $< 0.05$  considered as statistically significant.

Statistical procedures were performed using SPSS version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A.).

Finally, we evaluated the changes in MRI interpretation on the basis of the knowledge of PET/MRI positive findings. Patients were classified into two groups: (1) those showing no change between both MRI readings, and (2) those experiencing changes after guided-MRI second reading.

## RESULTS

### Comparison between PET and PET/MRI

PET study was positive in 21 of 31 patients (67.8%). Of these, 19 patients (61.3%) had a clear positive study, whereas 2 (6.5%) showed subtle positivity. The remaining 10 (32.3%) had a negative PET. PET/MRI evaluation also showed positivity in 21 (67.8%) of 31 studies. Of these, 18 patients (32.3%) had a clear positive study and 3 (9.7%) had subtle positivity. Among the five subtle positives (two in PET and three in PET/MRI), three were concordantly reported by the two independent readers, whereas two were detected only initially by one of them but consensus with the other reader was subsequently reached. The overall weighted agreement between both observers for PET data was 95.26%. Hypometabolic regions for each patient and each imaging modality are shown in Table 1. There was a good concordance between both modalities in detecting hypometabolism on a subject basis, with an overall weighted agreement of 92.7% and a weighted  $\kappa$  value of 0.83 (95% CI 0.66–0.99). McNemar’s test of symmetry did not reveal any bias in the data ( $p > 0.05$ ).

Regarding hypometabolism detection on a regional basis, based on the analysis of the overall pool of 248 regions, PET showed clearly positive findings in 36 regions (14.5%), subtle findings in 2 regions (0.8%), and no findings in 210 regions (84.7%). PET/MRI showed clearly positive findings in 33 regions (13.3%), subtle findings in 9 regions (3.6%), and no findings in 206 regions (83.1%). In 227 regions there was a complete concordance in classification between the two modalities, with some degree of nonconcordance in the remaining 21 (Fig. 1), implying an overall weighted agreement of 94.9% with a weighted  $\kappa$  value of 0.79 (95% CI 0.69–0.89). McNemar’s test of symmetry revealed no bias in the data ( $p > 0.05$ ). Regional lobar distribution of PET and PET/MRI abnormalities, as well as the regional distribution of the 21 discrepancies between the two modalities is summarized in Fig. 1. Chi-square test revealed no signifi-

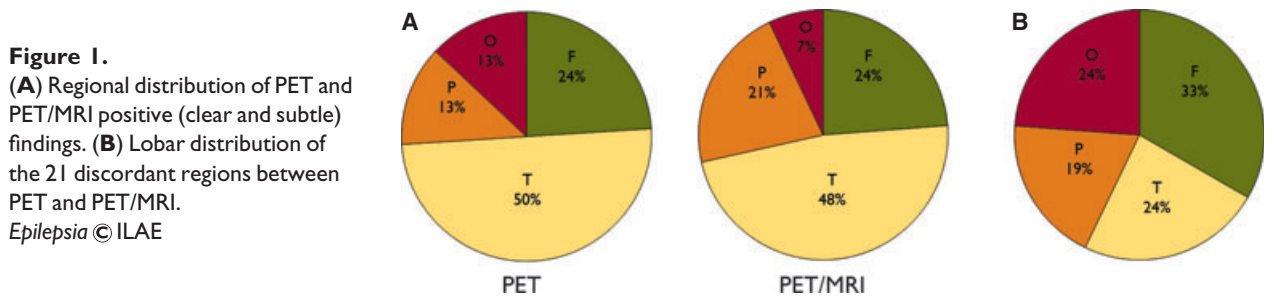
Table 1. Summary of electroclinical and neuroimaging findings

Patient no.	Sex <sup>a</sup>	Age to PET (years)	Ictal video-EEG	SISCOM	Presumed epileptogenic zone	Focus by PET	Focus by PET/MRI	MRI second-look (type of change <sup>b</sup> )
1	I	4	P3>Pz>C3>P7		L focal hemispheric	LT	LT	Type 1 change
2	I	3	Fz>Cz>F3>C3		L hemispheric/L perisylvian	L FT	L P?/L FT	Type 1 change
3	O	16	P8>P4>O2		R P	neg	neg	
4	O	13	Fp2>Fp1>F4>F3/P4>P8>T8		Focal (centroparietal)	LT	L FT?	No change
5	O	7	F3>Fp1>F7>Fz	neg	LF	L FT	LF	No change
6	O	6	C3>F3>Cz>Fz		LF	L FT/R O	R O?/L FT	Type 1 change
7	O	6	P7>T7>P3>F7		LP	R O?	neg	
8	O	0	Fz>Cz, Cz>C3>P3>C4>P4		LP	neg	neg	
9	I	11	P8>P4>O2, to F4>C4	neg	R PO	R PO	R F?/R P	No change
10	O	4	T4>T6>P4/F4>Fp2>F8		R P	R PT	R F?/R PT	No change
11	I	4	F4>C4>Fz>Cz>F8	R TP	R centroparietal	neg	neg	
12	O	15	Cz>Pz>F4>C4>P4>P3		R perirolandic	neg	neg	
13	I	6	T7>F7>P7		L FT	L FT	LT	Type 1 change
14	O	17	F7>F3	neg	LF	LT	LT	Type 2 change
15	I	6	C4>F4>T4		R centroparietal	LT	L F?/LT	Type 1 change
16	O	5	F3>C3>P3		L perirolandic	L FT	L FT	Type 1 change
17	O	2	F4=F3=Fz>C4>C3>Cz		R hemispheric	neg	neg	
18	I	9	F3>Fp1>Fp2>Fz>Cz>C4		F bilateral L>R	FT bilat	PT bilat	No change
19	I	5	P4>P3>Pz>C4>C3		P mesial	neg	neg	
20	O	8	F8>F4/F4>F8>Fz		R F	R T	R T	Type 2 change
21	I	9	Fp2>F8>F4>Fz		R F	neg	R T?	No change
22	I	0	O2>P8	R TO	R TO	R PTO	R PTO	No change
23	I	7	C4>T8>P8>P4		R perirolandic	neg	L T?	No change
24	I	3	P8>T8>P4>O2/P8>P4>O2>C4		R P	R PT	R PT	No change
25	I	8	F3>F7>Fz>Fp1>Cz	L FT	LF	L FTP	L FTP	Type 1 change
26	I	16	F7>Fp1/F4>Fp2		F bilateral L>R	neg	neg	
27	O	12	Cz>Pz>C4>P4>T8>P8>P3>C3		R TP	RO	neg	
28	O	15	T8>P8>F8		R P	R FT	R FTP	No change
29	I	5	P8>T8>P4>O2		R posterior quadrant	neg	neg	
30	O	8	Fz>Cz>F3>Fp1>F4		LF	LT	L T/R O	No change
31	O	7	C3>P3>F3>Cz>Pz		L hemispheric	L T?	LT	No change

F, frontal; T, temporal; P, parietal; O, occipital; R, right; L, left; ?, subtle finding.

<sup>a</sup>Sex: 0 = female; 1 = male.

<sup>b</sup>See Results section *Guided MRI second reading*.

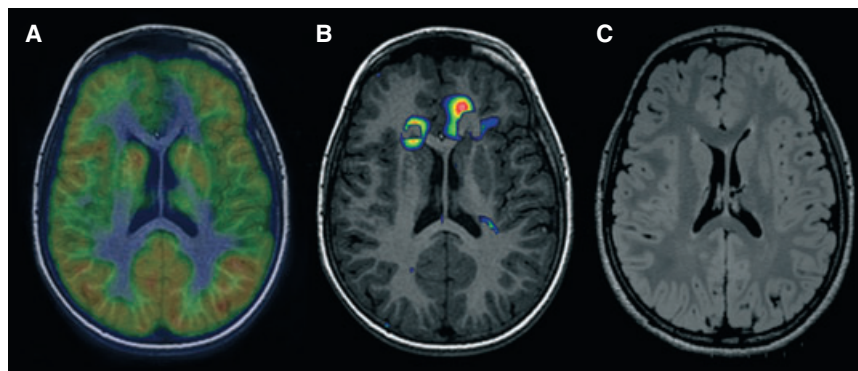


cant differences in distribution of abnormalities between modalities ( $p > 0.05$ ).

### Concordance of PET and PET/MRI with electroclinical data

Using single PET, of the 21 patients showing hypometabolism, two cases were completely nonconcordant with the presumed epileptogenic zone and one patient could not

be evaluated due to imprecise findings in EEG. The remaining 18 showed hemispherically concordant findings with the presumed epileptogenic zone (58.1% of the 31 included in the study), 12 of which were also focally concordant (38.7% of the total cases). For PET/MRI, the proportion of different degrees of concordance with presumed clinical focus was the same as those described above for single PET: 58.1% of patients with hemispheric concordance and



**Figure 2.**

Patient 25 showed intense hypometabolism in frontal orbital and frontal medial regions (A) concordant with increased perfusion in SISCOM (B), as well as with epileptogenic zone localization by electroclinical data. In this patient a 3 T MRI was also performed, demonstrating subtle dysplastic signs in the referred region in FLAIR sequence (C). Surgery was performed using PET/MRI coregistration as a guide to delineate the anatomic boundaries of the frontal hypometabolic area to be resected.

*Epilepsia* © ILAE

38.7% with focal concordance, which would indicate no significant differences between modalities ( $p > 0.05$ ). A detailed summary of patients' data, including the agreement between PET, PET/MRI, and video-EEG, is presented in Table 1.

So far, five of those patients with concordant clinical and imaging findings have undergone surgical intervention (Fig. 2). Previous PET/MRI-guided subdural grid electrode placement was decided in three of these patients. The other two underwent entirely PET/MRI guided resection, without any previous intracranial EEG recording. A brief summary of the most relevant data of operated patients is presented in Table 2.

#### Guided MRI second reading

Initially, all MRI studies were reported as nonlesional. However, in the 21 cases reported as positive in PET/MRI, the guided second reading changed the MRI report as follows:

Nine of 21 patients (43%) with hypometabolism experienced significant changes in their second MRI report: 7 of these, referenced as “type 1” change in Table 1, showed

subtle pathologic abnormalities that were detectable only in a PET/MRI-driven second reading (Fig. 3). The other two patients, referenced as “type 2” change in Table 1, had shown unspecific abnormalities, which were initially reported as nonsignificant in the first reading but after PET/MRI-guided second reading were reconsidered as probably pathologic. There was no change between the two readings in the remaining 12 patients (57%).

## DISCUSSION

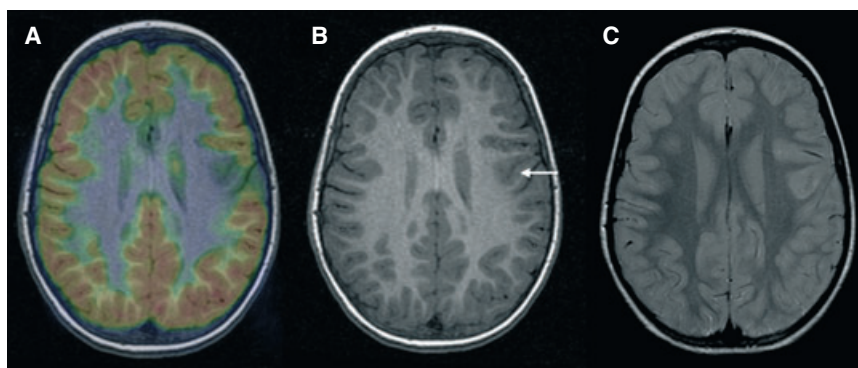
To date, no studies to directly validate PET/MRI coregistration in a nonlesional childhood epilepsy selected population have been performed. In our study, we prospectively evaluated the PET and PET/MRI results of 31 nonlesional pediatric patients. Because visual interpretation may differ between PET alone or when coregistered with MRI, we validated this variant of the technique initially by assessing the concordance between both modalities, ensuring that visual assessment of PET/MRI fusion images provided at least the same information as PET images alone. We found the same detection rate of hypometabolism (67.8%) in both

**Table 2. Characteristics of operated patients**

Patient	Type of surgery	Subdural grid	Resection of PET hypometabolic area	Pathology	Outcome
5	Cortical resection	Yes	Partial <sup>a</sup>	Type Ib cortical dysplasia	Engel II <sup>b</sup>
10	Cortical resection	Yes	Total	Type Ia cortical dysplasia	Engel class I
22	Posterior quadrantectomy	No	Total	Type Ib cortical dysplasia	Engel class I
25	Cortical resection	No	Partial <sup>a</sup>	Type IIb cortical dysplasia	Engel class IV
28	Cortical resection	Yes	Total	Type IIa cortical dysplasia	Engel class I

<sup>a</sup>Resection could not be completed due to the involvement of eloquent cortex in Patient 5 and for technical reasons in Patient 25.  
<sup>b</sup>Three months postsurgery.





**Figure 3.**

PET/MRI (A) guided second look at the MRI of Patient 16 led the neuroradiologist to notice a previously missed blurring of white–gray matter boundaries and cortical thickening in the precentral/superior frontal gyrus (arrow) in T<sub>1</sub>-weighted image (B) and PD-weighted image (C), in the same place as the hypometabolic region indicated by PET.

*Epilepsia* © ILAE

modalities. Other authors have reported slightly higher hypometabolism detection rates. As a recent example, Seo et al. (Seo et al., 2009) reported PET abnormalities in 78% of operated nonlesional pediatric patients. The discrepancy between these results and ours is probably due to differences in study design and the populations analyzed, as will be discussed below.

We found a good concordance between PET and PET/MRI visual interpretation on a subject basis ( $\kappa = 0.83$ ) as well as on a cortical regional basis ( $\kappa = 0.79$ ). To assess these concordances we used quadratic-weighted  $\kappa$  values instead of unweighted or linearly weighted ones, because we felt that a “clear positive-negative” discrepancy should carry more weight than, for example, a “clear positive-subtle positive.” The absence of data asymmetry (McNemar’s test) indicated that neither modality yielded significantly more positive findings than the other. Although good, concordance between both modalities was not perfect, indicating a certain complementary role in the detection of the epileptogenic zone.

On a subject basis, the only remarkable discordant case was a right occipital hypometabolism detected by PET alone, which was missed by PET/MRI. This is an isolated case, but warns of the fact that superimposing PET on another imaging modality may occasionally mislead visual interpretation to some degree. On a brain regional basis, as pie charts in Fig. 1 show, temporal lobe was the most frequently involved region, representing up to 50% of the total number of PET and PET/MRI hypometabolic regions while accounting for only 24% of discordance. This would strongly indicate that temporal is the most concordantly recognized region. A possible explanation could be that hypometabolism in the temporal lobe frequently involves the temporal pole, which is a usually well-recognized structure regardless of which imaging modality is used. The rate of discrepancies in the other regions is not surprising, as

they match reasonably well their distribution in the total number of PET abnormalities.

Calculation of sensitivity was limited by the lack of a postsurgical gold standard in all patients, given that we worked on a prospective design where relatively few patients had been operated on at the point the study was closed. We used clinical and electrical data as a surrogate standard in nonoperated cases. We found that 61.3% of positive PET and 61.3% of positive PET/MRI showed focal abnormalities concordant with clinical and electrical data (the “presumed epileptogenic zone”), as well as with surgical outcome in the four operated children.

These results do not reproduce those reported in the limited recent literature on PET/MRI and epilepsy. Salamon et al. (2008) showed a much higher rate of true positives using PET/MRI than using PET alone, but this apparent discordance with our results could be explained by several factors. The first is related to the use of color scales. In our study, we used a color-graded scale in both PET and PET/MRI, whereas Salamon et al. did this only in PET/MRI, assuming in their discussion that the use of a color scale might be an important factor in raising sensitivity. The second is related to differences in design and target population of both studies. Salamon et al. carried out a retrospective analysis of operated patients with cortical dysplasia, and their study was not focused on nonlesional pediatric patients, as our study is. Although it provides the most reliable gold standard, a selected population of operated patients introduces a bias in sensitivity calculation, probably overestimating it, since only those patients with positive and concordant findings are subsequently operated, especially if they have a normal MRI. In addition, as nonlesional children were a limited percentage of their sample, the results cannot be compared directly with ours. Goffin et al. (2010) also mentioned a slightly higher, although nonsignificant, detection rate of hypometabolism with

PET/MRI in 14 operated patients with pathologic MRI. PET/MRI was not the main goal of this study, which was retrospective and entirely based on lesional operated patients.

It is worth mentioning that in our routine clinical practice in the epilepsy unit we believe that PET/MRI provides a higher hypometabolism detection rate than PET alone, and this impression was one of the reasons that led us to develop the current study. However, in multidisciplinary daily practice, the overall clinical scenario of each patient has a bearing on PET and PET/MRI interpretation. The inevitable subjective element involved in the synthesis of this information is difficult to incorporate into an analysis of accuracy of a diagnostic test. To carry out analysis in an objective way, the images need to be interpreted in a blinded design. We took this approach and found no significant differences between both modalities. Nevertheless, our results can be summed to the evidence of previous data in the literature that confirms the high sensitivity of PET (and PET/MRI as well) in detecting cortical abnormalities in patients classified as nonlesional by structural neuroimaging, potentially leading them to surgery (Lerner et al., 2009; Chassoux et al., 2010; Kumar et al., 2010). Other approaches of PET image processing and analysis in childhood epilepsy, such as those related to Statistical Parametric Mapping (SPM) analysis (Muzik et al., 2000; Kim et al., 2002; Lee et al., 2005; Kim et al., 2006; Kumar et al., 2010) are still being evaluated and they are also one of the main targets of our current research work. In a recently published paper, Seo et al. (2011) report a much lower lobar concordance to clinical epileptogenic zone using PET than with SISCOM or magnetoencephalography (MEG). In fact, although many other studies have demonstrated a high accuracy and clinical utility of FDG-PET, the exact relationship between the epileptogenic zone and PET hypometabolism is still not completely understood (Juhász et al., 2000). The reasons for such differing results in the study of Seo et al. (2011) and ours are not clear but are probably methodologic. Seo et al. provide SPM-based PET results, whereas ours are based on pure visual interpretation. The way they define the concordance between PET and other localizing information is different from ours: We defined focal concordance as an intersection of areas (see Material and Methods), whereas Seo et al. do not specify their definition at this level but the data they provide seem based on a more restrictive operational definition of concordance than ours. Moreover, as the authors themselves point in the discussion, they used a robust but slightly biased intracranial EEG-based gold standard. Nonetheless, we want to emphasize that, regardless of differences in accuracy among noninvasive tests, the deciding factor of surgical indication and outcome is a high degree of concordance between them. In the six patients who benefited from SISCOM in our study, three (50%) were positive and well-concordant with the other localizing data, although in one case their PET was negative (see Table 1).

The precise anatomic location of hypometabolism that coregistration provides led us to review MRI studies looking for slight abnormalities in the location of hypometabolic areas in PET.

In fact we explored the possibility of turning a nonlesional MRI into a subtle lesional one, by means of that second look of MRI guided by PET coregistration. This guided second-look turned 43% of positive PET patients into MRI subtle positive patients, a proportion far higher than initially expected. This is of major importance, considering the better surgical outcome that patients with even mildly lesional structural MRI exhibit, as several studies have shown (Bell et al., 2009). All except one (Patient 15) of these nine patients also showed total or hemispherical concordance between PET/MRI findings and the rest of clinical data. One (Patient 25) of these nine patients has been operated on, and another two have been programmed and are currently awaiting surgery.

One limitation of the analysis performed is that it relies on only one neuroradiologist for the PET-guided MRI interpretation, instead of the consensus of at least two experts. It is also worth noting that improvements in MRI lesional detection rate have also been reported by means of novel MRI sequences and analysis (Salmenpera et al., 2007), as well as performing studies at 3 T (Fig. 2). This latter approach (3 T MRI) seems able to detect and characterize more lesions than 1.5 T (Knake et al., 2005; Phal et al., 2008), and is especially useful in cortical dysplasia (Zijlmans et al., 2009), although no complete consensus is reached among different publications. Nevertheless, further insight is needed to assess if a PET-guided second look of 1.5 T scans could be equivalent or even complementary to those other novel MRI modalities.

Finally, the ability of PET/MRI to delimit the anatomic boundaries of hypometabolic areas should be noted, as this can help stereotactic neuronavigation-guided surgery. In our study, this was especially remarkable in the two patients who were operated on without previous placement of subdural grids, in whom surgery was planned as a pure removal of hypometabolic cortical areas. Surgery was made easier by introducing fused PET/MRI images in the neuronavigation system. Of the five patients operated on to date, all but two had a complete resection of the hypometabolic area, and these are the only patients who have continued to have seizures (Table 2). This fact reinforces the importance of anatomically defining the hypometabolic area in order to perform as complete and accurate a resection as possible, and PET/MRI is a useful tool for this purpose. Apart from the five operated patients already described, the decision in favor of surgery based solely on PET/MRI as imaging technique has been taken in another two patients at this point. One of these patients belongs to the group of 12 children with locally concordant clinical and PET/MRI findings and the other is in the hemispherical concordance group. Reasons precluding surgical intervention in the remaining six

patients with focal concordant hypometabolism included extensive hypometabolic areas and involvement of eloquent areas such as perirolandic zone (Hader et al., 2004). PET and PET/MRI are valuable not only in promoting surgery, but in revealing findings that would potentially preclude intervention.

In summary, our study has validated PET/MRI coregistration as a modality that is as accurate as PET alone in detecting hypometabolic areas in pediatric nonlesional patients, while also showing a good concordance with electroclinical data. Moreover, we have demonstrated the ability of this tool to guide a second look at MRI studies previously reported as nonlesional, turning a meaningful percentage of these into subtle-lesional.

Postsurgical outcomes for our patients to date would also support the usefulness of introducing coregistered PET/MRI images in neuronavigation systems.

In fact, our experience is that PET/MRI fusion images are well received by clinicians, especially neurosurgeons, who feel more comfortable with the anatomic background provided by the MRI. We, therefore, recommend coregistering PET with MRI in all children with nonlesional epilepsy admitted to an epilepsy unit for presurgical evaluation, since this is a procedure that offers a potential improvement in epileptogenic zone localization with very little additional workload or time required. However, it should be borne in mind that although these FDG-PET/MRI coregistration results are promising, our findings are based on a relatively small cohort ( $n = 31$ ) with a limited proportion of operated patients. A larger clinical series with full postsurgical outcome data will be needed in further studies.

## ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by the grant "Premi Emili Letang, 2009," Hospital Clínic (Barcelona) and also supported in part by grants FIS-080122, Spanish Ministry of Science and Innovation (MICINN), and 2009-SGR-1049, AGAUR, Generalitat de Catalunya.

## DISCLOSURE

None of the authors has any conflict of interest to disclose. We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

## REFERENCES

- Bell ML, Rao S, So EL, Trenerry M, Kazemi N, Stead SM, Cascino G, Marsh R, Meyer FB, Watson RE, Giannini C, Worrell GA. (2009) Epilepsy surgery outcomes in temporal lobe epilepsy with a normal MRI. *Epilepsia* 50:2053–2060.
- Chassoux F, Rodrigo S, Semah F, Beuvon F, Landre E, Devaux B, Turak B, Mellerio C, Meder JF, Roux FX, Daumas-Duport C, Merlet P, Dulac O, Chiron C. (2010) FDG-PET improves surgical outcome in negative MRI Taylor-type focal cortical dysplasias. *Neurology* 75:2168–2175.
- Duchowny M, Jayakar P, Resnick T, Harvey AS, Alvarez L, Dean P, Gilman J, Yaylali I, Morrison G, Prats A, Altman N, Birchansky S, Bruce J. (1998) Epilepsy surgery in the first three years of life. *Epilepsia* 39:737–743.
- Goffin K, Van Paesschen W, Dupont P, Baete K, Palmi A, Nuyts J, Van Laere K. (2010) Anatomy-based reconstruction of FDG-PET images with implicit partial volume correction improves detection of hypometabolic regions in patients with epilepsy due to focal cortical dysplasia diagnosed on MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37:1148–1155.
- Guerrini R. (2005) Genetic malformations of the cerebral cortex and epilepsy. *Epilepsia* 46(Suppl. 1):32–37.
- Hader WJ, Mackay M, Otsubo H, Chitoku S, Weiss S, Becker L, Snead OC III, Rutka JT. (2004) Cortical dysplastic lesions in children with intractable epilepsy: role of complete resection. *J Neurosurg* 100:110–117.
- Juhasz C, Chugani DC, Muzik O, Watson C, Shah J, Shah A, Chugani HT. (2000) Is epileptogenic cortex truly hypometabolic on interictal positron emission tomography? *Ann Neurol* 48:88–96.
- Kim YK, Lee DS, Lee SK, Chung CK, Chung JK, Lee MC. (2002) (18)F-FDG PET in localization of frontal lobe epilepsy: comparison of visual and SPM analysis. *J Nucl Med* 43:1167–1174.
- Kim MA, Heo K, Choo MK, Cho JH, Park SC, Lee JD, Yun M, Park HJ, Lee BI. (2006) Relationship between bilateral temporal hypometabolism and EEG findings for mesial temporal lobe epilepsy: analysis of 18F-FDG PET using SPM. *Seizure* 15:56–63.
- Knake S, Triantafyllou C, Wald LL, Wiggins G, Kirk GP, Larsson PG, Stufflebeam SM, Foley MT, Shiraishi H, Dale AM, Halgren E, Grant PE. (2005) 3T phased array MRI improves the presurgical evaluation in focal epilepsies: a prospective study. *Neurology* 65:1026–1031.
- Kumar A, Juhasz C, Asano E, Sood S, Muzik O, Chugani HT. (2010) Objective detection of epileptic foci by 18F-FDG PET in children undergoing epilepsy surgery. *J Nucl Med* 51:1901–1907.
- Kurian M, Spinelli L, Delavelle J, Willi JP, Velazquez M, Chaves V, Habre W, Meagher-Villemure K, Roulet E, Villeneuve JG, Seeck M. (2007) Multimodality imaging for focus localization in pediatric pharmacoresistant epilepsy. *Epileptic Disord* 9:20–31.
- Lagae L. (2000) Cortical malformations: a frequent cause of epilepsy in children. *Eur J Pediatr* 159:555–562.
- Lee KK, Salamon N. (2009) 18F] fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography and MR imaging coregistration for presurgical evaluation of medically refractory epilepsy. *Am J Neuroradiol* 30:1811–1816.
- Lee JJ, Kang WJ, Lee DS, Lee JS, Hwang H, Kim KJ, Hwang YS, Chung JK, Lee MC. (2005) 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* 14:213–220.
- Lerner JT, Salamon N, Hauptman JS, Velasco TR, Hemb M, Wu JY, Sankar R, Donald Shields W, Engel J Jr, Fried I, Cepeda C, Andre VM, Levine MS, Miyata H, Yong WH, Vinters HV, Mathern GW. (2009) Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: a critical review and the UCLA experience. *Epilepsia* 50:1310–1335.
- Madan N, Grant PE. (2009) New directions in clinical imaging of cortical dysplasias. *Epilepsia* 50(Suppl. 9):9–18.
- Muzik O, Chugani DC, Juhasz C, Shen C, Chugani HT. (2000) Statistical parametric mapping: assessment of application in children. *Neuroimage* 12:538–549.
- Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Kobayashi K. (2000) Refractory childhood epilepsy and factors related to refractoriness. *Epilepsia* 41(Suppl. 9):14–17.
- Ollenberger GP, Byrne AJ, Berlangieri SU, Rowe CC, Pathmaraj K, Reutens DC, Berkovic SF, Scheffer IE, Scott AM. (2005) Assessment of the role of FDG PET in the diagnosis and management of children with refractory epilepsy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32:1311–1316.
- Paolicchi JM, Jayakar P, Dean P, Yaylali I, Morrison G, Prats A, Resnik T, Alvarez L, Duchowny M. (2000) Predictors of outcome in pediatric epilepsy surgery. *Neurology* 54:642–647.
- Phal PM, Usmanov A, Nesbit GM, Anderson JC, Spencer D, Wang P, Helwig JA, Roberts C, Hamilton BE. (2008) Qualitative comparison of 3-T and 1.5-T MRI in the evaluation of epilepsy. *Am J Roentgenol* 191:890–895.
- Salamon N, Kung J, Shaw SJ, Koo J, Koh S, Wu JY, Lerner JT, Sankar R, Shields WD, Engel J Jr, Fried I, Miyata H, Yong WH, Vinters HV,

- Mathern GW. (2008) FDG-PET/MRI coregistration improves detection of cortical dysplasia in patients with epilepsy. *Neurology* 71:1594–1601.
- Salmenpera TM, Symms MR, Rugg-Gunn FJ, Boulby PA, Free SL, Barker GJ, Yousry TA, Duncan JS. (2007) Evaluation of quantitative magnetic resonance imaging contrasts in MRI-negative refractory focal epilepsy. *Epilepsia* 48:229–237.
- Seo JH, Noh BH, Lee JS, Kim DS, Lee SK, Kim TS, Kim SH, Kang HC, Kim HD. (2009) Outcome of surgical treatment in non-lesional intractable childhood epilepsy. *Seizure* 18:625–629.
- Seo JH, Holland K, Rose D, Rozhkov L, Fujiwara H, Byars A, Arthur T, DeGrauw T, Leach JL, Gelfand MJ, Miles L, Mangano FT, Horn P, Lee KH. (2011) Multimodality imaging in the surgical treatment of children with nonlesional epilepsy. *Neurology* 76:41–48.
- Siegel AM, Jobst BC, Thadani VM, Rhodes CH, Lewis PJ, Roberts DW, Williamson PD. (2001) Medically intractable, localization-related epilepsy with normal MRI: presurgical evaluation and surgical outcome in 43 patients. *Epilepsia* 42:883–888.
- Villanueva V, Carreno M, Herranz Fernandez JL, Gil-Nagel A. (2007) Surgery and electrical stimulation in epilepsy: selection of candidates and results. *Neurologist* 13:S29–S37.
- Wyllie E, Comair YG, Kotagal P, Bulacio J, Bingaman W, Ruggieri P. (1998) Seizure outcome after epilepsy surgery in children and adolescents. *Ann Neurol* 44:740–748.
- Zijlmans M, de Kort GA, Witkamp TD, Huiskamp GM, Seppenwoolde JH, van Huffelen AC, Leijten FS. (2009) 3T versus 1.5T phased-array MRI in the presurgical work-up of patients with partial epilepsy of uncertain focus. *J Magn Reson Imaging* 30:256–262.

**Resumen:**

- Serie prospectiva de 31 pacientes (0-17 años) con epilepsia no lesional, a los cuales se aplicó un protocolo estandarizado de evaluación prequirúrgica para cirugía de la epilepsia incluyendo además una PET-FDG y correregistro PET/RM en todos ellos.
- Tanto la PET-FDG simple como la fusión PET/RM, valoradas por separado, detectaron algún área hipometabólica en el 68% (21/31) de pacientes, con un buen nivel de concordancia entre ellas (índice Kappa=0.83 en un análisis por paciente y 0.79 en un análisis por regiones cerebrales).
- En el 58% (18/31) de los pacientes las áreas hipometabólicas detectadas, tanto en la PET-FDG simple como en la fusión PET/RM, se localizaron en el mismo hemisferio que la ZE presumible por los datos electroclínicos. En el 39% (12/31) de ellos se localizaron además en la misma región cerebral.
- En los 21 pacientes con hipometabolismo por PET/RM, la re-inspección dirigida de las imágenes RM mostró discretos cambios morfológicos subyacentes al área hipometabólica en el 43% de los casos (9/21).

## **2. Utilidad de la PET-AMT en la detección del túbler epileptógeno en pacientes con epilepsia y esclerosis tuberosa**

**Trabajo:** “Tomografía por emisión de positrones con  $\alpha$ -[<sup>11</sup>C]metil-L-triptófano en la epilepsia relacionada con esclerosis tuberosa”

(Positron emission tomography with  $\alpha$ -[<sup>11</sup>C]methyl-L-tryptophan in tuberous sclerosis complex-related epilepsy. *Epilepsia* 2014; 54: 2143-2150).

# Positron emission tomography with $\alpha$ -[ $^{11}\text{C}$ ]methyl-L-tryptophan in tuberous sclerosis complex–related epilepsy

\*Sebastià Rubí, †Nicolas Costes, ‡§Rolf A. Heckemann, †¶Sandrine Bouvard, ‡§Alexander Hammers, #\*\*Berta Martí Fuster, ††Karine Ostrowsky, ¶††Alexandra Montavont, ‡Julien Jung, \*Xavier Setoain, ††Hélène Catenoix, ††Keiko Hino, †François Liger, †Didier Le Bars, and †¶†Philippe Ryvlin

*Epilepsia*, 54(12):2143–2150, 2013

doi: 10.1111/epi.12412

## SUMMARY

**Objective:** Tuberous sclerosis complex (TSC) is often associated with cerebral tubers and medically intractable epilepsy. We reevaluated whether increased uptake of  $\alpha$ -[ $^{11}\text{C}$ ]methyl-L-tryptophan (AMT) in cerebral tubers is associated with tuber epileptogenicity.

**Methods:** We included 12 patients (six male, 4–53 years old) with TSC and refractory seizures who were evaluated for epilepsy surgery in our center, including video-electroencephalographic (EEG) monitoring, fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging (FLAIR MRI), and positron emission tomography (PET) with  $\alpha$ -[ $^{11}\text{C}$ ]methyl-L-tryptophan (AMT-PET). Nine of these 12 patients also underwent intracerebral EEG recording. AMT uptake in each tuber was visually evaluated on PET coregistered with MRI. An AMT uptake index based on lesional/healthy cortex ratio was also calculated. Sensitivity and specificity values of AMT-PET in the detection of epileptogenic lesions were obtained, using the available electroclinical and neuroimaging evidence as the gold standard for epileptogenicity.

**Results:** A total of 126 tubers were identified. Two of 12 patients demonstrated a tuber with clearly increased AMT uptake, one of whom also showed a subtle increased AMT uptake in another contralateral tuber. Four other patients showed only subtle increased AMT uptake. The only two tubers with clearly increased AMT uptake proved to be epileptogenic based on intracerebral EEG data, whereas none of the tubers associated with subtle increased AMT uptake were involved at ictal onset. In a per-patient approach, this yielded a sensitivity of clearly increased AMT uptake in detecting tuber epileptogenicity of 17% (2/12 patients), whereas the per-lesion sensitivity and specificity were 12% (95% confidence interval [CI]: 3–34%) and 100% (95% CI: 97–100%), respectively.

**Significance:** AMT-PET is a specific neuroimaging technique in the identification of epileptogenic tubers in TSC. Despite its low sensitivity, the clinical usefulness of AMT-PET still deserves to be considered according to the challenging complexity of epilepsy surgery in tuberous sclerosis.

**KEY WORDS:**  $\alpha$ -[ $^{11}\text{C}$ ]methyl-L-tryptophan, Positron emission tomography, Tuberous sclerosis, Epilepsy.



Sebastià Rubí, MD is a nuclear medicine specialist at Hospital Son Espases in Palma, Spain.

Accepted September 10, 2013; Early View publication October 28, 2013.

\*Nuclear Medicine Department, Hospital Clinic, Barcelona, Spain; †CERMEP - Imagerie du Vivant, Lyon, France; ‡Neurodis Foundation, Lyon, France; §Division of Neuroscience and Mental Health, Faculty of Medicine, Imperial College London, London, United Kingdom; ¶TIGER, CRNL, INSERM U1028, CNRS 5292, Lyon, France; #Biophysics and Bioengineering Unit, Physiological Sciences Departament I, School of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain; \*\*Biomedical Research Networking Center in Bioengineering, Biomaterials and Nanomedicine (CIBER-BBN), Barcelona, Spain; and ††Department of Functional Neurology and Epileptology and IDEE, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

Address correspondence Sebastià Rubí, Nuclear Medicine Department, Hospital Clinic, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain. E-mail: s.rubi.sureda@gmail.com

Wiley Periodicals, Inc.

© 2013 International League Against Epilepsy

Tuberous sclerosis complex (TSC) is an autosomal dominant disorder characterized by hamartomas in various organs including the brain. About 70–90% of TSC patients develop epilepsy, most often characterized by drug-resistant seizures (Chu-Shore et al., 2010). Despite multiple cortical lesions, seizures often originate from a single tuber, for which surgical resection offers high rate of seizure freedom (Koh et al., 2000; Karenfort et al., 2002; Jarrar et al., 2004; Wu et al., 2010). However, the identification of the epileptogenic tuber remains a challenge. Indeed, standard neuroimaging methods, including fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging (FLAIR MRI) and positron emission tomography (PET) with [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose (FDG) cannot identify the tuber responsible for drug-resistant seizures (Rintahaka & Chugani, 1997; Pinto Gama et al., 2006). Conversely, functional MRI of epileptic spikes, diffusion tensor imaging, subtraction ictal single-photon emission computed tomography coregistered to MRI (SISCOM), and magnetoencephalography/magnetic source imaging (MEG/MSI) might help detecting the epileptogenic tuber (Koh et al., 1999; Iida et al., 2005; Jansen et al., 2006; Wu et al., 2006; Jacobs et al., 2008; Aboian et al., 2011; Tiwari et al., 2012). Similarly, PET with  $\alpha$ -[<sup>11</sup>C]methyl-L-tryptophan (AMT) was found to detect an increased uptake of AMT within the epileptogenic tuber, selectively, in about 50% of patients (Chugani et al., 1998b; Fedi et al., 2003; Kagawa et al., 2005). Although AMT is a tryptophan analogue that physiologically depicts serotonin synthesis rate (Muzik et al., 1997; Chugani et al., 1998a; Fedi et al., 2001; Juhasz et al., 2003), its increased uptake in epileptogenic tubers seems to primarily reflect changes in the kynurenine pathway (Chugani & Muzik, 2000; Fedi et al., 2001; Juhasz et al., 2003; Chugani, 2011). So far, two centers have evaluated the diagnostic value of AMT-PET in patients with TSC, using comparisons with subdural electroencephalography (EEG) recordings and surgical outcome (Chugani et al., 1998b; Asano et al., 2000; Fedi et al., 2003; Kagawa et al., 2005; Tiwari et al., 2012). In a recent review, these authors appealed for studies from other centers to further assess the clinical utility of AMT-PET (Kumar et al., 2011).

Accordingly, the aim of our study was to reassess the diagnostic accuracy of AMT-PET in TSC patients, using stereoelectroencephalography (SEEG) findings and surgical outcome as reference data whenever possible.

## MATERIAL AND METHODS

### Patients and presurgical evaluation

We reviewed all patients with definite TSC who underwent presurgical evaluation for refractory epilepsy in our center, including AMT-PET. All investigations, including AMT-PET, were performed as part of the clinical work-up that was judged necessary to optimally localize the

epileptogenic tuber to be resected. All patients, as well as their parents or caregivers when applicable, gave their informed consent to undertake these investigations, which were performed according to French ethical regulation.

Twelve patients were included (six male, median age 26 years, range 4–53 years), whose clinical features and tests performed in each of them are summarized in Table 1. All patients benefited from brain MRI and scalp video-EEG recording. MRI was performed using a 1.5 T Sonata scanner (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany), and included a three-dimensional (3D) anatomic millimetric T<sub>1</sub>-weighted sequence (repetition time [TR] 9.7 msec, echo time [TE] 4 msec) and a 3D fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sequence (slice thickness 3 mm, TR/TE 8 s/105 msec, inversion time 2,200 msec). An axial turbo-spin echo T<sub>2</sub>-weighted sequence (slice thickness 6 mm, TR/TE 2,260/90 msec) was also performed in eight patients. Additional noninvasive investigations were carried out in selected cases: FDG-PET (patients 1, 2, 4, and 7), SISCOM (patient 1), and MEG (patients 2 and 12).

Nine patients also underwent intracerebral EEG recordings using SEEG (Guenot et al., 2001). In four of these patients, SEEG was undertaken without any knowledge regarding AMT-PET findings (patients 1, 3, 4, and 6), since AMT-PET was performed after SEEG. In the remaining five patients (2, 5, 10, 11, and 12), AMT-PET findings were available at the time of SEEG, and could have theoretically influenced the placement of intracerebral electrodes. However, in all these nine patients, the general strategy was to place at least one electrode in any tuber considered potentially responsible for seizures, with a total of 8–16 (median = 12.5) implanted electrodes per patient. This could be readily achieved in six patients, where the number of implanted electrodes was equal to or exceeded that of the number of tubers. In the three remaining patients with 19–25 tubers, electrode placement was designed to allow several tubers to be sampled by the same electrode (e.g., ipsilateral mesial and lateral tubers aligned in the same coronal and axial planes), with the remaining nonimplanted tubers being placed in brain regions very unlikely to play a role in the patients' seizures according to their electroclinical features.

Previously to this AMT-PET study, three subjects had undergone a surgical procedure that failed to control seizures, including a thermocoagulation of the epileptogenic tuber in patients 3 and 4, and a left frontocentral corticectomy in patient 6. In all three patients, failure to control seizures was thought to reflect an epileptic tissue remnant within the previously identified epileptogenic zone, rather than mislocalizing intracerebral EEG data. Indeed the frontocentral resection performed in patient 6 could not remove part of the epileptic tuber located within the motor strip, and the volume of thermolesions achieved in patients 3 and 4 was smaller than that of the targeted tubers. The latter is in line with the view that thermolesion is a palliative



Table 1. Summary of clinical and AMT-PET data in the 12 patients included

Patient	Sex	Age	Number of tubers	Intracranial SEEG	Presumable epileptogenic tuber location <sup>a</sup>	Tubers with AMT-PET increased uptake <sup>a</sup>	Surgery after AMT-PET
1	F	42	19	Yes	Right anterior temporal ( <b>0.98</b> ) Left anterior temporal ( <b>0.98</b> )	Subtle left frontal ( <b>1.04</b> ) Subtle left parietal ( <b>1.08</b> ) Subtle left occipital ( <b>1.04</b> ) Subtle right parietal ( <b>1.01</b> ) Clear right frontal ( <b>1.21</b> ) <sup>b</sup>	No (because of bilateral foci)
2	F	28	3	Yes	Right frontal ( <b>1.21</b> )	Clear right frontal ( <b>1.21</b> ) <sup>b</sup>	Right frontal tuber lesionectomy
3	F	53	5	Yes <sup>c</sup>	Left frontal ( <b>1.0</b> )	Subtle left temporal ( <b>1.12</b> )	No (because of eloquent cortex)
4	M	38	10	Yes <sup>c</sup>	Left frontal ( <b>0.94</b> )	None	Awaits surgery
5	M	11	3	Yes	Right perisylvian ( <b>1.11</b> )	Clear right perisylvian ( <b>1.11</b> ) <sup>b</sup> Subtle left parietal ( <b>1.07</b> )	Awaits surgery
6	F	32	10	Yes <sup>c</sup>	Left central ( <b>0.91</b> )	Subtle right central ( <b>1.10</b> )	No further surgery (because of eloquent cortex)
7	M	19	6	No	Right frontal ( <b>0.86</b> )	None	Awaits SEEG
8	M	28	6	No	Left temporal ( <b>0.87</b> )	Subtle left temporopolar ( <b>0.92</b> )	Awaits SEEG
9	M	24	7	No	Left frontal (two tubers: <b>0.86/0.95</b> )	None	Refused SEEG and surgery
10	M	7	10	Yes	Left frontal (two tubers: <b>0.92/0.94</b> )	None	Awaits surgery
11	F	4	25	Yes	Right temporal (three tubers: <b>0.86/0.90/0.93</b> )	None	Right temporal resection
12	F	5	22	Yes	Right frontal ( <b>0.87</b> )	None	Right frontopolar tuber lesionectomy

<sup>a</sup>Value of semiquantitative index for each cited tuber is in bold in brackets.  
<sup>b</sup>Epileptogenic hyperintense tubers.  
<sup>c</sup>Patients already operated before AMT-PET, in whom SEEG was performed before this prior surgery.

rather than a curative procedure in most cases (Catenio et al., 2008). Nevertheless, the above procedures might have been large enough to alter the AMT uptake in the epileptogenic tuber, an issue that needs to be considered in the interpretation of data.

Three patients have been operated following AMT-PET, with a postoperative follow-up of 9–23 months. Complete seizure freedom was achieved in two patients (2 and 12), whereas the other one (patient 11) continued to having seizures.

We classified each tuber as being epileptogenic or nonepileptogenic on the basis of the best electroclinical evidence available. Seizure-free outcome after a tuber resection was considered as definitive proof of epileptogenicity of that tuber. Tubers involved at seizure onset during SEEG were also considered epileptogenic. In patients for whom neither SEEG nor successful surgery was performed, epileptogenic tubers were those topographically concordant with scalp video-EEG data, as determined by consensus of a multidisciplinary clinical conference. Location and number of epileptogenic tubers in each patient are summarized in Table 1.

### $\alpha$ -[<sup>11</sup>C]methyl-L-tryptophan-PET

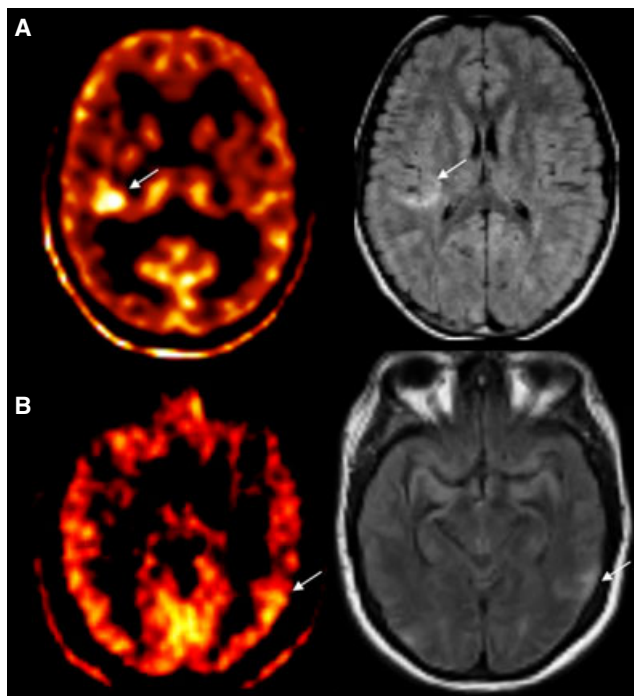
The methodology of tracer production has been described previously (Chakraborty et al., 1996). Patients fasted for 6 h prior to the tracer injection to establish stable plasma concentrations of tryptophan and large neutral amino acids for the duration of the study.  $\alpha$ -[<sup>11</sup>C]methyl-L-tryptophan

(4 MBq/kg) was injected intravenously over 2 min. PET scans were acquired in 3D mode, using a CTI Exact HR+ (Siemens Healthcare) in the first six patients, and using a Siemens Biograph mCT/S64 (Siemens Healthcare) in the last six patients. Attenuation maps were derived from transmission scans obtained with either <sup>68</sup>Ge rod sources (Exact HR+), or CT scans (Biograph mCT/S64). A 60-min dynamic emission scan was performed with the acquisition starting immediately after radiotracer injection (24 frames: 14 × 30 s, 3 × 60 s, 4 × 300 s, 3 × 600 s). Sinograms were corrected for attenuation and scatter. CTI Exact HR+ images were then reconstructed with a filtered backprojection (FBP) algorithm (Hann filter, cutoff at 0.5 of Nyquist frequency), yielding volumes of 128 × 128 × 63 voxels with a size of 2.06 × 2.06 × 2.42 mm<sup>3</sup>. For Biograph mCT/S64 studies, reconstruction was done with FBP incorporating time-of-flight information (FBP-TOF) with 4 mm Gaussian kernel postfiltering, yielding 24 brain volumes of 128 × 128 × 109 with a voxel volume of 2.04 × 2.04 × 2.03 mm<sup>3</sup>. PET data from 30 to 60 min postinjection were summed and converted to units of Becquerel per cubic centimeter (Bq/cm<sup>3</sup>). These images were used in the subsequent visual and quantitative analyses.

### Detection of cortical tubers and AMT-PET visual analysis

Identification of cortical tubers was based on visual review of FLAIR and T<sub>2</sub> MRI sequences. All focal cortical

hyperintense lesions were considered cortical tubers. In cases where the hyperintensity bordered on, but did not clearly involve the cortex, the complex consisting of the focal lesion and its overlying cortex was defined as a tuber. Hyperintensities located deeper within the white matter were not considered part of the cortical tubers, since they typically correspond to migration lines or other nonepileptogenic abnormalities seen in TSC. MRI and FDG-PET scans were coregistered with AMT-PET data from the same patient using SPM8 software (Wellcome Trust Center for Neuroimaging, University College of London, London, United Kingdom). Coregistered PET and MR images were displayed for simultaneous review and interpretation using a previously validated application (Larrabide et al., 2010). We visually rated the degree of AMT tracer uptake inside each cortical tuber and its immediate vicinity by comparing the image intensity to the surrounding cortex and, where possible, to contralateral homotopic healthy cortex. Each lesion was assigned to one of the following ordered categories (see Fig. 1): clearly hypointense (“clear-hypo”), subtly hypointense (“subtle-hypo”), isointense (“iso”), subtly hyperintense (“subtle-hyper”), and clearly hyperintense (“clear-hyper”). This qualitative evaluation was carried out



**Figure 1.**

Examples of clear and subtle visually increased AMT uptake in cortical tubers (arrows). **(A)** Clearly hyperintense (“clear-hyper”) right perisylvian tuber in patient 5. **(B)** Subtly hyperintense (“subtle-hyper”) left temporal tuber in patient 3. It is worth noting that the clearly hyperintense focus is already seen on a PET alone basis, whereas the subtle focus needs some prior knowledge of the underlying lesion on MRI to be outlined.

*Epilepsia* © ILAE

by consensus between two neuronuclear imaging experts (SR and PR) who were blinded to all other information on the subjects.

### Regions of interest and semiquantitative analysis

Regions of interest (ROIs) were manually drawn by SR around all cortical tubers on FLAIR images using MRICron software (Rorden & Brett, 2000), following delineation criteria identical to those described in the previous section for visual lesion detection. Anatomic segmentations were generated on T<sub>1</sub>-weighted MR images using MAPER (multi-atlas propagation with enhanced registration [Heckemann et al., 2010]), using 30 atlases of healthy young adults (Hammers et al., 2003). This procedure yields 83 anatomic regions of interest (ROIs), including 62 cortical and 21 sub-cortical. By merging each subject’s labeled volume with the labeled volume identifying the tubers, we obtained a final map that identified the anatomic region affected by each tuber, as well as all lesion-free regions. These maps were then coregistered to AMT-PET images by inversion of transform parameters from the MRI space to the AMT-PET space. Mean and maximum activity values (in Bq/ml) were determined for lesional and nonlesional ROIs. A semiquantitative index was calculated for each lesional tuber ROI, using the following formula: [tuber maximum activity value]/[average of the maximum activity values of all healthy cortical regions]. The healthy cortical regions were defined as the lesion-free portions of the 62 cortical regions provided by MAPER.

### Data analysis

We explored the relationship between the visual interpretation of AMT-PET and the index values of semiquantitative analysis at a descriptive level and using the nonparametric trend test of Jonckheere-Terpstra. We evaluated the relationship between tubers’ epileptogenicity and AMT uptake using chi-square test (or Fisher’s exact test instead if required) for the categorical variables and Mann-Whitney *U* test for the quantitative variables ( $p < 0.05$  was considered significant). Diagnostic accuracy of AMT-PET in detecting epileptogenic tubers was calculated for visual interpretation providing 95% confidence intervals (95% CIs) for sensitivity and specificity measures. Statistical procedures were performed using SPSS version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A.).

## RESULTS

### MRI and FDG-PET findings

In the 12 patients, 126 cortical tubers were detected on FLAIR MR images (median 8.5 tubers per patient; range 3–25; see Table 1). T<sub>1</sub>- and T<sub>2</sub>-weighted MRI images did not show additional tubers not visualized on FLAIR images. Tubers were distributed throughout both hemispheres in all patients. In the four patients (1, 2, 4, and 7) in whom

FDG-PET was performed, 25 of 38 tubers were visually normometabolic, mostly the smallest tubers (mean volume of 1.2 cc), whereas the other 13 showed various degrees of hypometabolism (mean volume of 2 cc).

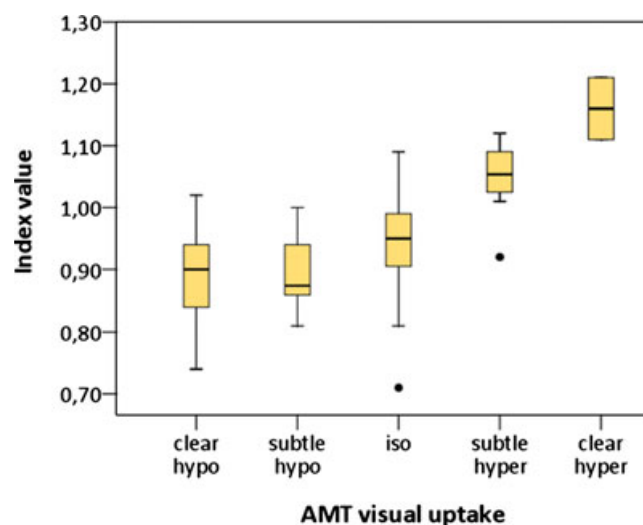
### $\alpha$ -[<sup>11</sup>C]methyl-L-tryptophan-PET findings

Two of 12 patients demonstrated a tuber with clear visually increased AMT uptake, one of whom also showed a subtle increased AMT uptake in another contralateral tuber (see Table 1). Four other patients showed only subtle increased AMT uptake, restricted to a single tuber in three of them, but observed in four different tubers in the remaining patient. Among the 126 tubers observed, 2 (1.6%) were classified as “clear-hyper”, 8 (6.3%) as “subtle-hyper”, 64 (50.8%) as “iso”, 10 (7.9%) as “subtle-hypo”, and 42 (33.3%) as “clear-hypo” in the visual interpretation of AMT-PET images.

The relationship between visual and semiquantitative results is plotted in Figure 2, showing that the calculated index increased linearly across the five visual ordinal categories ( $p < 0.05$ ). However, one “subtle-hyper” tuber displayed a higher index (1.12, patient 3) than the lowest index associated with a “clear-hyper” tuber (1.11, patient 5), with three other “subtle-hyper” tubers showing comparable values between 1.07 and 1.10.

### Comparison of AMT-PET findings to tuber epileptogenicity

The only two tubers (in patients 2 and 5) with clear increase of AMT uptake proved to be epileptogenic based on SEEG data, yielding a per-patient sensitivity of clearly AMT increased uptake of 17% (2/12). This finding was confirmed by successful surgical resection in one patient, whereas the other is awaiting surgery.



**Figure 2.** Box plots showing the distribution of values of the semiquantitative index for each visual uptake category.  
Epilepsia © ILAE

The situation was different for the eight “subtle-hyper” tubers observed in five different patients. Four of these patients underwent SEEG, which consistently showed that seizure onset did not occur at the site of the “subtle-hyper” tubers. In the fifth patient, who demonstrated a single “subtle-hyper” tuber in the left temporal pole, scalp video-EEG data suggested an ictal onset within another tuber located in the same lobe, but over the left Heschl’s gyrus. However, this impression has not yet been confirmed by SEEG.

In the overall pool of 126 tubers, a statistically significant relationship ( $p = 0.017$ ) between the presence of clearly increased uptake and epileptogenicity was demonstrated. The distribution of visual AMT-PET findings in both groups of tubers, epileptogenic and nonepileptogenic, is depicted in Table 2. The per-lesion sensitivity and specificity of clearly AMT increased uptake for epileptogenicity were 12% (95% CI 3–34%) and 100% (95% CI 97–100%), respectively. Conversely, the mean value of the semiquantitative index was slightly higher in the group of epileptogenic lesions (0.95 vs. 0.93), although this finding was not significant.

To date, three patients have been operated following AMT-PET, and two of them (2 and 12) are since seizure free. In one of them (patient 2), the AMT “clear-hyper” tuber whose involvement at seizure onset had been proved by SEEG was resected. The two others did not show any tuber with clear or subtle increased AMT uptake.

## DISCUSSION

AMT-PET experience in tuberous sclerosis comes primarily from two research groups based in Detroit (MI, U.S.A.) (Chugani et al., 1998b; Asano et al., 2000; Kagawa et al., 2005) and Montreal (QC, Canada) (Fedi et al., 2003). Our study partly confirms their experience, showing that clear increased AMT uptake is suggestive of an epileptogenic tuber, whereas demonstrating that more subtle increased AMT uptake has no such value, translating into a lower sensitivity of AMT-PET than that previously reported.

In this cohort of 12 patients with 126 tubers, where coregistration of AMT-PET and FLAIR MRI images offered an optimal evaluation of the AMT uptake of tubers, the overall proportion of tubers with any degree of visually detectable

**Table 2. Relationship between visual AMT uptake and epileptogenicity for all 126 lesions studied**

	AMT visual				
	Clear-hypo	Subtle-hypo	Iso	Subtle-hyper	Clear-hyper
Epileptogenic					
No	34	7	60	8	0
Yes	8	3	4	0	2

increased AMT uptake was 10/126 (7.9%), with only two of these (1.6%) displaying a high degree of uptake. Among the previous studies, none included a systematic visual differentiation between clear and mild AMT increased uptake in the way we did, and only Fedi et al. (2003) detailed in their methods a dedicated visual inspection of the AMT-PET images performed by independent observers, from which they confidently reported 4/38 (10.5%) tubers with increased uptake. The other authors (Chugani et al., 1998b; Asano et al., 2000; Kagawa et al., 2005) mostly based their AMT-PET images analysis on a semiquantitative approach by defining a tuber/surrounding cortex uptake ratio from the average activities inside each previously delineated ROIs. Asano et al. (2000) studied 18 children, including 9 already reported in (Chugani et al., 1998b), and found 39/258 (15%) of tubers to have increased AMT uptake defined as a ratio above 0.98. Kagawa et al. (2005) found 30/179 (16.8%) of tubers with increased uptake, defined as a ratio of at least 1.01. We also chose a ROI activity-based method to carry on our semiquantitative analysis, since it constitutes an adequate alternative to the more complex and invasive kinetic modeling approaches (Muzik et al., 1997; Chugani et al., 1998b; Okazawa et al., 2000; Fedi et al., 2003). The semiquantitative index used in our study significantly correlated with visual analysis but did not prove superior to the latter for detecting epileptogenic tubers. Furthermore, “clear” and “subtle” hyper tubers demonstrated overlapping values. One reason for this discrepancy could be the reference region, defined as the mean of the maximum values observed in the lesion-free portions of each of the brain cortical ROIs. Depending on the number and location of tubers in each individual patient, the distribution of the portions of healthy cortex used as a reference will differ. Because physiologic AMT uptake varies among the different brain regions, differences in those used as a reference might have an influence on our index and could explain lower values than expected in “clear-hyper” tuber, and/or higher than expected in “subtle-hyper.” Another limitation of our semiquantitative method was the anatomically drawn ROIs used for delineating the tubers, the cortical borders of which can be elusive. This likely resulted in underestimating the extent of some tubers, including that where the area of subtle increased AMT uptake was located outside the corresponding tuber ROI, accounting for an outlying value for this category of AMT findings (see Fig. 2).

It is interesting to note that the four patients with FDG-PET had a high proportion of tubers classified as normometabolic, at odds with the general view that most tubers are hypometabolic. However, most of the normometabolic tubers were small-sized and actually smaller than those displaying hypometabolism. Although this finding could reflect less metabolic abnormalities in smaller tubers, it can also be explained by spilling-in phenomena in relation to partial volume effect.

We confirmed that tubers with clear increased AMT uptake corresponded to the seizure-onset zone as delineated by intracerebral EEG in the corresponding patients, one of whom was rendered seizure free following the surgical resection of this tuber, and the other awaits surgery. This implied a sensitivity of clear increase of AMT uptake for epileptogenicity of 17% in a per-patient approach, whereas in the overall pool of lesions the sensitivity and specificity were 12% and 100%, respectively. In contrast, none of the eight tubers displaying subtle increased AMT uptake proved epileptogenic, including seven that were investigated with intracerebral electrodes. These findings differ from those previously published in the field.

Asano et al. (2000) found at least one epileptogenic tuber with an AMT uptake ratio  $>0.98$  in 15/18 (84%) patients, providing a sensitivity of 40.7% and specificity of 90.9%. However, they considered a tuber as epileptogenic when located in the same lobe as ictal onset determined by scalp EEG or subdural EEG, the latter being available in 5 of 18 patients. Kagawa et al. (2005) studied the correspondence between tubers with increased AMT uptake and ictal onset determined by subdural EEG in 14 patients and by scalp EEG in 3 patients. They found such a correspondence in 16/17 (94%) patients, by defining AMT increased uptake as a ratio value of at least 1.01. Among the 30 tubers with AMT increased uptake, 23 participated to ictal onset. Nineteen of the 30 tubers with AMT increased uptake were confirmed as epileptogenic by good outcome after surgical removal, whereas five others remained equivocal. These authors highlighted the fact that all tubers with a ratio  $\geq 1.10$  (11 tubers in 9 patients) were all unequivocally epileptogenic by surgical outcome, again stressing the relevance of clear AMT hyperintensity as an epileptogenic marker. From an ROC curve analysis based on the surgical outcome criteria, they obtained an uptake ratio cutoff  $>1.03$  for epileptogenicity, yielding a sensitivity of 74% and a specificity of 100%. However, this ROC curve analysis was applied to the subset of 30 tubers with AMT increased uptake (ratio  $\geq 1.01$ ), rather than the entire tuber population, probably leading to overestimate sensitivity. The issue of mildly increased AMT uptake was briefly addressed by the authors. Some tubers with mild AMT hyperintensity (ratio  $< 1.03$ ) seemed to be nonepileptogenic by surgical outcome criteria (i.e., seizure free despite nonresection), whereas several others proved responsible of seizures after surgical resection. This contrasts with our results, where none of the eight tubers with subtly increased AMT uptake was involved at ictal onset, as confirmed by SEEG in seven of them. Finally, Fedi et al. (2003) defined an epileptogenic tuber as the one best explaining the scalp EEG findings and seizure semiology, and reported four epileptogenic tubers with AMT increased uptake in eight patients. Their quantitative approach, based on kinetic modeling, demonstrated that epileptogenic tubers had higher mean uptake constant ( $K^*$ )

values than nonepileptogenic tubers and homologous cortical regions in healthy controls.

The reasons for our relatively less encouraging findings are not straightforward. A possible influence of age and/or epilepsy duration could be surmised, given that a majority of our patients were adults, whereas the other studies were mostly based on pediatric populations. However, no other evidence supporting this hypothesis is currently available. In fact, the two patients with a clear increased AMT uptake delineating an underlying epileptogenic tuber included one adult and one child. Another possible explanation is that three of our patients underwent a thermocoagulation or a surgical resection prior to AMT-PET. Although these procedures did not control the patients' epilepsy, they might still have targeted an epileptogenic tuber while masking associated increased AMT uptake. However, others have used AMT-PET in patients with previous unsuccessful epilepsy surgery considered for reintervention, and showed that PET could detect increased AMT uptake at the vicinity of previously resected regions that corresponded to the remaining epileptogenic tissue (Juhasz et al., 2004). Partial volume effect represents another potential limitation, in particular for detecting increased AMT uptake in small tubers. Accordingly, some authors have excluded small tubers from their analysis (Kagawa et al., 2005). However, this is unlikely to account for the lower sensitivity of AMT-PET in our series, since as confirmed by our data, smaller tubers are usually not epileptogenic (Cusmai et al., 1990; Pascual-Castroviejo et al., 2012).

Finally, the gold standard used for defining epileptogenicity of tubers might account for part of the discordance between our findings and those from others. Invasive EEG was available in 9 of our 12 patients, a higher proportion than those of most previously published series (Chugani et al., 1998b; Asano et al., 2000; Fedi et al., 2003). Furthermore, we used an invasive EEG technique, SEEG, which allows investigating all or the great majority of tubers, bilaterally, including those placed in deeply located brain regions such as the mesial orbitofrontal cortex or the insula, thus providing more firm conclusion as to which tubers are truly epileptogenic. Such extensive coverage of tubers is usually not possible with grids, as used by others (Chugani et al., 1998b; Asano et al., 2000; Kagawa et al., 2005). According to these differences, our lack of sensitivity might partly reflect greater accuracy in identifying the epileptogenic tuber.

Although of limited sensitivity in our experience, the clinical usefulness of AMT-PET still deserves to be considered according to the challenging complexity of epilepsy surgery in tuberous sclerosis, and the high specificity of clear increased AMT uptake. Our findings also reinforce the need for developing other approaches, such as SISCOM, MEG/MSI, and diffusion-weighted MRI, which have been reported as promising for detecting epileptogenic tubers

(Koh et al., 1999; Jansen et al., 2003; Wu et al., 2006; Aboian et al., 2011; Tiwari et al., 2012).

## ACKNOWLEDGMENTS

SR was supported by the Fundació Universitària Agustí Pedro i Pons, Universitat de Barcelona. Authors affiliated with the Division of Neuroscience and Mental Health, Faculty of Medicine, Imperial College London, United Kingdom, are grateful for support from the NIHR Biomedical Research Centre funding scheme. The authors would like to thank C. Tourville, F. Bonnefoi, F. Lavenne, D. Ibarrola, C. Vighi, F. Vey, and V. Berthier from CERMEP for their excellent technical assistance and Dorothée Ville for her clinical contribution.

## DISCLOSURE

None of the authors has any conflict of interest to disclose. We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

## REFERENCES

- Aboian MS, Wong-Kissel LC, Rank M, Wetjen NM, Wirrell EC, Witte RJ. (2011) SISCOM in children with tuberous sclerosis complex-related epilepsy. *Pediatr Neurol* 45:83–88.
- Asano E, Chugani DC, Muzik O, Shen C, Juhasz C, Janisse J, Ager J, Canady A, Shah JR, Shah AK, Watson C, Chugani HT. (2000) Multimodality imaging for improved detection of epileptogenic foci in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 54:1976–1984.
- Catenoix H, Manguiere F, Guenot M, Ryvlin P, Bissery A, Sindou M, Isnard J. (2008) SEEG-guided thermocoagulations: a palliative treatment of nonoperable partial epilepsies. *Neurology* 71:1719–1726.
- Chakraborty PK, Mangner TJ, Chugani DC, Muzik O, Chugani HT. (1996) A high-yield and simplified procedure for the synthesis of alpha-[11C] methyl-L-tryptophan. *Nucl Med Biol* 23:1005–1008.
- Chugani DC. (2011) Alpha-methyl-L-tryptophan: mechanisms for tracer localization of epileptogenic brain regions. *Biomark Med* 5:567–575.
- Chugani DC, Muzik O. (2000) Alpha[C-11]methyl-L-tryptophan PET maps brain serotonin synthesis and kynurenine pathway metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab* 20:2–9.
- Chugani DC, Muzik O, Chakraborty P, Mangner T, Chugani HT. (1998a) Human brain serotonin synthesis capacity measured in vivo with alpha-[C-11]methyl-L-tryptophan. *Synapse* 28:33–43.
- Chugani DC, Chugani HT, Muzik O, Shah JR, Shah AK, Canady A, Mangner TJ, Chakraborty PK. (1998b) Imaging epileptogenic tubers in children with tuberous sclerosis complex using alpha-[11C]methyl-L-tryptophan positron emission tomography. *Ann Neurol* 44:858–866.
- Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. (2010) The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 51:1236–1241.
- Cusmai R, Chiron C, Curatolo P, Dulac O, Tran-Dinh S. (1990) Topographic comparative study of magnetic resonance imaging and electroencephalography in 34 children with tuberous sclerosis. *Epilepsia* 31:747–755.
- Fedi M, Reutens D, Okazawa H, Andermann F, Boling W, Dubeau F, White C, Nakai A, Gross DW, Andermann E, Diksic M. (2001) Localizing value of alpha-methyl-L-tryptophan PET in intractable epilepsy of neocortical origin. *Neurology* 57:1629–1636.
- Fedi M, Reutens DC, Andermann F, Okazawa H, Boling W, White C, Dubeau F, Nakai A, Gross DW, Andermann E, Diksic M. (2003) Alpha-[11C]-methyl-L-tryptophan PET identifies the epileptogenic tuber and correlates with interictal spike frequency. *Epilepsy Res* 52:203–213.
- Guenot M, Isnard J, Ryvlin P, Fischer C, Ostrowsky K, Manguiere F, Sindou M. (2001) Neurophysiological monitoring for epilepsy surgery: the Talairach SEEG method. StereoElectroEncephalography. Indications, results, complications and therapeutic applications in a series of 100 consecutive cases. *Stereotact Funct Neurosurg* 77:29–32.

- Hammers A, Allom R, Koeppe MJ, Free SL, Myers R, Lemieux L, Mitchell TN, Brooks DJ, Duncan JS. (2003) Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. *Hum Brain Mapp* 19:224–247.
- Heckemann RA, Keihaninejad S, Aljabar P, Rueckert D, Hajnal JV, Hammers A, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2010) Improving intersubject image registration using tissue-class information benefits robustness and accuracy of multi-atlas based anatomical segmentation. *Neuroimage* 51:221–227.
- Iida K, Otsubo H, Mohamed IS, Okuda C, Ochi A, Weiss SK, Chuang SH, Snead OC. (2005) Characterizing magnetoencephalographic spike sources in children with tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 46:1510–1517.
- Jacobs J, Rohr A, Moeller F, Boor R, Kobayashi E, LeVan Meng P, Stephani U, Gotman J, Siniatchkin M. (2008) Evaluation of epileptogenic networks and identification of the epileptogenic tuber using EEG-fMRI. *Epilepsia* 49:816–825.
- Jansen FE, Braun KP, van Nieuwenhuizen O, Huiskamp G, Vincken KL, van Huffelen AC, van der Grond J. (2003) Diffusion-weighted magnetic resonance imaging and identification of the epileptogenic tuber in patients with tuberous sclerosis. *Arch Neurol* 60:1580–1584.
- Jansen FE, Huiskamp G, van Huffelen AC, Bourez-Swart M, Boere E, Gebbink T, Vincken KL, van Nieuwenhuizen O. (2006) Identification of the epileptogenic tuber in patients with tuberous sclerosis: a comparison of high-resolution EEG and MEG. *Epilepsia* 47:108–114.
- Jarrar RG, Buchhalter JR, Raffel C. (2004) Long-term outcome of epilepsy surgery in patients with tuberous sclerosis. *Neurology* 62:479–481.
- Juhasz C, Chugani DC, Muzik O, Shah A, Asano E, Mangner TJ, Chakraborty PK, Sood S, Chugani HT. (2003) Alpha-methyl-L-tryptophan PET detects epileptogenic cortex in children with intractable epilepsy. *Neurology* 60:960–968.
- Juhasz C, Chugani DC, Padhye UN, Muzik O, Shah A, Asano E, Mangner TJ, Chakraborty PK, Sood S, Chugani HT. (2004) Evaluation with alpha-[11C]methyl-L-tryptophan positron emission tomography for reoperation after failed epilepsy surgery. *Epilepsia* 45:124–130.
- Kagawa K, Chugani DC, Asano E, Juhasz C, Muzik O, Shah A, Shah J, Sood S, Kupsky WJ, Mangner TJ, Chakraborty PK, Chugani HT. (2005) Epilepsy surgery outcome in children with tuberous sclerosis complex evaluated with alpha-[11C]methyl-L-tryptophan positron emission tomography (PET). *J Child Neurol* 20:429–438.
- Karenfort M, Kruse B, Freitag H, Pannek H, Tuxhorn I. (2002) Epilepsy surgery outcome in children with focal epilepsy due to tuberous sclerosis complex. *Neuropediatrics* 33:255–261.
- Koh S, Jayakar P, Resnick T, Alvarez L, Liit RE, Duchowny M. (1999) The localizing value of ictal SPECT in children with tuberous sclerosis complex and refractory partial epilepsy. *Epileptic Disord* 1:41–46.
- Koh S, Jayakar P, Dunoyer C, Whiting SE, Resnick TJ, Alvarez LA, Morrison G, Ragheb J, Prats A, Dean P, Gilman J, Duchowny MS. (2000) Epilepsy surgery in children with tuberous sclerosis complex: presurgical evaluation and outcome. *Epilepsia* 41:1206–1213.
- Kumar A, Asano E, Chugani HT. (2011) Alpha-[(11)C]-methyl-L-tryptophan PET for tracer localization of epileptogenic brain regions: clinical studies. *Biomark Med* 5:577–584.
- Larrabide I, Omedas P, Martelli Y, Planes X, Nieber M, Moya JA, Butakoff C, Sebastián R, Camara O, De Craene M, Bijmens BH, Frangi AF. (2010) Gimias: an open source framework for efficient development of research tools and clinical prototypes. *Func Imaging and Modeling of the Heart, ser. Lecture Notes in Computer Science* 5528:417–426.
- Muzik O, Chugani DC, Chakraborty P, Mangner T, Chugani HT. (1997) Analysis of [C-11]alpha-methyl-tryptophan kinetics for the estimation of serotonin synthesis rate in vivo. *J Cereb Blood Flow Metab* 17:659–669.
- Okazawa H, Leyton M, Benkelfat C, Mzengeza S, Diksic M. (2000) Statistical mapping analysis of serotonin synthesis images generated in healthy volunteers using positron-emission tomography and alpha-[11C]methyl-L-tryptophan. *J Psychiatry Neurosci* 25:359–370.
- Pascual-Castroviejo I, Hernandez-Moneo JL, Pascual-Pascual SI, Viano J, Gutierrez-Molina M, Velazquez-Fragua R, Quinones Tapia D, Morales Bastos C. (2012) Significance of tuber size for complications of tuberous sclerosis complex. *Neurologia* Dec 27 [Epub ahead of print].
- Pinto Gama HP, da Rocha AJ, Braga FT, da Silva CJ, Maia AC Jr, de Campos Meirelles RG, Mendonca do Rego JI, Lederman HM. (2006) Comparative analysis of MR sequences to detect structural brain lesions in tuberous sclerosis. *Pediatr Radiol* 36:119–125.
- Rintahaka PJ, Chugani HT. (1997) Clinical role of positron emission tomography in children with tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 12:42–52.
- Rorden C, Brett M. (2000) Stereotaxic display of brain lesions. *Behav Neurol* 12:191–200.
- Tiwari VN, Kumar A, Chakraborty PK, Chugani HT. (2012) Can diffusion tensor imaging (DTI) identify epileptogenic tubers in tuberous sclerosis complex? Correlation with alpha-[11C]methyl-L-tryptophan ([11C]AMT) positron emission tomography (PET). *J Child Neurol* 27:598–603.
- Wu JY, Sutherland WW, Koh S, Salamon N, Jonas R, Yudovin S, Sankar R, Shields WD, Mathern GW. (2006) Magnetic source imaging localizes epileptogenic zone in children with tuberous sclerosis complex. *Neurology* 66:1270–1272.
- Wu JY, Salamon N, Kirsch HE, Mantle MM, Nagarajan SS, Kurelowech L, Aung MH, Sankar R, Shields WD, Mathern GW. (2010) Noninvasive testing, early surgery, and seizure freedom in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 74:392–398.

**Resumen:**

- Revisión de los 12 pacientes (4-53 años) con epilepsia refractaria asociada a esclerosis tuberosa que han sido valorados hasta la actualidad en la Unidad de Epilepsia del centro investigador. En todos ellos se aplicó un protocolo estandarizado de evaluación prequirúrgica incluyendo además una PET-AMT.
- En 9 de los 12 pacientes se implantaron electrodos intracraneales profundos para monitorización SEEG.
- Se identificaron un total de 126 túbers por RM-FLAIR en los 12 pacientes. Solamente se identificaron dos túbers con hipercaptación intensa en la PET-AMT (“clear-hyper”) en dos de los sujetos, uno de los cuales presentó además otro túber con hipercaptación moderada (“subtle-hyper”). Otros cuatro pacientes presentaron algún túber con hipercaptación moderada.
- Se calculó para cada túber un índice semicuantitativo de captación basado en los valores máximos de actividad en la lesión y en áreas de córtex sano como referencia. Los valores de este índice mostraron un nivel significativo de correlación con los distintos grados de captación por inspección visual de las imágenes PET-AMT.
- Los dos túbers con hipercaptación intensa de <sup>11</sup>C-AMT demostraron ser epileptogénicos en los registros SEEG con electrodos intracraneales. Ningún túber con hipercaptación moderada demostró relación con la ZE presumible por datos electroclínicos.
- La PET-AMT mostró por tanto una sensibilidad del 17% en un análisis por pacientes (2/12). En un análisis por lesiones (126 túbers totales), la sensibilidad fue del 12% y la especificidad del 100%.

### **3. Utilidad de la PET-MET en la caracterización de tumores cerebrales epileptógenos**

**Trabajo:** “Exactitud de la  $^{11}\text{C}$ -metionina en la distinción de tumores disembrioplásticos neuroepiteliales de otros tumores cerebrales epileptógenos”

(Accuracy of distinguishing between dysembryoplasticneuroepithelial tumors and other epileptogenic brain neoplasms with  $^{11}\text{C}$ -methionine PET. Neuro-Oncology 2014; 16: 1417-1426).



## Accuracy of distinguishing between dysembryoplastic neuroepithelial tumors and other epileptogenic brain neoplasms with [<sup>11</sup>C]methionine PET

Sylvain Rheims<sup>†</sup>, Sebastià Rubi<sup>†</sup>, Sandrine Bouvard, Emilien Bernard, Nathalie Streichenberger, Marc Guenet, Didier Le Bars, Alexander Hammers, and Philippe Ryvlin

Department of Functional Neurology and Epileptology and Institute of Epilepsies (IDEE) (S.Rh., E.B., P.R.); Department of Pathology (N.S.); Department of Functional Neurosurgery (M.G.); Hospices Civils de Lyon, Lyon, France; Lyon Neuroscience Research Center, INSERM U1028/CNRS UMR5292, Lyon, France (S.Rh., S.B., P.R.); CERMEP–Imagerie du Vivant, Lyon, France (S.B., D.L.B.); Neurodis Foundation, CERMEP–Imagerie du Vivant, Lyon, France (A.H.); Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, Spain (S.Ru.)

**Corresponding Author:** Philippe Ryvlin, MD, PhD, Department of Functional Neurology and Epileptology, Hospices Civils de Lyon, 59 boulevard Pinel, 69003 Lyon, France (ryvlin@cermep.fr).

<sup>†</sup>These authors contributed equally to this work.

**Background.** Dysembryoplastic neuroepithelial tumors (DNTs) represent a prevalent cause of epileptogenic brain tumors, the natural evolution of which is much more benign than that of most gliomas. Previous studies have suggested that [<sup>11</sup>C]methionine positron emission tomography (MET-PET) could help to distinguish DNTs from other epileptogenic brain tumors, and hence optimize the management of patients. Here, we reassessed the diagnostic accuracy of MET-PET for the differentiation between DNT and other epileptogenic brain neoplasms in a larger population.

**Methods.** We conducted a retrospective study of 77 patients with focal epilepsy related to a nonrapidly progressing brain tumor on MRI who underwent MET-PET, including 52 with a definite histopathology. MET-PET data were assessed by a structured visual analysis that distinguished normal, moderately abnormal, and markedly abnormal tumor methionine uptake and by semiquantitative ratio measurements.

**Results.** Pathology showed 21 DNTs (40%), 10 gangliogliomas (19%), 19 low-grade gliomas (37%), and 2 high-grade gliomas (4%). MET-PET visual findings significantly differed among the various tumor types ( $P < .001$ ), as confirmed by semiquantitative analyses ( $P < .001$  for all calculated ratios), regardless of gadolinium enhancement on MRI. All gliomas and gangliogliomas were associated with moderately or markedly increased tumor methionine uptake, whereas 9/21 DNTs had normal methionine uptake. Receiver operating characteristics analysis of the semiquantitative ratios showed an optimal cutoff threshold that distinguished DNTs from other tumor types with 90% specificity and 89% sensitivity.

**Conclusions.** Normal MET-PET findings in patients with an epileptogenic nonrapidly progressing brain tumor are highly suggestive of DNT, whereas a markedly increased tumor methionine uptake makes this diagnosis unlikely.

**Keywords:** brain tumor, dysembryoplastic neuroepithelial tumor, epilepsy, methionine PET.

Brain tumors are among the most frequent causes of symptomatic focal epilepsy.<sup>1</sup> Although seizures can reveal aggressive neoplasms—such as high-grade gliomas and brain metastases—that require rapid oncologic management, epilepsy is frequently related to nonrapidly progressing brain tumors. Low-grade gliomas and glioneuronal tumors, such as gangliogliomas and dysembryoplastic neuroepithelial tumors (DNTs), are considered the most epileptogenic.<sup>2</sup>

From a clinical point of view, the discovery of a nonrapidly progressing lesion in a patient with epilepsy raises the question as to whether or not this lesion is at risk of malignant transformation and should be resected, regardless of seizure control. Malignant transformation is the rule in low-grade glial tumor and occurs in about 5% of gangliogliomas.<sup>3</sup> In contrast, DNTs are generally considered nonprogressive and not life threatening, with only

Received 25 April 2013; accepted 31 January 2014

© The Author(s) 2014. Published by Oxford University Press on behalf of the Society for Neuro-Oncology. All rights reserved.

For permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.

very rare malignant transformations reported after brain radiotherapy.<sup>4</sup> Differentiation between DNT and other tumor types has thus a significant impact on patient management, in particular when the lesion is located in an eloquent area with significant risk of postoperative deficits. This issue is aggravated by the fact that biopsy is also likely to misdiagnose DNT if it is missing its specific glioneuronal component.<sup>5</sup>

Magnetic resonance imaging (MRI) may suggest the pathology underlying epileptogenic brain tumors,<sup>6–9</sup> with some features highly suggestive of DNT, including deformation of the overlying skull.<sup>8,10</sup> However, these features are lacking in a significant proportion of cases, especially in tumors with mesial temporal location. Accordingly, misclassifications have been repeatedly reported,<sup>6,9</sup> justifying the need to strengthen diagnosis with additional investigations.

[<sup>11</sup>C]methionine PET (MET-PET) has been proposed as an additional tool to better grade nonrapidly progressing brain tumors.<sup>11</sup> High-grade gliomas are associated with higher methionine uptake than low-grade gliomas.<sup>11</sup> MET-PET has also been used to distinguish glioneuronal tumors from gliomas.<sup>12–17</sup> A previous study in our center<sup>16</sup> suggested that MET-PET might be a clinically useful and reliable predictor of the histopathology of epileptogenic brain tumors, with normal methionine uptake being suggestive of DNT. Although this previous study remains the largest MET-PET series of patients with nonrapidly progressing epileptogenic brain tumors, only 11 DNTs were included among the 27 participants.

Here, we review our center's experience with MET-PET for the differentiation between DNTs and other epileptogenic brain neoplasms in a total of 77 patients evaluated to date, including 52 with a definite histopathology.

## Patients and Methods

We retrospectively reviewed the database of 131 patients who underwent MET-PET at our institution between January 1996 and December 2010.

Patients were selected according to the following criteria: (i) they underwent a MET-PET investigation for assessing an epileptogenic brain lesion compatible with a diagnosis of low-grade tumor, (ii) MRI was available for review, and (iii) MET-PET data were acquired on a high-resolution scanner (Siemens HR+), which quality enabled valid analysis. This selection process excluded: (i) 24 patients with epilepsy but no MRI lesion compatible with a diagnosis of brain tumor who underwent MET-PET as part of the specific ongoing protocol to characterize methionine uptake in nontumoral epileptogenic tissue, (ii) 4 patients with a noncortical mass-occupying lesion (including brainstem and spinal cord) and no epilepsy, (iii) 2 patients with a rapidly evolving brain tumor excluding the possibility of a low-grade tumor, (iv) 21 patients with a putative epileptogenic brain tumor without available MRI for review (referred from other institutions), and (v) 3 patients with major MET-PET artifacts that hampered any valid data analysis.

Among the remaining 77 patients, we then distinguished those for whom a reliable pathological diagnosis was available ( $n = 52$ ) from those without such diagnosis, either because they were not operated on ( $n = 19$ ) or because pathology remained inconclusive ( $n = 6$ ). Only the 52 patients with a reliable pathology contributed to our primary analyses. Fifteen of them were

previously reported by our group in a series that included 12 other patients scanned on a different low-resolution PET camera before 1996, not considered in the current study.<sup>16</sup>

### MRI

MRI data were reviewed for all patients in order to specify tumor location and tumor size, as defined by the biggest diameter on axial T1 sequence, as well as the presence of bone deformation or gadolinium enhancement.

### PET Data Acquisition

All patients underwent PET scanning using a high-resolution tomograph (HR+ Siemens), after an intravenous bolus injection of  $18.5 \pm 2.6$  MBq/kg [<sup>11</sup>C]methionine. Three-dimensional data were acquired and reconstructed into 63 slices, 2.4 mm thick, with an isotropic spatial resolution of  $\sim 5$  mm full-width half-maximum. Before injection, transmission scanning for attenuation correction was carried out using 3 <sup>68</sup>Ge rod sources. Static emission scanning was performed during a 20-min period, beginning 35 min after [<sup>11</sup>C]methionine injection, as previously proposed.<sup>18–21</sup> Images were corrected for scatter and attenuation and were reconstructed using a filtered backprojection.

### PET Data Analysis

We conducted both visual and semiquantitative analyses of PET data, using similar methods to those previously described in detail.<sup>16</sup>

PET visual analysis was conducted by 2 investigators (S.Rh. and S.Ru.), blinded to all other clinical and MRI data except the anatomical location of the tumor. The visual analysis resulted in a classification based on the following definitions (Fig. 1):

*Normal tumor methionine uptake:* no visually detectable increased methionine uptake in the tumor compared with the surrounding or contralateral homotopic brain regions.

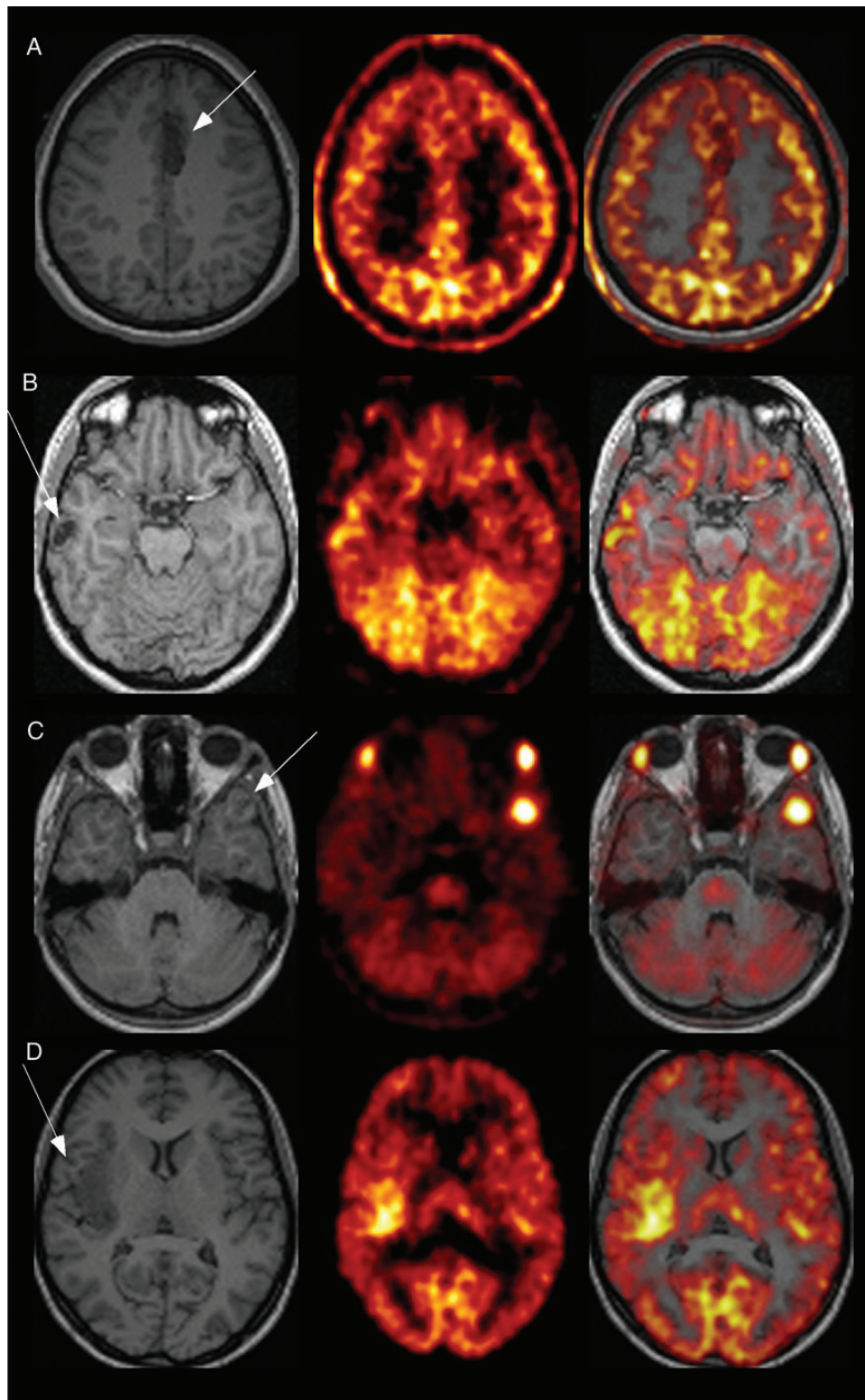
*Moderately increased tumor methionine uptake:* the tumor uptake clearly exceeds the uptake in surrounding cortical areas and in the contralateral homotopic region but remains lower or comparable to that of the contralateral occipital cortex that usually corresponds to the region of greatest methionine uptake.

*Markedly increased tumor methionine uptake:* the tumor uptake clearly exceeds the uptake in surrounding cortical areas as well as in the contralateral homotopic region and occipital cortex.

We performed a semiquantitative analysis using squared regions of interest (ROIs), 4.1 mm sided, directly placed onto the PET images. These ROIs were placed over the portion of the tumor displaying the highest [<sup>11</sup>C]methionine uptake ( $T_s$  = tumor square ROI), the contralateral homotopic cortical region ( $C_s$  = contralateral square ROI), and the most active area within the contralateral occipital cortex ( $O_s$  = occipital square ROI), on a single slice each.<sup>16</sup> Two ratios were calculated:

Tumor to contralateral homotopic ratio ( $TC_r$ ) =  $T_s/C_s$ .

Tumor to contralateral occipital ratio ( $TO_r$ ) =  $T_s/O_s$ .



**Fig. 1.** Examples of T1-weighted MRIs (left panel), methionine uptake on MET-PET (middle panel), and coregistered MRI and PET data (right panel) for the 3 major tumor types. (A) Left mesial frontal DNT, which was not associated with a visually detectable increased methionine uptake (patient #9). (B) Right neocortical (temporal) DNT observed on T1-weighted MRI with a moderately increased methionine uptake (patient #6). (C) Left temporal ganglioglioma associated with a markedly increased methionine uptake (patient #30). (D) Right insular low-grade glioma associated with a moderately increased methionine uptake (patient #34).

### Surgical Procedure and Pathological Data

Thirty-two patients (55%) had a total removal and 26 (45%) a subtotal removal of their tumor. Sections of formalin-fixed tissue were processed for histological staining using either the hemalum-phloxine-safranin or the hematoxylin-eosin technique. Immunohistochemical stains, applied on routinely fixed and paraffin-embedded sections, were prepared for selected cases, using the avidin-biotin complex method and the following antisera: anti-gial fibrillary acidic protein, anti-neurofilament protein, anti-neurone-specific enolase, antisynaptophysin, anti-vimentin, anti-S100 protein, and anti-Leu-7. A Ki-67 labeling index was obtained in 29 patients.

All specimens but one (#13) were analyzed at our institution by neuropathologists trained in the evaluation of epileptogenic low-grade tumors and were ultimately classified according to World Health Organization grade. The specimens of 15 patients were sent to 2 other pathologists renowned for their experience in epileptogenic brain tumors (C. Daumas-Duport, Saint-Anne Hospital, Paris, and B. Pasquier, Albert Michallon Hospital, Grenoble, France) for further evaluation. Pathology remained inconclusive in 6 of the 58 patients operated on.

### Statistical Analysis

For both visual and semiquantitative analyses, 4 types of tumor were considered: DNTs, gangliogliomas, low-grade gliomas, and high-grade gliomas. We searched for tumor correlations among type, anatomical location, and size, as well as the presence of contrast enhancement on MRI and that of a visually detectable increased tumor methionine uptake on MET-PET images, using the Fisher exact probability test and the Mann-Whitney test, with level of significance at  $P < .05$ . For the semiquantitative MET-PET analysis, we used the Kruskal-Wallis test. We looked at correlations between semiquantitative analysis and visual analysis using linear regression. Receiving operating characteristics (ROC) curves were generated and area under the curves (AUCs) were determined. Comparison of curves was performed using MedCalc 12.4.

## Results

### Data From the 52 Patients With a Definite Pathological Diagnosis

#### Clinical and pathological data

There were 27 men and 25 women with a mean  $\pm$  SD age at epilepsy onset of  $25 \pm 16$  years and mean  $\pm$  SD duration of epilepsy of  $7 \pm 8$  years (range, 3 mo–39 y) (Table 1). Pathological examination revealed a DNT in 21 patients (40.5%), including 2 with a pilocytic component (#23, #39), 1 of whom also had associated focal cortical dysplasia (#23). Twenty-one patients (40.5%) had a glioma, including 14 oligodendrogliomas (12 grade II and 2 grade III), 5 grade II oligoastrocytomas, and 2 grade II astrocytomas, and the remaining 10 patients (19%) had a ganglioglioma.

#### MRI findings

Thirty-three tumors (63%) were located in the temporal lobe, including 17 (33%) within the mesial temporal structures. Nineteen

tumors (37%) were located in the frontal lobe, 7 in the insula (14%), 5 in the parietal lobe (10%), and 4 in the occipital lobe (8%) (Table 2). Tumor location significantly varied across tumor types ( $P < .001$ ), with a mesial temporal location more frequent for DNTs (57%) than for gangliogliomas (40%) and gliomas (5%). Mean tumor size was significantly larger for low-grade gliomas ( $49 \pm 18$  mm) than for DNTs ( $26.4 \pm 11.3$  mm) and gangliogliomas ( $20.1 \pm 13.6$  mm) ( $P < .001$ ). Bone deformation was observed in 3 DNTs (14%). T1-weighted imaging after the administration of gadolinium contrast material was available in 48 patients (92%). Gadolinium enhancement was more frequently observed in gangliogliomas (75%) than in other tumor types (10% of DNTs, 17% of low-grade gliomas, and 50% of high-grade gliomas,  $P = .002$ ).

### MET-PET findings

Visual analysis demonstrated an increased methionine uptake within the tumor in 43 patients (83%), which was classified as markedly so in 20 (39%) and moderately so in 23 (44%). In 9 patients (17%), no increased uptake was detected.

Methionine uptake was not correlated with tumor size or tumor location (Table 3). There was no significant association between visual methionine uptake and gadolinium enhancement on MRI ( $P = .124$ ), even though an increased methionine uptake (moderate or marked) was detected in all patients with gadolinium enhancement. Indeed, increased methionine uptake was also observed in 75% of those without gadolinium enhancement.

MET-PET findings on visual analysis correlated with pathological data ( $P < .001$ ; Table 4). Normal methionine uptake was observed in only DNTs, where it was noted in 9/21 (43%) patients. Markedly increased methionine uptake was observed in 2/2 (100%) high-grade gliomas, 6/10 (60%) gangliogliomas, 10/19 (53%) low-grade gliomas, and only 2/21 (10%) DNTs. Interestingly, these 2 DNTs were those associated with a pilocytic component (patients #23 and #39). Moderately increased methionine uptake was observed in 10/21 (48%) DNTs, 9/19 (47%) low-grade gliomas, and 4/10 (40%) gangliogliomas. These results remained similar in the subset of mesial temporal lesions, where 5/12 (42%) DNTs demonstrated normal uptake. There was no significant correlation between methionine uptake and Ki-67 index.

Mean values of  $TC_r$  and  $TO_r$  for each tumor type are given in Table 5. Both ratios significantly differed across tumor types ( $P < .001$  for  $TC_r$  and  $P < .001$  for  $TO_r$ ). Post-hoc analyses showed that DNTs were associated with lower ratios than gangliogliomas ( $TC_r$ :  $P = .001$ ;  $TO_r$ :  $P < .001$ ), low-grade gliomas ( $TC_r$ :  $P = .005$ ;  $TO_r$ :  $P < .001$ ), and high-grade gliomas ( $TC_r$ :  $P = .022$ ;  $TO_r$ :  $P = .022$ ). In addition, there was a trend toward lower uptake values in gangliogliomas than in high-grade gliomas ( $TC_r$ :  $P = .086$ ;  $TO_r$ :  $P = .053$ ). In contrast, low-grade gliomas did not differ from gangliogliomas or from high-grade gliomas. Semiquantitative analyses correlated with the results of visual analyses ( $r = 0.751$  and  $P < .001$  for  $TC_r$  and  $r = 0.767$  and  $P < .001$  for  $TO_r$ ; see Supplementary Fig. 1).

ROC curves were plotted to assess the sensitivity and specificity of  $TC_r$  and  $TO_r$  to discriminate DNTs from other tumor types (Fig. 2). Estimates of AUCs were 0.88 (95% confidence interval [CI]: 0.76–0.95) for  $TC_r$  and 0.95 (95% CI: 0.85–0.99) for  $TO_r$ , implying significant discriminatory power of both markers in this patient population ( $P < .0001$  for AUC  $> 0.5$ , DeLong test). As shown

**Table 1.** Individual pathological, clinical, MRI, and MET-PET data from the 52 patients with definite pathology

Clinical Data					MRI Data			MET-PET Data			Pathology	
Patient No.	Gender	Age, y	Epilepsy Onset, y	Epilepsy Duration, y	Location	Side	Tumor Size (biggest diameter, mm)	Gd	Uptake on Visual Analysis	TC <sub>r</sub>	TO <sub>r</sub>	
1	F	21	3	18	mT+O	L	55	-	Normal	0.89	0.60	DNT
3	M	64	54	10	mT	R	18	-	Normal	1.11	0.84	DNT
6	F	39	38	1	IT	R	20	-	Moderate	1.25	0.92	DNT
7	F	42	37	5	mT	R	19	-	Normal	0.55	0.38	DNT
9	F	17	6	11	Fr	L	30	-	Normal	0.92	0.67	DNT
11	M	5	4	1	Fr	L	16	-	Normal	0.93	0.74	DNT
12	F	27	25	1.5	IT	L	27	NA	Moderate	1.81	1.11	DNT
17	M	37	34	3	mT	L	10	+	Moderate	1.44	0.81	DNT
21	M	15	14	1	Fr+I	L	37	-	Normal	0.90	0.88	DNT
22	F	48	39	9	mT	L	20	-	Moderate	1.63	1.02	DNT
24	M	12	9	3	IT	L	39	-	Normal	0.91	0.57	DNT
26	F	46	38	8	Fr+P	R	48	-	Moderate	1.35	0.93	DNT
28	F	18	8	10	mT+IT	L	29	-	Moderate	1.46	0.95	DNT
32	F	12	11	1	IT	R	15	-	Moderate	1.70	1.09	DNT
40	M	32	18	14	mT	L	25	-	Normal	0.71	0.52	DNT
43	F	10	7	3	IT+O	L	36	-	Moderate	1.49	1.00	DNT
47	M	27	18	9	mT	L	23	-	Moderate	1.44	0.88	DNT
49	F	18	17	1	mT	L	17	-	Moderate	1.44	0.94	DNT
50	F	62	55	7	mT	R	20	-	Normal	1.38	0.82	DNT
23	M	51	21	30	mT	R	30	+	Marked	2.29	1.44	DNT + pilocytic component
39	F	39	35	4	mT	R	21	-	Marked	1.86	1.21	DNT + pilocytic component
2	F	35	18	17	IT+I+Fr	L	56	+	Marked	2.21	1.63	Ganglioglioma
4	M	6	5	1	mT	L	15	NA	Marked	2.46	1.53	Ganglioglioma
5	M	12	10	2	mT	R	22	+	Moderate	1.93	1.11	Ganglioglioma
19	M	19	11	8	IT	R	10	+	Marked	2.06	1.61	Ganglioglioma
29	F	33	30	3	mT	R	15	-	Moderate	1.42	0.93	Ganglioglioma
30	F	13	8	5	IT	L	14	-	Marked	2.90	2.03	Ganglioglioma
33	M	15	9	6	IT	R	16	+	Marked	1.78	1.45	Ganglioglioma
37	M	45	20	25	IT	L	15	NA	Marked	2.07	1.43	Ganglioglioma
45	F	43	4	39	IT+P	R	28	+	Moderate	1.59	1.13	Ganglioglioma
46	F	16	2	14	mT	L	21	+	Moderate	2.16	1.29	Ganglioglioma
8	F	37	34	3	mT+O	L	90	-	Marked	2.58	2.14	Oligoastrocytoma II
10	M	20	19	1	Fr	L	53	-	Marked	1.76	1.29	Oligodendroglioma II
13	M	28	27	1	Fr	R	30	-	Moderate	1.53	1.09	Oligoastrocytoma II
14	F	64	63.5	0.5	Fr	R	28	-	Marked	2.17	1.51	Oligodendroglioma II
16	M	38	37.5	0.5	Fr	R	36	-	Moderate	1.46	1.14	Oligodendroglioma II
18	M	41	35	6	P+IT	L	52	-	Marked	2.89	2.04	Oligodendroglioma II
20	M	42	33	9	Fr	R	26	-	Moderate	1.50	1.15	Oligoastrocytoma II
27	F	39	38	1	IT+I	R	60	-	Marked	5.35	3.41	Astrocytoma II
31	M	40	37	3	IT	L	69	-	Marked	2.44	1.71	Astrocytoma II
34	F	24	16	8	I	R	54	-	Moderate	1.31	1.07	Oligoastrocytoma II
35	M	26	25	0.66	Fr+I	R	69	-	Marked	2.34	1.32	Oligoastrocytoma II
36	F	53	46	7	IT+I	L	45	+	Moderate	1.28	0.93	Oligodendroglioma II
38	M	40	25	15	Fr	L	33	-	Marked	2.42	1.69	Oligodendroglioma II
41	M	37	36	1	Fr	R	35	-	Marked	2.94	1.74	Oligodendroglioma II
42	M	28	27	1	Fr	R	20	+	Moderate	1.33	1.05	Oligodendroglioma II
44	M	38	37	1	Fr+P	L	60	NA	Moderate	1.24	1.23	Oligodendroglioma II
48	F	7	0	7	IT+I+Fr	L	62	-	Moderate	1.46	0.87	Oligodendroglioma II

Continued

**Table 1.** Continued

Clinical Data					MRI Data			MET-PET Data			Pathology	
Patient No.	Gender	Age, y	Epilepsy Onset, y	Epilepsy Duration, y	Location	Side	Tumor Size (biggest diameter, mm)	Gd	Uptake on Visual Analysis	TC <sub>r</sub>	TO <sub>r</sub>	
51	M	49	47	2	Fr	L	60	+	Moderate	1.48	1.10	Oligodendroglioma II
52	M	48	49	0.3	Fr	L	54	-	Marked	1.63	1.09	Oligodendroglioma II
15	F	50	44	6	P + O	L	43	-	Marked	2.58	1.67	Oligodendroglioma III
25	M	49	18	31	Fr	L	40	+	Marked	2.65	2.11	Oligodendroglioma III

Abbreviations: Gd, gadolinium; DNT, dysembryoplastic neuroepithelial tumors.

**Table 2.** Correlation between pathology and MRI data

MRI Data	Pathological Data				Total	P*
	DNT	Gangliogliomas	Low-grade Gliomas	High-grade Gliomas		
Total	21	10	19	2	52	-
Tumor size, mm (mean ± SD)	26.4 (11.3)	20.1 (13.6)	49.2 (18.1)	41.5 (2.1)	34.1 (18.6)	<.001
Location, n (%)						
Mesial Temporal lobe	12 (57)	4 (40)	1 (5)	0	17 (33)	<.001
Other	9 (43)	6 (60)	18 (95)	2 (100)	35 (67)	
Bone deformation, n (%)	3 (14)	0	0	0	3 (6)	.304
Gadolinium enhancement, n (%)						
+	2 (10)	6 (75)	3 (17)	1 (50)	12 (25)	.002
-	18 (90)	2 (25)	15 (83)	1 (50)	36 (75)	

\*Fisher exact probability test or the Mann-Whitney test.

**Table 3.** Correlation between qualitative MET-PET data and MRI data

MRI Data	Visual Methionine Uptake			Total	P*
	Normal	Moderate Increase	Marked Increase		
Total	9	23	20	52	-
Tumor size, mm (mean ± SD)	28.8 (12.9)	31 (16.3)	40.1 (22.2)	34.1 (18.6)	.404
Location, n (%)					
Mesial Temporal lobe	5 (55)	8 (35)	4 (20)	17 (33)	.157
Other	4 (45)	15 (65)	16 (80)	35 (67)	
Bone deformation, n (%)	1	2	0	3 (6)	.386
Gadolinium enhancement, n (%)					
+	0	7 (33)	5 (28)	12 (25)	.124
-	9 (100)	14 (67)	13 (72)	36 (75)	

\*Fisher exact probability test or the Mann-Whitney test.

in Table 6, TC<sub>r</sub> < 1.31 or TO<sub>r</sub> < 1.02 predicted DNT with 90% specificity and with 47% and 89% sensitivity, respectively. Comparison of AUCs for TC<sub>r</sub> and TO<sub>r</sub> showed slight but statistically significant superiority of TO<sub>r</sub> over TC<sub>r</sub> (P = .02, DeLong test). To quantitatively assess the potential added diagnostic power of combining TC<sub>r</sub> and TO<sub>r</sub> results in this study population, we performed a logistic regression analysis with TC<sub>r</sub> and TO<sub>r</sub> as

independent variables and diagnosis of DNT as the dependent variable. In this bivariate analysis, diagnosis of DNT was associated with TO<sub>r</sub> (P = .006) but not with TC<sub>r</sub> (P = .132), suggesting that the combination of these markers did not increase the probability of DNT diagnosis. As a matter of fact, comparison of ROC curves for TC<sub>r</sub>, TO<sub>r</sub>, and their joint regression-derived bivariate marker showed that the AUC for the bivariate marker (0.92 [95%

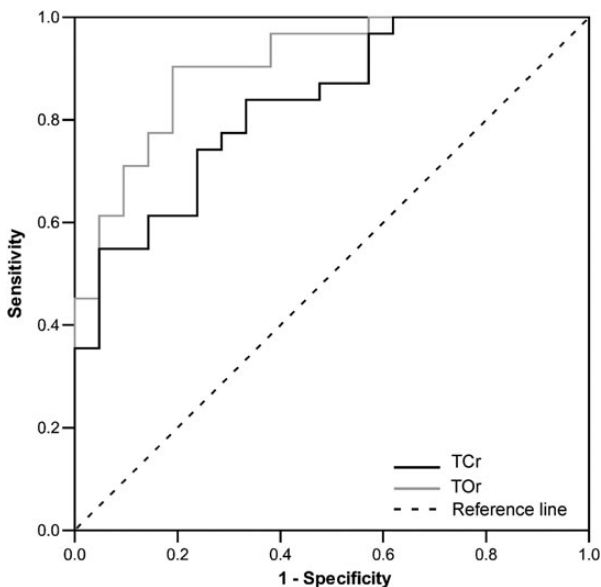
**Table 4.** Correlation between qualitative MET-PET data and pathology ( $P < .001$ )

Pathological Data	Visual Methionine Uptake, n (%)			Total
	Normal	Moderate Increase	Marked Increase	
DNT	9 (43)	10 (48)	2 (9)	21
Ganglioglioma	0	4 (40)	6 (60)	10
Low-grade gliomas	0	9 (47)	10 (53)	19
High-grade gliomas	0	0	2 (100)	2

**Table 5.** Correlation between semiquantitative MET-PET and pathological data

Pathological Data	n Patients	TC <sub>r</sub> , mean (95% CI)	TO <sub>r</sub> , mean (95% CI)
DNT	21	1.31 (1.11–1.50)	0.87 (0.76–0.98)
Ganglioglioma	10	2.06 (1.75–2.36)	1.41 (1.19–1.64)
Low-grade gliomas	19	2.06 (1.59–2.53)	1.45 (1.16–1.74)
High-grade gliomas	2	2.61 (2.18–3.05)	1.89 (0–4.7)

$P < .001$  for both TC<sub>r</sub> and TO<sub>r</sub>.

**Fig. 2.** ROC curves for TC<sub>r</sub> and TO<sub>r</sub> when used to discriminate DNTs from other tumor types. Blue line indicates ROC curve for TC<sub>r</sub>; green line indicates ROC curve for TO<sub>r</sub>; dotted line indicates diagonal representing a hypothetical test with no diagnostic discrimination.

CI: 0.81–0.98]) differed neither from the AUC for TC<sub>r</sub> ( $P = .053$ , DeLong test) nor from the AUC for TO<sub>r</sub> ( $P = .568$ , DeLong test).

To evaluate whether the diagnostic contribution of MET-PET remained clinically pertinent after the integration of MRI data, we performed a logistic regression analysis with diagnosis of

DNT as the dependent variable and with TO<sub>r</sub> and MRI findings as independent variables. In this multivariate analysis, diagnosis of DNT was associated with TO<sub>r</sub> ( $P = .03$ ) but not with tumor size ( $P = .250$ ), observation of gadolinium enhancement ( $P = .166$ ), bone deformation ( $P = .99$ ), or mesial temporal location ( $P = .154$ ).

### Data From the 25 Patients Without a Definite Pathological Diagnosis

There were 11 men and 14 women with a mean  $\pm$  SD age at epilepsy onset of  $21 \pm 13$  years and mean  $\pm$  SD duration of epilepsy of  $14 \pm 14$  years (range, 1 mo–46 y) (Supplementary Table 1). As detailed in Supplementary Table 2, visual analysis demonstrated no increased methionine uptake within the tumor in 9 patients (36%), a moderately increased uptake in 8 (32%), and a markedly increased uptake in 8 (32%). Mean values of TC<sub>r</sub> and TO<sub>r</sub> were 1.54 (95% CI: 1.24–1.84) and 1.06 (95% CI: 0.87–1.25), respectively. Twelve patients (48%), including 10 among those who had not been operated on, showed TO<sub>r</sub> suggestive of DNT (ie, TO<sub>r</sub> < 1.02). MRI follow-up was available in 15 patients (60%, mean  $\pm$  SD follow-up of  $5.4 \pm 2.2$  y), including 8 of the 9 with normal methionine uptake and TO<sub>r</sub> < 1.02 (mean  $\pm$  SD follow-up of  $6.2 \pm 2.2$  y). Only 1 of these 15 patients (#55), in whom MET-PET showed marked methionine uptake, demonstrated tumor progression on MRI suggestive of underlying low-grade glioma.

## Discussion

In comparison with previous published series,<sup>12–17</sup> the present work provides significant updates about the diagnostic accuracy of MET-PET for the differentiation of DNTs from other tumor types in patients with nonrapidly progressing epileptogenic brain tumors: (i) normal methionine uptake was observed in only DNTs; (ii) DNTs are rarely associated with a markedly increased methionine uptake, which, when observed, appears to reflect the presence of a pilocytic component; (iii) the TO<sub>r</sub> obtained from the semiquantitative analysis of methionine uptake distinguished DNT from other tumor types with 89% sensitivity and 90% specificity; and (iv) gangliogliomas and gliomas were always associated with an increased methionine uptake, which could be marked or moderate, without a distinctive MET-PET feature between these 2 tumor types.

Several authors have emphasized the difficulties in establishing the neuropathological diagnosis of DNT.<sup>5,22</sup> The diagnosis is partly based on the presence of specific glioneuronal components with “floating neurons,” a specific histological feature that could be missing in nonspecific forms of DNT<sup>5,23</sup> or when the tumor has been removed incompletely. This could represent a limitation in the interpretation of our data, especially for patients with incomplete resection. However, this risk was minimized by our stringent reliability criteria for pathological diagnosis, including ability to obtain reevaluation by experts in the field of glioneuronal tumors whenever necessary.

One of the main results of our study is that in the presence of MRI findings suggesting a nonrapidly progressing brain tumor, normal MET-PET was observed in only DNTs, whereas gangliogliomas and gliomas always led to an increase in methionine uptake. This result is in line with our previous report<sup>16</sup> and is consolidated

**Table 6.** Performance characteristics of TC<sub>r</sub> and TO<sub>r</sub> to discriminate DNT from other tumor types

Semi-quantitatively Derived Ratios	Threshold	Sensitivity		Specificity	
		%	95% CI	%	95% CI
TC <sub>r</sub>	≤1.1069	42.11	20.3–66.5	100	89.4–100
	≤1.3752	57.89	33.5–79.7	87.88	71.8–96.6
	≤1.4605	78.95	54.4–93.9	78.79	61.1–91.0
TO <sub>r</sub>	≤0.8362	47.37	24.4–71.1	100	89.4–100
	≤1.0193	89.47	66.9–98.7	90.91	75.7–98.1
	≤1.112	100	82.4–100	72.73	54.5–86.7

by the larger sample size of the current study. When data from the 2 series are pooled together (ie, including 12 more patients scanned on a low-resolution PET camera<sup>16</sup>), a total of 13 patients showed normal methionine uptake, and all had DNTs. However, the lack of pathological diagnosis in one-third of our cohort of patients with a suspected epileptogenic brain tumor and available MRI and MET-PET data questions the external validity of our findings. One might speculate that reassuring MET-PET findings have influenced the decision not to operate on some of these patients, an hypothesis consistent with the twice greater rate of tumors without increased methionine uptake in patients not operated on than in those operated on (40% vs 19%). This selection bias carries the risk that a non-DNT associated with normal methionine uptake could have been missed. However, follow-up data from patients not operated on who had normal methionine uptake failed to identify any sign of MRI progression over a mean of 6.2 years. Some authors have reported the possibility of normal MET-PET findings in low-grade gliomas.<sup>18,24–26</sup> It should be noted that some of these studies were conducted before DNT was clearly recognized, suggesting the possibility that some of these astrocytomas would be classified as DNTs today.<sup>24,26</sup>

Interestingly, the only 2 DNTs with markedly increased methionine uptake showed a specific histological pattern, including a pilocytic component. It has been reported that methionine uptake is increased in pilocytic astrocytoma, with values that can be higher than in grade II astrocytoma.<sup>13</sup> It might thus be speculated that the unusual MET-PET pattern observed in these 2 DNTs was primarily related to the presence of a pilocytic component.

Unlike normal MET-PET findings, the various degrees of increased visual methionine uptake did not discriminate among the different tumors. However, semi-quantitative analyses provided complementary information that could help increase the diagnostic accuracy of MET-PET. Indeed, the 2 ratios obtained from the semi-quantitative analyses, TC<sub>r</sub> and TO<sub>r</sub>, showed significant discriminatory power between DNTs and other tumor types, though TC<sub>r</sub> showed lower sensitivity than TO<sub>r</sub>. Specifically, a cutoff threshold of 1.02 for TO<sub>r</sub> distinguished DNTs from other tumor types with 89% sensitivity and 90% specificity. The lower sensitivity of TC<sub>r</sub> might have been related to greater interindividual variability of the methionine uptake within the contralateral homotopic nontumoral cortex than within the occipital cortex, which spontaneously demonstrate high methionine uptake.

Other radiolabeled amino acids, including [<sup>18</sup>F]fluoroethyl-L-tyrosine and alpha-[<sup>11</sup>C]methyl-L-tryptophan, have been proposed for the PET diagnosis of nonrapidly progressing brain

tumors but failed to discriminate among the different gliomas and glioneuronal tumors, including DNTs.<sup>27,28</sup>

A prevailing hypothesis is that the increased methionine uptake observed in tumoral cells reflects an upregulation of the amino acid transport system<sup>29–31</sup> caused by increased protein metabolism and cellular proliferation.<sup>31,32</sup> It has also been suggested that the breakdown of the blood–brain barrier, as partly reflected by the presence of gadolinium enhancement on MRI, significantly contributes to MET-PET abnormalities.<sup>33</sup> Our results were only partly consistent with these hypotheses. While DNTs, which are characterized by a low proliferative index,<sup>5,34</sup> demonstrated lower methionine uptake than low-grade gliomas, this was not the case for gangliogliomas, even though these glioneuronal tumors are also characterized by low proliferative index.<sup>35,36</sup> Furthermore, we failed to find correlation between methionine uptake and the proliferative index Ki-67. Although all tumors associated with gadolinium enhancement on MRI showed increased methionine uptake, blood–brain barrier disruption was not associated with the intensity of MET-PET abnormalities. Indeed, gadolinium enhancement was observed in 33% of tumors with moderately increased methionine uptake versus 25% of those with a markedly increased uptake. Epileptic activity might contribute to the abnormal metabolism of amino acids. Indeed, methionine uptake was found increased in nontumoral epileptic lesions, such as focal cortical dysplasia.<sup>37,38</sup> Since the intrinsic epileptic activity of DNTs and gangliogliomas appears greater than that of low-grade gliomas,<sup>2</sup> possibly due to the presence of neuronal cells, one might hypothesize that this putative mechanism of methionine uptake could play a greater role in glioneuronal tumors compared with gliomas. Overall, the level of methionine uptake within nonrapidly progressing epileptogenic tumors might reflect a combination of cellular proliferation (greater in gliomas), blood–brain barrier disruption (more frequent in gangliogliomas and high-grade gliomas), intrinsic epileptic activity (greater in DNTs and gangliogliomas), and other, yet unknown factors, accounting for the overlapping MET-PET patterns observed among all tumor types.

From a clinical point of view, the preoperative distinction of DNT from other epileptogenic tumors has important consequences. One of the main issues in patients with brain tumor and long-standing partial epilepsy is to evaluate whether there is an oncological indication for surgery. Thus, the risk of malignant transformation is usually prioritized over surgical risks, including postoperative neuropsychological deficits when the tumor is located within language or memory networks. In contrast, surgery is usually forgone for benign tumors located within an



eloquent cortex. As a rule, DNTs are benign, with rare recurrences and a single published case of suspected spontaneous malignant transformation.<sup>4,39</sup> However, MRI cannot predict the histological diagnosis of DNT with certainty, especially in tumors with mesial temporal location.<sup>6,9</sup> In that perspective, normal MET-PET finding might be of particular importance in the decision process. Thus, the correlation between normal methionine uptake and a pathological diagnosis of DNT might be strong enough to allow deferring decision of tumor surgical removal when MET-PET is normal both in seizure-free patients and in patients with tumor located within eloquent cortex, including tumors located within the left mesial temporal structures in right-handed patients.

## Supplementary Material

Supplementary material is available online at *Neuro-Oncology* (<http://neuro-oncology.oxfordjournals.org/>).

## Funding

S.Ru. was supported by the Fundació Universitària Agustí Pedro i Pons, Universitat de Barcelona.

## Acknowledgments

We wish to thank Professors C. Daumas-Duport, Saint-Anne Hospital, and B. Pasquier, Albert Michallon Hospital, for reviewing some of the pathological specimens.

We also thank Drs Hélène Catenox, Genevieve Demarquay, Catherine Fischer, Jean Isnard, Dominique Rosenberg, and Pr François Mauguère for help in recruitment of patients.

*Conflict of interest statement.* None declared.

## References

1. Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, et al. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. *Lancet Neurol.* 2005;4(10):627–634.
2. Ruda R, Trevisan E, Soffietti R. Epilepsy and brain tumors. *Curr Opin Oncol.* 2010;22(6):611–620.
3. DeMarchi R, Abu-Abed S, Munoz D, et al. Malignant ganglioglioma: case report and review of literature. *J Neurooncol.* 2011;101(2):311–318.
4. Ray WZ, Blackburn SL, Casavilca-Zambrano S, et al. Clinicopathologic features of recurrent dysembryoplastic neuroepithelial tumor and rare malignant transformation: a report of 5 cases and review of the literature. *J Neurooncol.* 2009;94(2):283–292.
5. Daumas-Duport C. Dysembryoplastic neuroepithelial tumours. *Brain Pathol.* 1993;3(3):283–295.
6. Campos AR, Clusmann H, von Lehe M, et al. Simple and complex dysembryoplastic neuroepithelial tumors (DNT) variants: clinical profile, MRI, and histopathology. *Neuroradiology.* 2009;51(7):433–443.
7. Cavaliere R, Lopes MB, Schiff D. Low-grade gliomas: an update on pathology and therapy. *Lancet Neurol.* 2005;4(11):760–770.
8. Chassoux F, Rodrigo S, Mellerio C, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: an MRI-based scheme for epilepsy surgery. *Neurology.* 2012;79(16):1699–1707.
9. Stanesco Cosson R, Varlet P, Beuvon F, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: CT, MR findings and imaging follow-up: a study of 53 cases. *J Neuroradiol.* 2001;28(4):230–240.
10. Daumas-Duport C, Varlet P, Bacha S, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: nonspecific histological forms—a study of 40 cases. *J Neurooncol.* 1999;41(3):267–280.
11. Petrirena GJ, Goldman S, Delattre JY. Advances in PET imaging of brain tumors: a referring physician's perspective. *Curr Opin Oncol.* 2011;23(6):617–623.
12. Braun V, Dempf S, Weller R, et al. Cranial neuronavigation with direct integration of (11)C methionine positron emission tomography (PET) data—results of a pilot study in 32 surgical cases. *Acta Neurochir (Wien).* 2002;144(8):777–782; discussion 782.
13. Galldiks N, Kracht LW, Berthold F, et al. [11C]-L-methionine positron emission tomography in the management of children and young adults with brain tumors. *J Neurooncol.* 2010;96(2):231–239.
14. Kaplan AM, Lawson MA, Spataro J, et al. Positron emission tomography using [18F] fluorodeoxyglucose and [11C] l-methionine to metabolically characterize dysembryoplastic neuroepithelial tumors. *J Child Neurol.* 1999;14(10):673–677.
15. Maehara T, Nariai T, Arai N, et al. Usefulness of [11C]methionine PET in the diagnosis of dysembryoplastic neuroepithelial tumor with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2004;45(1):41–45.
16. Rosenberg DS, Demarquay G, Juvet A, et al. [11C]-methionine PET: dysembryoplastic neuroepithelial tumours compared with other epileptogenic brain neoplasms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(12):1686–1692.
17. Torii K, Tsuyuguchi N, Kawabe J, et al. Correlation of amino-acid uptake using methionine PET and histological classifications in various gliomas. *Ann Nucl Med.* 2005;19(8):677–683.
18. De Witte O, Goldberg I, Wikler D, et al. Positron emission tomography with injection of methionine as a prognostic factor in glioma. *J Neurosurg.* 2001;95(5):746–750.
19. Herholz K, Holzer T, Bauer B, et al. 11C-methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas. *Neurology.* 1998;50(5):1316–1322.
20. Kincaid PK, El-Saden SM, Park SH, et al. Cerebral gangliogliomas: preoperative grading using FDG-PET and 201Tl-SPECT. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998;19(5):801–806.
21. Roelcke U, Radu EW, Hausmann O, et al. Tracer transport and metabolism in a patient with juvenile pilocytic astrocytoma. A PET study. *J Neurooncol.* 1998;36(3):279–283.
22. Pasquier B, Peoc'h M, Fabre-Bocquentin B, et al. Surgical pathology of drug-resistant partial epilepsy. A 10-year-experience with a series of 327 consecutive resections. *Epileptic Disord.* 2002;4(2):99–119.
23. Varlet P, Beuvon F, Fallet-Bianco C, et al. [Dysembryoplastic neuroepithelial tumors]. *Ann Pathol.* 2000;20(5):429–437.
24. Bustany P, Chatel M, Derlon JM, et al. Brain tumor protein synthesis and histological grades: a study by positron emission tomography (PET) with C11-L-methionine. *J Neurooncol.* 1986;3(4):397–404.
25. Derlon JM, Petit-Taboue MC, Chapon F, et al. The in vivo metabolic pattern of low-grade brain gliomas: a positron emission tomographic study using 18F-fluorodeoxyglucose and 11C-L-methylmethionine. *Neurosurgery.* 1997;40(2):276–287; discussion 287–288.
26. Ogawa T, Shishido F, Kanno I, et al. Cerebral glioma: evaluation with methionine PET. *Radiology.* 1993;186(1):45–53.

27. Juhasz C, Chugani DC, Muzik O, et al. In vivo uptake and metabolism of alpha-[11C]methyl-L-tryptophan in human brain tumors. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006;26(3):345–357.
28. Kasper BS, Struffert T, Kasper EM, et al. 18Fluoroethyl-L-tyrosine-PET in long-term epilepsy associated glioneuronal tumors. *Epilepsia.* 2011;52(1):35–44.
29. Ishiwata K, Kubota K, Murakami M, et al. Re-evaluation of amino acid PET studies: can the protein synthesis rates in brain and tumor tissues be measured in vivo? *J Nucl Med.* 1993;34(11):1936–1943.
30. Langen KJ, Ziemons K, Kiwit JC, et al. 3-[123I]Iodo-alpha-methyltyrosine and [methyl-11C]-L-methionine uptake in cerebral gliomas: a comparative study using SPECT and PET. *J Nucl Med.* 1997;38(4):517–522.
31. Langen KJ, Muhlensiepen H, Holschbach M, et al. Transport mechanisms of 3-[123I]Iodo-alpha-methyl-L-tyrosine in a human glioma cell line: comparison with [3H]methyl-L-methionine. *J Nucl Med.* 2000;41(7):1250–1255.
32. Sato N, Suzuki M, Kuwata N, et al. Evaluation of the malignancy of glioma using 11C-methionine positron emission tomography and proliferating cell nuclear antigen staining. *Neurosurg Rev.* 1999;22(4):210–214.
33. Roelcke U, Radu EW, von Ammon K, et al. Alteration of blood–brain barrier in human brain tumors: comparison of [18F]fluorodeoxyglucose, [11C]methionine and rubidium-82 using PET. *J Neurol Sci.* 1995;132(1):20–27.
34. Prayson RA, Morris HH, Estes ML, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 11 tumors including MIB1 immunoreactivity. *Clin Neuropathol.* 1996;15(1):47–53.
35. Miller DC, Lang FF, Epstein FJ. Central nervous system gangliogliomas. Part 1: pathology. *J Neurosurg.* 1993;79(6):859–866.
36. Prayson RA, Khajavi K, Comair YG. Cortical architectural abnormalities and MIB1 immunoreactivity in gangliogliomas: a study of 60 patients with intracranial tumors. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1995;54(4):513–520.
37. Madakasira PV, Simkins R, Narayanan T, et al. Cortical dysplasia localized by [11C]methionine positron emission tomography: case report. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002;23(5):844–846.
38. Sasaki M, Kuwabara Y, Yoshida T, et al. Carbon-11-methionine PET in focal cortical dysplasia: a comparison with fluorine-18-FDG PET and technetium-99m-ECD SPECT. *J Nucl Med.* 1998;39(6):974–977.
39. Hammond RR, Duggal N, Woulfe JM, et al. Malignant transformation of a dysembryoplastic neuroepithelial tumor. Case report. *J Neurosurg.* 2000;92(4):722–725.

**Resumen:**

- Revisión retrospectiva de 77 pacientes con epilepsia relacionada con tumores cerebrales de lento crecimiento y a los que se realizó una PET-MET. Se disponía de un diagnóstico anatomopatológico definitivo en 52 de ellos.
- El diagnóstico anatomopatológico fue de DNET en 21 pacientes (40%), ganglioglioma en 10 (19%), glioma de bajo grado en 19 (37%), y glioma de alto grado en 2 (4%).
- Todos los gliomas y gangliogliomas mostraron hipercaptación moderada o intensa en la PET-MET, mientras que solamente los DNET (en 9 de los 21 casos) mostraron un nivel de captación normal de  $^{11}\text{C}$ -MET. Los distintos grados de captación por PET-MET no se asociaron de forma significativa con la presencia o no de realce de gadolinio en las imágenes RM.
- Los valores de los índices semicuantitativos de captación calculados mostraron una correlación significativa con los distintos grados visuales de captación en las imágenes PET-MET.
- El análisis semicuantitativo (índice TOR) mostró una sensibilidad de 89% y una especificidad de 90% para la discriminación de los DNET frente a otros tipos tumorales, con un valor de punto de corte igual a 1.02.

## DISCUSIÓN

---

Las técnicas de medicina nuclear desempeñan un importante papel en el estudio de la epilepsia refractaria a los tratamientos habituales. Aunque no constituyen exploraciones de primera línea, la SPECT ictal / SISCOM y la PET se consideran pruebas complementarias muy útiles en varios supuestos clínicos. El presente trabajo ha aportado nuevas pruebas a favor de la utilización de la PET en la detección de la ZE y en la caracterización de lesiones epileptógenas en casos donde el resto de técnicas de neuroimagen no son suficientes para una óptima evaluación prequirúrgica.

La epilepsia refractaria focal o *relacionada con una localización* sin lesión aparente en la neuroimagen estructural por RM es probablemente el supuesto clínico que constituye el mayor reto de la cirugía de la epilepsia en la actualidad. La presencia de lesiones cerebrales extensas o múltiples objetivadas por RM, incluso bilaterales, en pacientes con epilepsia refractaria es una situación menos habitual, aunque igualmente compleja, que también puede beneficiarse de técnicas complementarias de neuroimagen funcional. En el caso de epilepsias no lesionales o con hallazgos discordantes entre la RM y los datos electroclínicos, son ya numerosos los estudios que demuestran la capacidad localizadora o lateralizadora de la PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG, el cual es el radiofármaco más accesible y ampliamente utilizado en la práctica clínica. En una serie larga reciente de 194 pacientes adultos consecutivos, la PET-FDG ha demostrado utilidad en la toma de decisiones diagnóstico-terapéuticas hasta en un 54% de pacientes, bien indicando la cirugía o la colocación de electrodos intracraneales o bien excluyendo al paciente de una posible opción quirúrgica<sup>129</sup>. Los estudios existentes sobre la PET-FDG en la evaluación prequirúrgica de la epilepsia en edades pediátricas, la cual presenta una complejidad diagnóstica mayor, son menos numerosos<sup>66,130-136</sup>, siendo aún más escasos los enteramente dedicados a pacientes no lesionales. En la serie de 31 pacientes pediátricos no lesionales consecutivos analizada en nuestro trabajo, la PET-FDG detectó algún área hipometabólica en el 68% de ellos y lateralizó o localizó correctamente la ZE electroclínicamente presumible en el 58% de casos. Estos resultados se suman a los ya existentes aportados por otros autores e indican que la PET-FDG es una herramienta con suficiente exactitud diagnóstica para ser incluida rutinariamente en la evaluación prequirúrgica de este tipo de enfermos, lo cual ha sido recientemente reflejado en las recomendaciones de la ILAE sobre las técnicas complementarias a utilizar en epilepsia infantil<sup>137</sup>. El otro supuesto en la detección de la ZE analizado en este proyecto de Tesis, es decir, el caso de lesiones extensas y/o multifocales, ha sido ejemplificado en el caso paradigmático de la ET, una

enfermedad que con muy alta frecuencia se asocia a epilepsia intratable con fármacos y que puede llegar a ser remediable quirúrgicamente. La posible utilidad de la PET con el radiotrazador  $^{11}\text{C}$ -AMT en la detección del túbler responsable de las crisis había sido explorada solamente por dos grupos de investigación, con varios estudios procedentes del grupo de Detroit<sup>95,97-99</sup> y un solo trabajo del grupo de Montreal<sup>96</sup>. Tal y como estos mismos autores reclamaban, eran necesarios estudios independientes efectuados en otros centros que fueran capaces de reproducir sus resultados<sup>101</sup>. En la serie de 12 pacientes presentada en nuestro trabajo se han detectado lesiones con algún grado de hipercaptación de  $^{11}\text{C}$ -AMT en seis pacientes, de las cuales solamente las marcadamente hipercaptantes (“clear-hyper”), en dos pacientes, han demostrado ser epileptógenas por criterios electroclínicos. Aunque se ha obtenido una especificidad del 100% en un análisis por lesión, los valores de sensibilidad (del 17% en un análisis por paciente y del 12% en el análisis por lesión) son menos esperanzadores que los aportados por los autores de otros grupos. Las razones de esta discrepancia no están claras, y podrían estar relacionadas con una mayor proporción de adultos en nuestra serie con respecto a las analizadas por los otros investigadores, aunque no existen datos concluyentes en la literatura que sustenten la hipótesis de una relación entre la captación de  $^{11}\text{C}$ -AMT y la edad o el tiempo de evolución de la epilepsia<sup>97</sup>. Otro posible factor responsable es la presencia de termocoagulación o cirugía en un túbler sospechoso previamente a la realización del PET-AMT en tres de los pacientes, lo cual hipotéticamente podría haber modificado la capacidad de esas lesiones para captar  $^{11}\text{C}$ -AMT. Sin embargo esta última opción no parece probable, dado que otros autores han demostrado captación del radiotrazador en la periferia de áreas de resección cortical en pacientes que persistían con crisis tras haber sido sometidos a una primera cirugía<sup>91</sup>.

### **Multimodalidad**

El corregistro multimodal de imágenes de los estudios funcionales PET con la neuroimagen estructural por RM, destinado a la obtención de imágenes de fusión PET/RM, es una herramienta complementaria que mejora la localización y delimitación anatómica de las alteraciones funcionales detectadas por PET. Se ha sugerido que incluso puede incrementar la sensibilidad para la detección de áreas hipometabólicas mediante PET-FDG en pacientes con epilepsia no lesional. El valor añadido del corregistro PET/RM en este contexto ha sido analizado en la nuestro estudio, sin observarse diferencias significativas en el número total de áreas hipometabólicas detectadas tras la inspección visual de las imágenes PET frente a las imágenes de fusión PET/RM, así como tampoco en el valor de sensibilidad obtenido por comparación con la ZE presumible por datos electroclínicos. El aumento en la tasa de

detección de focos hipometabólicos mediante la fusión PET/RM previamente descrito por Salamon y cols.<sup>66</sup> puede ser debido en parte al hecho de haber utilizado una escala de color policrómica para las imágenes PET fusionadas con la RM, la cual tiende a poner de manifiesto algunas alteraciones que fácilmente pueden pasar desapercibidas en imágenes de PET simple presentadas en escala de grises. Este posible factor de confusión, que los propios autores mencionan en su trabajo, no estuvo presente en nuestro análisis el cual se efectuó a partir de imágenes PET en escala policrómica, independientemente de si se trataba de imágenes solamente de PET o de fusión PET/RM. La serie de pacientes presentada en este proyecto de Tesis sigue siendo la única publicada que analiza de forma específica la contribución de la fusión PET/RM en pacientes pediátricos no lesionales, y en ella se demuestra como los focos hipometabólicos hallados en las imágenes de fusión permiten guiar una re-inspección de la neuroimagen RM previamente considerada normal. De los 21 pacientes con una PET-FDG anormal, la re-inspección dirigida de la RM puso de manifiesto pequeñas alteraciones corticales en el 43% de ellos, que con elevada probabilidad sugerían pequeñas áreas de DCF las cuales no habían sido adecuadamente detectadas en una primera interpretación. Esta conversión de un paciente no lesional por RM a un paciente discretamente lesional puede tener implicaciones en el resultado post-quirúrgico, dado el mejor pronóstico que muestran en general los enfermos con una lesión epileptógena identificada. En las recientemente actualizadas recomendaciones de la ILAE se menciona explícitamente la conveniencia de realizar dicha revisión *post hoc* de las imágenes RM, aunque se advierte que el potencial aumento de sensibilidad en la detección de lesiones no debe ser a costa de una pérdida excesiva de especificidad<sup>137</sup>. En el presente estudio, el corregistro de PET y RM ha sido también aplicado a las imágenes con los radiofármacos <sup>11</sup>C-AMT y <sup>11</sup>C-MET, donde ha sido indispensable para la correcta delineación de las regiones de interés (ROIs, de *Region Of Interest*) sobre los tumores corticales, especialmente en aquellas lesiones con escaso grado de captación y por tanto difícilmente identificables en una imagen PET dedicada. La visualización e interpretación de las imágenes en un formato multimodal PET/RM es actualmente factible en la mayoría de equipos comerciales de procesamiento de imágenes de medicina nuclear, con un consumo de tiempo y esfuerzo mínimos, por lo que sus potenciales beneficios superan con creces sus hipotéticas desventajas. La posibilidad de incorporar simultáneamente imágenes PET y RM corregistradas a los dispositivos de neuronavegación en los quirófanos proporciona al neurocirujano una herramienta valiosa en la delimitación anatómica de los límites de resección, especialmente cuando éstos están determinados parcial o totalmente por los hallazgos de la PET.

**Gold standard de epileptogenicidad. Planificación quirúrgica y extensión de la resección**

Como se ha explicado, la definición de ZE es teórica y no existe ninguna técnica capaz de delimitarla de forma totalmente específica. La elección de un estándar de referencia para validar las diferentes técnicas complementarias para la detección de la ZE no está exenta de limitaciones inherentes a la propia definición del término, ya que estrictamente sólo podemos llamar ZE a la mínima porción de tejido cerebral que es necesario extirpar para dar lugar a una completa remisión de las crisis epilépticas. La aproximación teóricamente mejor para el estudio de la exactitud diagnóstica de las técnicas de neuroimagen funcional, la cual ha sido utilizada por algunos autores, es la de analizar series seleccionadas de pacientes operados en las que se compara la localización de las alteraciones detectadas por la PET y/o el SISCOM con las áreas reseçadas de los pacientes que han quedado libres de crisis tras la cirugía. Sin embargo, ello entraña inevitablemente un sesgo de selección a favor de los pacientes que ya de inicio muestran resultados electroclínicos y de imagen suficientemente concordantes como para ser finalmente operados, lo cual tiende a aumentar los valores de sensibilidad obtenidos. Desde una perspectiva más práctica, se ha considerado tradicionalmente que el registro eléctrico de la zona de inicio ictal, a partir de electrodos invasivos intracraneales adecuadamente implantados, constituye el mejor *gold standard* de referencia disponible previo a la resección quirúrgica<sup>138-140</sup>, aunque ello tampoco está completamente libre de sesgo debido a que la colocación de dichos electrodos nunca llega a efectuarse en el total de los pacientes valorados para cirugía en una Unidad de Epilepsia, sino solamente a una proporción seleccionada de ellos. El estudio en pacientes pediátricos de Salamon y cols. arriba mencionado<sup>66</sup>, en el cual se alcanzó una sensibilidad considerablemente más alta para la PET-FDG que la obtenida por nuestro grupo, se basó en una selección de pacientes operados con displasia cortical, de los cuales solamente una parte eran no lesionales por RM, por lo que su población analizada no es directamente comparable a nuestra serie dedicada por completo a enfermos no lesionales. En un trabajo reciente<sup>141</sup>, basado en una serie seleccionada de 22 enfermos pediátricos operados no lesionales, se han hallado áreas hipometabólicas por PET-FDG en 14 de ellos (64%), una proporción similar a la obtenida por nuestro grupo, aunque el porcentaje de concordancia con la ZE, utilizando como estándar de referencia un buen resultado postquirúrgico, fue superior al hallado en nuestro estudio (aproximadamente del 60% frente a nuestro 39% de hallazgos focalmente concordantes con la ZE presumible). Nuestra muestra de pacientes no lesionales constituye una verdadera serie observacional prospectiva, sin selección previa, y los resultados obtenidos son directamente extrapolables a la práctica clínica de una Unidad de Epilepsia, aunque en contrapartida adolece de un escaso

número de pacientes con confirmación quirúrgica (5 de 31) y de un estándar de referencia subóptimo puesto que estuvo basado mayoritariamente en datos electroclínicos de vídeo-EEG con electrodos de superficie.

Kagawa y cols.<sup>98</sup>, del grupo de Detroit con experiencia en el trazador <sup>11</sup>C-AMT, estudiaron la correspondencia entre el nivel de captación por PET-AMT de los túbers corticales y su epileptogenicidad en una población también seleccionada de 17 pacientes operados, detectando algún túber hipercaptante en 16 de ellos, una proporción claramente mayor que la obtenida en nuestra muestra de enfermos con ET (6/12 pacientes con algún grado de hipercaptación en algún túber y sólo 2 de ellos con hipercaptaciones claras). En nuestro caso, los pacientes con epilepsia y ET estudiados constituían la totalidad de los pacientes con esta patología que habían sido admitidos para evaluación prequirúrgica en el centro donde se realizó el análisis, por lo que a efectos prácticos pueden considerarse como una serie cuasi-prospectiva sin sesgos evidentes. Si bien es cierto que se trata de una muestra de pequeño tamaño (n=12) con solo 2 casos operados, nueve de los pacientes fueron estudiados mediante electrodos profundos (SEEG), consiguiendo un muestreo amplio de la mayoría de lesiones. Una de las limitaciones de los electrodos invasivos como técnica de referencia es precisamente que sólo muestrea un área circunscrita de córtex cerebral previamente señalada por el resto de técnicas no invasivas. Esto es particularmente cierto con la aplicación de mantas de electrodos subdurales, mientras que la utilización de la metodología SEEG con electrodos de profundidad suele permitir muestreos más exhaustivos, incluso bilaterales, como hemos demostrado en nuestros pacientes multilesionales con ET. De hecho, otra causa de las discrepancias en la sensibilidad de la PET-AMT entre los pacientes de nuestro estudio y los resultados de otros autores podría estar relacionada con una mayor precisión en la detección de la epileptogenicidad de los túbers con nuestra metodología SEEG, ya que el resto de trabajos publicados están mayoritariamente basados en registros EEG de superficie o de mantas de electrodos subdurales.

A pesar de sus ventajas, cabe señalar que el elevado coste y la potencial morbimortalidad de la colocación de electrodos intracraneales, sean de tipo subdural o profundo, limitan el uso de estos procedimientos. Generalmente se considera necesaria su implantación previa a la cirugía en casos de marcadas discordancias entre los datos clínicos, electroencefalográficos de superficie y de neuroimagen, las cuales son frecuentes precisamente en los contextos clínicos de epilepsias no lesionales y con lesiones extensas o múltiples que han sido estudiados en este proyecto de Tesis. La monitorización invasiva es también muy útil en algunos casos concordantes lesionales unifocales pero que presentan etiologías en las que típicamente la ZE



se extiende más allá de los límites anatómicos de la lesión, como sucede en las DCF tipo I y en epilepsias post-traumáticas. Sin embargo, incluso en estos casos su aplicación no está libre de controversia, y se considera que las técnicas de neuroimagen funcional podrían llegar a proporcionar información prequirúrgica suficiente para evitar su implantación. En los cinco niños finalmente operados en nuestra serie de pacientes no lesionales, los hallazgos de la PET-FDG sirvieron para guiar la colocación de mantas de electrodos subdurales previas a la cirugía en tres de ellos, mientras que en los dos restantes la información anatomo-metabólica proporcionada por la fusión PET/RM y el SISCOM fue suficiente para una adecuada planificación del área de resección. Llama la atención que el único paciente que no mejoró su frecuencia de crisis tras la cirugía fue también el único en el cual el área cortical hipometabólica no pudo resecarse por completo. Se sabe que el hipometabolismo regional hallado por PET-FDG responde a mecanismos diversos y que es un proceso dinámico, asociado con la duración, frecuencia y gravedad de las crisis, por lo que suele estar más presente y de forma más extensa en adultos con epilepsia de larga duración que en niños con epilepsia de reciente diagnóstico. Esta naturaleza variable de las alteraciones por PET-FDG hace que se consideren en general poco adecuadas como guía para delimitar el área de resección quirúrgica. Sin embargo, en casos de displasias corticales focales donde la ZE sea más extensa que la propia lesión, el área de hipometabolismo puede ser un buen marcador de la zona con potencial epileptógeno, como parece que sucedió en alguno de nuestros pacientes operados. Ésta sigue siendo una cuestión controvertida que debe individualizarse para cada etiología y para cada enfermo y que debe complementarse con datos de otras técnicas como el SISCOM<sup>132,136</sup>. De hecho, el potencial de la neuroimagen funcional para guiar por sí misma la resección quirúrgica, obviando la colocación de electrodos invasivos, sería especialmente valiosa en edades pediátricas, en las que dichos procedimientos agresivos plantean importantes problemas y en concreto la utilización de electrodos profundos (SEEG) no está recomendada para edades inferiores a los tres años<sup>137</sup>. Dado que el hipometabolismo glucídico por PET refleja la zona de déficit funcional cerebral, éste también aporta información importante para predecir el estado cognitivo post-quirúrgico. Tal y como aconteció en seis casos de nuestra serie pediátrica, la presencia en pacientes no lesionales de áreas hipometabólicas muy extensas y/o bilaterales o claramente situadas en áreas corticales elocuentes, pueden incluso constituir argumentos en contra de la indicación quirúrgica y de eventuales monitorizaciones invasivas, ya que el riesgo de secuelas funcionales superaría su potencial beneficio.

### **Caracterización de lesiones epileptógenas**

En el presente trabajo se han aportado resultados sobre la utilidad de la PET en la epilepsia refractaria asociada a tumores cerebrales de bajo grado. Se trata de epilepsias lesionales con una relación bien conocida entre la ZE y la lesión detectada en la neuroimagen anatómica por RM, donde la resección completa del tumor es considerada como el factor pronóstico más importante para un buen control de las crisis. Por tanto, en este contexto las técnicas complementarias dedicadas a localizar y delimitar la ZE, como las exploraciones de neuroimagen funcional nuclear o incluso los registros EEG invasivos, no han tenido en general un papel tan relevante como en las otras situaciones de epilepsias no lesionales, multilesionales o con datos discordantes. Cabe mencionar que dichas técnicas pueden ser necesarias en casos concretos como en algunas variantes inespecíficas de DNET, donde los márgenes de resección requeridos pueden mostrarse más inciertos por RM debido a la presencia de áreas de displasia cortical asociadas al tumor, y en los que se sabe que hasta en dos tercios de ellos la ZE es más extensa que la lesión tumoral visible<sup>113</sup>. Un estudio de nueve pacientes con DNET temporales mostró que la SPECT ictal era capaz de mostrar áreas de hiperperfusión más extensas que el propio tumor visible por RM en relación con las citadas áreas de DCF, las cuales tenían potencial epileptógeno y debían ser reseçadas<sup>142</sup>. Aparte de la SPECT ictal, es posible que la PET con determinados radiotrazadores pueda tener también un rol en la delimitación de la ZE en este supuesto. Sin embargo, la aplicación de la PET que más interés ha suscitado hasta el momento en epilepsia tumoral, como se ha explicado en la Introducción, es la relacionada con el diagnóstico diferencial de los tumores epileptógenos de bajo grado. El radiofármaco PET de mayor uso clínico, la <sup>18</sup>F-FDG, no es útil para este propósito puesto que la captación cortical fisiológica es muy elevada e impide un buen contraste entre el fondo y la lesión, la cual tiende a mostrar de forma invariable iso o hipometabolismo en estado interictal cuando se trata de tumores cerebrales de bajo grado, sin poder discriminar entre ellos<sup>119</sup>. El radiotrazador aminoácido <sup>11</sup>C-AMT ha mostrado utilidad en la detección de tumores gliales de bajo grado y tumores glioneuronales, incluyendo los DNET, presentando todos ellos una captación aumentada de este compuesto en relación supuestamente con una mayor actividad del transportador LAT y de la enzima IDO de la vía de la quinurenina<sup>143,144</sup>. Sin embargo, la PET-AMT no ha demostrado poder discriminar adecuadamente los DNET de otros tumores de bajo grado. En el presente proyecto de Tesis se ha ampliado y consolidado la evidencia disponible sobre la utilidad de la PET con otro radiotrazador aminoácido, la <sup>11</sup>C-MET, en la diferenciación de los DNET de otros tipos tumorales epileptógenos de lento crecimiento. Los resultados obtenidos apoyan la hipótesis, ya explorada por otros autores con anterioridad

<sup>126,128</sup>, de un perfil metabólico aminoacídico propio de los DNET consistente en una captación de <sup>11</sup>C-MET isointensa con el córtex adyacente. Dicho perfil ha sido observado únicamente en los DNET, mientras que todos los gangliogliomas y tumores gliales de bajo grado incluidos en el estudio han presentado algún grado de hipercaptación de <sup>11</sup>C-MET. La hipótesis comúnmente aceptada sobre el mecanismo de captación de la <sup>11</sup>C-MET en tumores, que la relaciona con una tasa aumentada de síntesis proteica y de proliferación celular, no es totalmente congruente con los hallazgos de nuestro estudio, donde los gangliogliomas no mostraron un nivel de captación significativamente distinto de los gliomas de bajo grado a pesar de ser una neoplasia con un menor grado proliferativo. Del mismo modo, tampoco se halló correlación entre el grado de captación en la PET-MET y el índice proliferativo Ki-67. Nuestros resultados cuestionan asimismo el nivel de influencia que pueda tener la alteración de la barrera hematoencefálica en la captación de <sup>11</sup>C-MET, ya que no se observó correlación entre el realce de gadolinio por RM y el grado de captación del radiotrazador. Todo ello hace pensar que el metabolismo de los aminoácidos en el tumor (y por tanto el grado de captación de <sup>11</sup>C-MET) puede depender también de otros factores como la actividad epileptogénica, lo cual contribuiría a explicar por qué una neoplasia de bajo grado proliferativo aunque muy epileptogénica, como es el ganglioglioma, es capaz de captar <sup>11</sup>C-MET de un modo similar a tumores con una mayor tasa de crecimiento celular como los gliomas. Esta posibilidad es congruente con la captación aumentada de <sup>11</sup>C-MET que otros autores han detectado en pequeñas series de pacientes con DCF, lesiones no tumorales con gran potencial epileptogénico, aunque no existe uniformidad en el grado de captación hallado entre los pocos estudios que han explorado esta cuestión<sup>145,146</sup>. Son necesarios más estudios para dilucidar el comportamiento metabólico de las DCF por PET-MET y la posible utilidad de esta técnica en su detección y diferenciación, lo cual sería de un gran interés clínico. Si realmente el grado de captación de <sup>11</sup>C-MET estuviera determinado al menos en parte por el potencial epileptogénico de la lesión, cabría preguntarse también por la utilidad de este radiotrazador en otro de los supuestos abordados en el presente trabajo, es decir, el de la epilepsia multilesional en pacientes con ET. Dado que los túbers corticales en la ET son histológicamente muy similares a las DCF, se podría pensar en una supuesta captación selectiva de <sup>11</sup>C-MET en el túber más epileptógeno de un modo parecido a cómo se comporta el trazador <sup>11</sup>C-AMT. Tal vez esta hipótesis merecería ser explorada en futuras investigaciones. En contra de la posible relación entre la capacidad epileptogénica de una lesión y su captación de <sup>11</sup>C-MET está el hecho de que neoplasias epileptógenas como los DNET sean normocaptantes por PET-MET, así como la hipercaptación que otros autores han demostrado en estos tumores con el radiotrazador <sup>11</sup>C-AMT. Las causas del distinto comportamiento de la <sup>11</sup>C-MET y el <sup>11</sup>C-AMT en los DNET no son

conocidas y se cree que responden a las diferentes vías metabólicas que siguen estos radiotrazadores tras su internalización en las células neoplásicas por el sistema transportador LAT, el cual es común a ambos.

En nuestra serie de pacientes con tumores epileptógenos de bajo grado se ha utilizado un gold standard post-quirúrgico para la valoración de la exactitud diagnóstica de la PET-MET, dado que el diagnóstico anatomopatológico final resultaba imprescindible para una correcta discriminación entre los distintos tipos tumorales. Como se ha apuntado anteriormente, los trabajos basados en series seleccionadas de pacientes operados conllevan un posible sesgo inherente al propio diseño del estudio. En nuestro estudio, la obtención de un resultado normal en la PET-MET podría haber influido en la decisión de no operar al enfermo, tal y como sugiere la mayor proporción de casos con PET-MET normal en el subgrupo de no operados (44%) de la cohorte inicial de 77 pacientes que en el subgrupo final de los 52 pacientes operados (19%). Se desconoce si estos pacientes no operados con una captación normal de  $^{11}\text{C}$ -MET hubieran sido finalmente diagnosticados de DNET por estudio anatomopatológico. Un seguimiento durante una media de 6.2 años no ha revelado signos de progresión radiológica por RM en este subgrupo de enfermos, lo cual aún sin ser un dato específico iría a favor de un comportamiento indolente concordante con el presentado por los DNET.

#### **Análisis visual y semicuantitativo**

La interpretación clínica de los estudios PET se efectúa de inicio mediante inspección visual directa de las imágenes en cortes paralelos a los ejes axial, coronal, sagital y temporal. En el presente trabajo esta valoración se ha sistematizado por regiones anatómicas o por lesiones, y cada hallazgo positivo (hipocaptación en la PET-FDG o hipercaptación en la PET-AMT y PET-MET) se ha clasificado como moderado o intenso según una escala de gradación visual. En el caso de la PET-AMT en los pacientes con epilepsia asociada a ET y de la PET-MET en tumores epileptógenos de bajo grado, esta clasificación visual ha tenido implicaciones relevantes. En el primer caso se ha constatado que solamente los túbers con una hipercaptación intensa de  $^{11}\text{C}$ -AMT (“clear-hyper”) presentan actividad epileptogénica, la cual no se demostró en ninguna de las lesiones con una hipercaptación moderada (“subtle-hyper”), a pesar de disponer de registros EEG con electrodos profundos en la mayoría de ellas. La mayor parte de resultados previos sobre ET y PET-AMT han sido publicados por el grupo de Detroit, y están basados en el cálculo de índices semicuantitativos de captación para cada túber, sin efectuar una distinción sistemática entre grados de captación visual, por lo que se hace difícil en este aspecto una comparación directa con nuestros datos. A pesar de ello, estos autores subrayan en una de sus

publicaciones<sup>98</sup> el hecho de que todos los túbers con un índice de captación elevado (>1.10 según su método) demostraron de forma inequívoca ser responsables de las crisis, mientras que sólo lo fueron una parte de los túbers con valores semicuantitativos más discretos (<1.03), lo cual apoya nuestra idea de la hipercaptación intensa (“clear-hyper”) como marcador de epileptogenicidad. Sin embargo, algunas lesiones con índices de captación discretos sí demostraron ser epileptógenas en las series analizadas por los otros autores, lo cual no concuerda completamente con nuestras conclusiones.

En el caso de la PET-MET, cabe mencionar de forma especial los dos únicos DNET que fueron clasificados como intensamente hipercaptantes, los cuales fueron los únicos que contenían un componente pilocítico en el examen anatomopatológico. Este hecho podría indicar una asociación entre esta característica histológica y el metabolismo aminoacídico incrementado del tumor.

Aparte de la valoración visual cualitativa, existen diversos métodos de cuantificación de las imágenes que pueden aumentar la precisión y confianza en el diagnóstico. En el caso de la PET-FDG, es habitual utilizar análisis de comparación estadística entre la actividad metabólica cerebral de la imagen del sujeto y la de una base de datos de sujetos sanos. Esta metodología se basa en la generación de imágenes paramétricas a partir de la significación estadística obtenida al comparar vóxel a vóxel la imagen PET del paciente a estudio con una imagen PET promedio de un grupo de sujetos normales. Estos mapas ayudan a identificar las regiones cerebrales significativamente hipometabólicas y que por tanto pueden estar en relación con la ZE<sup>130,147–150</sup>. Este análisis estadístico suele llevarse a cabo mediante el paquete de software Statistical Parametric Mapping (SPM)<sup>151</sup>, que contiene numerosas herramientas de procesamiento de imagen. Aunque el análisis por SPM es generalmente considerado como complementario a la inspección visual de los cortes tomográficos de la PET, algunos investigadores lo han utilizado como único método de interpretación. Este hecho puede tal vez explicar las diferencias entre nuestros resultados de PET-FDG y los de Seo y cols. (2011), quienes publicaron en 2011 una serie de pacientes dedicada a la epilepsia infantil no lesional. Estos autores, cuya interpretación de la PET se fundamentó en un análisis por SPM, obtuvieron una concordancia de la PET-FDG con el resto de datos electroclínicos considerablemente inferior a la obtenida por nuestro grupo y por otros que se apoyaron principalmente en una inspección visual de las imágenes PET para la detección de áreas hipometabólicas. Esta apreciación pone de manifiesto la permanente necesidad de revisar visualmente las imágenes aunque se utilicen métodos complementarios de ayuda al diagnóstico.

Para el análisis de las imágenes PET con  $^{11}\text{C}$ -AMT se han utilizado varios tipos de cuantificación. En los primeros estudios que se efectuaron con  $^{11}\text{C}$ -AMT para valorar la síntesis cerebral de serotonina, así como también en estudios dedicados a patología psiquiátrica y a tumores cerebrales<sup>85,144,152,153</sup>, se aplicaron métodos de cuantificación absoluta basados en la modelización de la farmacocinética del radiotrazador. En líneas generales se puede afirmar que estos métodos consisten en traducir la imagen PET a valores que miden, para cada vóxel o por regiones de interés, un parámetro fisiológico representativo del metabolismo cerebral, como podrían ser la tasa de consumo de glucosa (en el caso del radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -FDG), la tasa de síntesis de serotonina (en el caso del  $^{11}\text{C}$ -AMT) o las diferentes constantes farmacocinéticas de transporte del modelo compartimental utilizado para el radiofármaco a estudio. Esta metodología es compleja matemáticamente, requiere protocolos de adquisición PET dinámicos y con frecuencia la extracción de muestras de sangre durante el procedimiento<sup>154</sup>. Es habitual que en los estudios de validación inicial de un nuevo radiofármaco se aplique esta rigurosa metodología, reservada a centros especializados, para posteriormente dar paso a simplificaciones en la cuantificación que permitan su aplicación en la práctica clínica habitual en los centros hospitalarios. Siguiendo esta premisa, el grupo de investigación de Detroit estudió la aplicación de la PET-AMT a la epilepsia asociada a ET mediante un método semicuantitativo simplificado basado en el cálculo, sobre imágenes PET estáticas, de cocientes de actividad (expresada en  $\text{Bq}/\text{cm}^3$ ) entre las lesiones y áreas de córtex cerebral sano<sup>95,99</sup>. Estos autores definieron su índice de captación semicuantitativo a partir del valor promedio de actividad dentro de ROIs trazadas sobre cada uno de los túbers y sobre áreas de córtex sano circundante y obtuvieron aparentemente una buena correlación entre la epileptogenicidad de la lesión y valores del índice alrededor o superiores a la unidad. En el presente proyecto de Tesis Doctoral se ha pretendido reproducir la metodología y los resultados descritos previamente por estos investigadores para lo cual se han ensayado, en los 12 pacientes incluidos con ET y epilepsia, varios índices de captación similares, entre los cuales se ha seleccionado el que a nuestro juicio puede tener una mayor utilidad en la detección de túbers hipercaptantes de  $^{11}\text{C}$ -AMT. En un primer momento se exploró el rendimiento de un índice de captación (al que llamamos *índice 1*) muy similar al utilizado por el grupo de Detroit, es decir, basado en el cociente entre los valores promedio de actividad de las ROI de los túbers y las ROI trazadas sobre el córtex sano periférico a la lesión. A pesar de que evidenciamos una buena correlación entre los niveles de captación por análisis visual y los valores del *índice 1*, éste no mostró un buen poder discriminatorio entre las distintas categorías visuales, ya que sus valores presentaban una elevada dispersión con un marcado solapamiento entre ellas. El índice que finalmente utilizamos (al que llamamos *índice 2*) fue definido en base al valor máximo de

actividad dentro de cada ROI en lugar del valor promedio. Este índice mostró igualmente una buena correlación con el análisis visual (ver Figura 2 de la publicación) pero con la ventaja de que discriminaba de forma adecuada los túbers hipercaptantes (“subtle” y “clear-hyper”) del resto. Un análisis mediante curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) reveló una AUC (área bajo la curva) de 0.98 para el índice 2 en la detección de lesiones hipercaptantes de  $^{11}\text{C}$ -AMT. La capacidad de los índices semicuantitativos para discriminar únicamente los túbers con hipercaptación intensa (“clear-hyper”), la cual sería de mayor interés por su relación con la epileptogenicidad, no pudo ser adecuadamente examinada mediante análisis ROC debido a un número insuficiente de lesiones para esa categoría visual (solo dos lesiones con hipercaptación intensa de las 126 valoradas). En cualquier caso, el análisis semicuantitativo no se demostró superior al análisis visual en nuestra serie de pacientes con PET-AMT.

La  $^{11}\text{C}$ -MET es un compuesto cuyo metabolismo tisular intracelular sigue múltiples vías y cuya modelización farmacocinética presenta por tanto más dificultades que para otros radiotrazadores aminoácidos<sup>124</sup>. Este hecho, unido a que se trata de un radiofármaco que ya ha sido ampliamente estudiado en la clínica, hace que los métodos de cuantificación aplicados sobre las imágenes de PET-MET sean mayoritariamente de tipo semicuantitativo, obviando los costosos análisis de cuantificación absoluta. Nuestro trabajo pretendía ampliar y consolidar los datos aportados por Rosenberg y cols. en 2005<sup>128</sup> sobre la caracterización de los DNET mediante PET-MET, razón por la cual se ha utilizado un método de cuantificación análogo al descrito por estos autores, basado en pequeñas ROIs trazadas sobre el área de mayor captación dentro de cada tumor y sobre regiones de referencia corticales. El rendimiento de los índices semicuantitativos (TCr y TOR) ha sido explorado en nuestro estudio de forma más exhaustiva que en las publicaciones previas y se ha demostrado que son un valioso complemento a la inspección visual de las imágenes. La ratio TOR ha mostrado tener un valor añadido frente a los hallazgos de la RM como predictor de un diagnóstico de DNET y ser un buen discriminador de estos tumores frente al resto (AUC=0.95 en un análisis ROC), con una sensibilidad del 89% y especificidad del 90% con un punto de corte de 1.02.

### **Comparación con otras técnicas de neuroimagen**

Aparte de la PET, existen otras modalidades complementarias de neuroimagen que tienen un potencial rendimiento en el estudio de la epilepsia refractaria en los supuestos clínicos abordados en este proyecto de Tesis. En la epilepsia no lesional la SPECT ictal / SISCOM ha demostrado en algunos estudios una tasa de resultados focalmente concordantes con los datos electroclínicos, mayor que la obtenida por PET-FDG<sup>132,136</sup>, sobre la cual se sugiere que

tiende a dar información más lateralizadora que localizadora. Esta apreciación puede resultar congruente con el hecho de que la zona de déficit funcional señalada por la PET-FDG es teóricamente más extensa que la zona de inicio ictal representada por la SPECT ictal, aunque en la práctica clínica es una cuestión controvertida, ya que otros autores han encontrado rendimientos similares para las dos técnicas, e incluso un valor complementario entre ambas<sup>135</sup>. De los seis pacientes que tenían SPECT ictal / SISCOM en nuestra serie de pacientes no lesionales, dos fueron positivos y localizadores, con un área de hiperperfusión discretamente menos extensa que las anomalías detectadas por PET-FDG, y otro fue también positivo en ausencia de hipometabolismo por PET-FDG. Los otros tres fueron negativos por SISCOM y positivos por PET-FDG, apuntando de nuevo hacia una posible complementariedad entre técnicas. Aunque cada centro aplica sus propios protocolos según su experiencia y disponibilidad para cada exploración, existe un cierto consenso en considerar la PET-FDG como la primera prueba de neuroimagen funcional a realizar en epilepsia no lesional en edades pediátricas, dada su demostrada eficacia y su relativa menor complejidad respecto a los estudios SPECT ictales. En la detección del túberepileptógeno responsable en pacientes epilépticos con ET, el rendimiento de la SPECT ictal / SISCOM ha sido todavía poco explorado, aunque existen resultados positivos publicados en casos aislados y muestras pequeñas de pacientes<sup>84</sup>. El único paciente al que se realizó esta técnica en nuestra serie de 12 pacientes con ET mostró un foco localizador temporal izquierdo parcialmente concordante con el resto de datos electroclínicos, mientras que la PET-AMT fue negativa. La SPECT ictal / SISCOM es en general una técnica más accesible que la PET-AMT en la mayoría de centros y su capacidad diagnóstica en la epilepsia asociada a ET merece ser más ampliamente estudiada.

La MEG es una técnica de elevado coste y baja disponibilidad, que permite localizar tridimensionalmente y de forma no invasiva la fuente de las descargas epileptiformes interictales en el cerebro (*zona irritativa*) y por tanto ayudar en la detección de la ZE<sup>155</sup>. Un reciente trabajo, en el que se ha analizado conjuntamente la PET-FDG y la MEG en la epilepsia infantil no lesional<sup>141</sup>, concluye que ambas son complementarias, siendo la sensibilidad de la MEG superior a la de la PET-FDG. Algunos trabajos han mostrado también un potencial de la MEG en la detección del túberepileptógeno en pacientes con ET<sup>82,83,156</sup>. De los pacientes epilépticos con ET analizados por nuestro grupo, la MEG se llevó a cabo en dos de ellos y tuvo en ambos un claro valor localizador concordante con el resto de hallazgos electroclínicos, lo cual sugiere la posibilidad de un mayor rendimiento de esta técnica frente a la PET-AMT.

La neuroimagen por RM con secuencias de DTI ha mostrado alteraciones de las medidas de difusión en casos con lesión visible por RM convencional, pero la evidencia sobre su posible



valor añadido en la valoración prequirúrgica de la epilepsia es todavía escasa. En la epilepsia no lesional existen al parecer anomalías de la difusión relacionadas con el estado post-ictal, aunque el significado de dichas alteraciones está por esclarecer<sup>157-159</sup>. En pacientes con epilepsia y ET se han documentado valores de anisotropía fraccional (FA) en las imágenes por DTI significativamente menores en los túbers epileptogénicos frente a los no epileptogénicos, y parece existir también una tendencia hacia valores mayores del coeficiente de difusión aparente (ADC) en los túbers con actividad epileptogénica<sup>160,161</sup>. La capacidad real de estas medidas de difusión para discriminar el túbere responsable de las crisis parece inferior a la proporcionada por la PET-AMT, aunque este aspecto ha sido hasta el momento insuficientemente estudiado. La información aportada por la DTI también puede ayudar a la caracterización de tumores cerebrales epileptógenos como los DNET<sup>162</sup>, aunque su principal aplicación en la epilepsia tumoral está más orientada a la tractografía de la sustancia blanca peritumoral para optimizar la planificación quirúrgica que al diagnóstico etiológico de las lesiones<sup>127</sup>.

La RMf-EEG consiste en la adquisición simultánea de una RM funcional con el EEG de superficie, y permite delimitar aquellas regiones cerebrales en las cuales hay un cambio en la señal BOLD por RMf como consecuencia de una descarga epileptiforme interictal registrada en el EEG. Algunos estudios han mostrado su contribución a la localización de la ZE en casos no lesionales<sup>163,164</sup> y un reciente trabajo<sup>57</sup> ha mostrado además una buena correlación espacial entre las activaciones por RMf y las áreas hipometabólicas señaladas por la PET-FDG.

Se han ensayado también otras secuencias de adquisición de RM como la *double inversion-recovery*, la cual ha sido estudiada recientemente en una pequeña serie de pacientes con epilepsia temporal, algunos de ellos no lesionales, donde ha mostrado un rendimiento similar a la PET-FDG en la detección de la ZE<sup>165</sup>.

## CONCLUSIONES

---

1. La PET-FDG y el corregistro PET/RM aportan información útil en la localización o lateralización de la ZE en una proporción clínicamente significativa de los pacientes pediátricos con epilepsia refractaria no lesional que son valorados para cirugía en una Unidad de Epilepsia
2. El análisis conjunto de la PET-FDG y la RM del mismo paciente mediante el corregistro multimodal de imágenes permite una re-inspección dirigida de los estudios RM previamente considerados no lesionales. Esta revisión dirigida de la RM puede poner de manifiesto discretas anomalías estructurales corticales subyacentes al área de hipometabolismo susceptibles de corresponder a áreas de DCF previamente no detectadas.
3. En pacientes con epilepsia asociada a ET, una hipercaptación intensa de  $^{11}\text{C}$ -AMT en un túbler cortical indica con una elevada especificidad, aunque baja sensibilidad, que dicha lesión es responsable de la generación de crisis epilépticas.
4. El análisis semicuantitativo de las imágenes PET-AMT presenta una buena correlación con el análisis visual, aunque en la muestra de pacientes estudiada no ha podido demostrar un valor añadido en la discriminación de los túbers epileptógenos.
5. Una captación normal de  $^{11}\text{C}$ -MET en un tumor cerebral epileptógeno de lento crecimiento es un hallazgo altamente sugestivo de DNET, mientras que una hipercaptación intensa hace improbable este diagnóstico. El análisis semicuantitativo de las imágenes PET-MET permite diferenciar los DNET del resto de tumores epileptógenos de lento crecimiento con una sensibilidad y especificidad adecuadas.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Lüders HO. Classification of epileptic seizures and epilepsies. In: Lüders HO, editor. Textbook of Epilepsy Surgery. London: Informa healthcare; 2008. page 245–8.
2. Loddenkemper T, Kellinghaus C, Wyllie E, Najm IM, Gupta A, Rosenow F, et al. A proposal for a five-dimensional patient-oriented epilepsy classification. *Epileptic Disord* 2005;7:308–16.
3. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981;22:489–501.
4. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989;30:389–99.
5. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010;51:676–85.
6. Shorvon SD, editor. The clinical forms and causes of epilepsy. In: Handbook of Epilepsy Treatment: Forms, Causes and Therapy in Children and Adults. Blackwell Publishing; 2005. page 1–59.
7. Sánchez JC, Gil-Nagel A. Concepto de epilepsia de difícil control o refractaria. In: Sánchez JC, Villanueva V, editors. Epilepsia de difícil control. Barcelona: Viguera; 2010. page 1–33.
8. Schuele SU, Lüders HO. Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives. *Lancet Neurol* 2008;7:514–24.
9. Ramey WL, Martirosyan NL, Lieu CM, Hasham H a, Lemole GM, Weinand ME. Current management and surgical outcomes of medically intractable epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115:2411–8.
10. Berg AT, Mathern GW, Bronen RA, Fulbright RK, DiMario F, Testa FM, et al. Frequency, prognosis and surgical treatment of structural abnormalities seen with magnetic resonance imaging in childhood epilepsy. *Brain* 2009;132:2785–97.
11. Lüders HO, editor. History of surgery and related fields. In: Textbook of Epilepsy Surgery. London: Informa healthcare; 2008. page 1–199.
12. Shorvon SD, editor. The surgical treatment of epilepsy. In: Handbook of Epilepsy Treatment: Forms, Causes and Therapy in Children and Adults. Blackwell Publishing; 2005. page 231–71.
13. Carreño M, Lüders HO. General principles of pre-surgical evaluation. In: Lüders HO, editor. Textbook of Epilepsy Surgery. London: Informa healthcare; 2008. page 409–22.

14. Carreño M, Villanueva V. Generalidades del tratamiento quirúrgico de la epilepsia de difícil control. In: Sánchez JC, Villanueva V, editors. *Epilepsia de difícil control*. Barcelona: Viguera; 2010. page 197–222.
15. Morris H, Najm I, Kahane P. Epilepsy surgery: patient selection. In: Lüders HO, editor. *Textbook of Epilepsy Surgery*. London: Informa healthcare; 2008. page 230–7.
16. Donaire A, García I. Optimización diagnóstica de la epilepsia de difícil control. In: Sánchez JC, Villanueva V, editors. *Epilepsia de difícil control*. Barcelona: Viguera; 2010. page 109–39.
17. Siegel AM, Jobst BC, Thadani VM, Rhodes CH, Lewis PJ, Roberts DW, et al. Medically intractable, localization-related epilepsy with normal MRI: presurgical evaluation and surgical outcome in 43 patients. *Epilepsia* 2001;42:883–8.
18. Chapman K, Wyllie E, Najm I, Ruggieri P, Bingaman W, Luders J, et al. Seizure outcome after epilepsy surgery in patients with normal preoperative MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:710–3.
19. Noe K, Sulc V, Wong-Kisiel L, Wirrell E, Van Gompel JJ, Wetjen N, et al. Long-term outcomes after nonlesional extratemporal lobe epilepsy surgery. *JAMA Neurol* 2013;70:1003–8.
20. Guenot M, Isnard J, Rylvlin P, Fischer C, Ostrowsky K, Manguiere F, et al. Neurophysiological monitoring for epilepsy surgery: the Talairach SEEG method. StereoElectroEncephaloGraphy. Indications, results, complications and therapeutic applications in a series of 100 consecutive cases. *Stereotact Funct Neurosurg* 2001;77:29–32.
21. Tanriverdi T, Olivier A, Poulin N, Andermann F, Dubeau F. Long-term seizure outcome after mesial temporal lobe epilepsy surgery: corticalamygdalohippocampectomy versus selective amygdalohippocampectomy. *J Neurosurg* 2008;108:517–24.
22. Hanáková P, Brázdil M, Novák Z, Hemza J, Chrastina J, Ošlejšková H, et al. Long-term outcome and predictors of resective surgery prognosis in patients with refractory extratemporal epilepsy. *Seizure* 2014;23:266–73.
23. Cohen-Gadol AA, Ozduman K, Bronen RA, Kim JH, Spencer DD. Long-term outcome after epilepsy surgery for focal cortical dysplasia. *J Neurosurg* 2004;101:55–65.
24. Hader WJ, Mackay M, Otsubo H, Chitoku S, Weiss S, Becker L, et al. Cortical dysplastic lesions in children with intractable epilepsy: role of complete resection. *J Neurosurg* 2004;100:110–7.
25. Setoain X, Carreño M, Pavía J, Martí-Fuster B, Campos F, Lomeña F. [PET and SPECT in epilepsy]. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2014;33:165–74.
26. Goffin K, Dedeurwaerdere S, Van Laere K, Van Paesschen W. Neuronuclear assessment of patients with epilepsy. *Semin Nucl Med* 2008;38:227–39.

27. Kumar A, Chugani HT. The role of radionuclide imaging in epilepsy, Part 1: Sporadic temporal and extratemporal lobe epilepsy. *J Nucl Med* 2013;54:1775–81.
28. Kumar A, Chugani HT. The role of radionuclide imaging in epilepsy, part 2: epilepsy syndromes. *J Nucl Med* 2013;54:1924–30.
29. Kapucu OL, Nobili F, Varrone A, Booij J, Vander Borgh T, Någren K, et al. EANM procedure guideline for brain perfusion SPECT using 99mTc-labelled radiopharmaceuticals, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:2093–102.
30. Van Paesschen W. Ictal SPECT. *Epilepsia* 2004;45 Suppl 4:35–40.
31. 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;53:324–9.
32. O'Brien TJ, O'Connor MK, Mullan BP, Brinkmann BH, Hanson D, Jack CR, 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;19:31–45.
33. O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, Hauser MF, Brinkmann BH, Bohnen NI, et al. Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus. *Neurology* 1998;50:445–54.
34. 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;11:77–89.
35. Weil S, Noachtar S, Arnold S, Yousry TA, Winkler PA, Tatsch K. Ictal ECD-SPECT differentiates between temporal and extratemporal epilepsy: confirmation by excellent postoperative seizure control. *Nucl Med Commun* 2001;22:233–7.
36. 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;52:2239–48.
37. La Fougère C, Rominger A, Förster S, Geisler J, Bartenstein P. PET and SPECT in epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav* 2009;15:50–5.
38. Lee KK, Salamon N. [18F] fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography and MR imaging coregistration for presurgical evaluation of medically refractory epilepsy. *AJNR American J Neuroradiol* 2009;30:1811–6.
39. Kim S, Mountz JM. SPECT Imaging of Epilepsy: An Overview and Comparison with F-18 FDG PET. *Int J Mol Imaging* 2011;2011:813028.
40. Varrone A, Asenbaum S, Vander Borgh T, Booij J, Nobili F, Någren K, et al. EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F]FDG, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:2103–10.

41. Tenney JR, Rozhkov L, Horn P, Miles L, Miles M V. Cerebral glucose hypometabolism is associated with mitochondrial dysfunction in patients with intractable epilepsy and cortical dysplasia. *Epilepsia* 2014;55:1415–22.
42. 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;21:26–31.
43. Casse R, Rowe CC, Newton M, Berlangieri SU, Scott AM. Positron emission tomography and epilepsy. *Mol Imaging Biol* 2002;4:338–51.
44. Ryvlin P, Bouvard S, Le Bars D, De Lamerie G, Gregoire MC, Kahane P, et al. Clinical utility of flumazenil-PET versus [18F]fluorodeoxyglucose-PET and MRI in refractory partial epilepsy. A prospective study in 100 patients. *Brain* 1998;121:2067–81.
45. Won HJ, Chang KH, Cheon JE, Kim HD, Lee DS, Han MH, et al. Comparison of MR imaging with PET and ictal SPECT in 118 patients with intractable epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:593–9.
46. Desai A, Bekelis K, Thadani VM, Roberts DW, Jobst BC, Duhaime A-C, et al. Interictal PET and ictal subtraction SPECT: sensitivity in the detection of seizure foci in patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia* 2013;54:341–50.
47. Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Hernandez-Ronquillo L, Wiebe S. Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain* 2007;130:334–45.
48. Paolicchi JM, Jayakar P, Dean P, Yaylali I, Morrison G, Prats A, et al. Predictors of outcome in pediatric epilepsy surgery. *Neurology* 2000;54:642–7.
49. Duchowny M, Jayakar P, Resnick T, Harvey AS, Alvarez L, Dean P, et al. Epilepsy surgery in the first three years of life. *Epilepsia* 1998;39:737–43.
50. Wyllie E, Comair YG, Kotagal P, Bulacio J, Bingaman W, Ruggieri P. Seizure outcome after epilepsy surgery in children and adolescents. *Ann Neurol* 1998;44:740–8.
51. Kabat J, Król P. Focal cortical dysplasia - review. *Pol J Radiol* 2012;77:35–43.
52. Palmieri A, Najm I, Avanzini G, Babb T, Guerrini R, Foldvary-Schaefer N, et al. Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology* 2004;62:S2–8.
53. Blümcke I, Mühlebner a. Neuropathological work-up of focal cortical dysplasias using the new ILAE consensus classification system – practical guideline article invited by the Euro-CNS Research Committee. *Clin Neuropathol* 2011;30:164–77.
54. 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;50:1310–35.
55. Lee SK, Kim D-W. Focal cortical dysplasia and epilepsy surgery. *J epilepsy Res* 2013;3:43–7.

56. Gupta A. Special characteristics of surgically remediable epilepsies in infants. In: Lüders HO, editor. *Textbook of Epilepsy Surgery*. London: Informa healthcare; 2008. page 400–5.
57. 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;54:678–90.
58. Madan N, Grant PE. New directions in clinical imaging of cortical dysplasias. *Epilepsia* 2009;50 Suppl 9:9–18.
59. Pardoe H, Kuzniecky R. Advanced Imaging Techniques in the Diagnosis of Nonlesional Epilepsy: MRI, MRS, PET, and SPECT. *Epilepsy Curr* 2014;14:121–4.
60. O’Brien TJ, So EL, Mullan BP, Cascino GD, Hauser MF, Brinkmann BH, et al. Subtraction peri-ictal SPECT is predictive of extratemporal epilepsy surgery outcome. *Neurology* 2000;55:1668–77.
61. Duncan R, Patterson J, Roberts R, Hadley DM, Bone I. Ictal/postictal SPECT in the pre-surgical localisation of complex partial seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:141–8.
62. Ho SS, Berkovic SF, McKay WJ, Kalnins RM, Bladin PF. Temporal lobe epilepsy subtypes: differential patterns of cerebral perfusion on ictal SPECT. *Epilepsia* 1996;37:788–95.
63. 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;75:2168–75.
64. Chassoux F, Landré E, Mellerio C, Turak B, Mann MW, Daumas-Duport C, et al. Type II focal cortical dysplasia: electroclinical phenotype and surgical outcome related to imaging. *Epilepsia* 2012;53:349–58.
65. Barrington SF, Koutroumanidis M, Agathonikou A, Marsden PK, Binnie CD, Polkey CE, et al. Clinical value of “ictal” FDG-positron emission tomography and the routine use of simultaneous scalp EEG studies in patients with intractable partial epilepsies. *Epilepsia* 1998;39:753–66.
66. Salamon N, Kung J, Shaw SJ, Koo J, Koh S, Wu JY, et al. FDG-PET/MRI coregistration improves detection of cortical dysplasia in patients with epilepsy. *Neurology* 2008;71:1594–601.
67. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006;355:1345–56.
68. Rabito MJ, Kaye AD. Tuberous sclerosis complex: perioperative considerations. *Ochsner J* 2014;14:229–39.

69. Pinto Gama HP, da Rocha AJ, Braga FT, da Silva CJ, Maia Jr AC, de Campos Meirelles RG, et al. Comparative analysis of MR sequences to detect structural brain lesions in tuberous sclerosis. *Pediatr Radiol* 2006;36:119–25.
70. Adamsbaum C, Merzoug V, Kalifa G. Imagerie cérébrale de la sclérose tubéreuse de bourneville chez l'enfant. *J Neuroradiol* 2005;32:204–9.
71. Moon D, Gupta A. magnetic resonance imaging in neurocutaneous syndromes. In: Lüders HO, editor. *Textbook of Epilepsy Surgery*. London: Informa healthcare; 2008. page 721-9
72. Pascual-Castroviejo I, Hernandez-Moneo JL, Pascual-Pascual SI, Viano J, Gutierrez-Molina M, Velazquez-Fragua R, et al. Significance of tuber size for complications of tuberous sclerosis complex. *Neurologia* 2013;28:550-7
73. Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010;51:1236–41.
74. Curatolo P, D'Argenzio L, Cerminara C, Bombardieri R. Management of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Expert Rev Neurother* 2008;8:457–67.
75. Wu JY, Salamon N, Kirsch HE, Mantle MM, Nagarajan SS, Kurelowech L, et al. Noninvasive testing, early surgery, and seizure freedom in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2010;74:392–8.
76. Karenfort M, Kruse B, Freitag H, Pannek H, Tuxhorn I. Epilepsy surgery outcome in children with focal epilepsy due to tuberous sclerosis complex. *Neuropediatrics* 2002;33:255–61.
77. Jarrar RG, Buchhalter JR, Raffel C. Long-term outcome of epilepsy surgery in patients with tuberous sclerosis. *Neurology* 2004;62:479–81.
78. Evans LT, Morse R, Roberts DW. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: a review. *Neurosurg Focus* 2012;32:E5.
79. Rintahaka PJ, Chugani HT. Clinical role of positron emission tomography in children with tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 1997;12:42–52.
80. Jansen FE, Braun KP, van Nieuwenhuizen O, Huiskamp G, Vincken KL, van Huffelen AC, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging and identification of the epileptogenic tuber in patients with tuberous sclerosis. *Arch Neurol* 2003;60:1580–4.
81. Jacobs J, Rohr A, Moeller F, Boor R, Kobayashi E, LeVan Meng P, et al. Evaluation of epileptogenic networks in children with tuberous sclerosis complex using EEG-fMRI. *Epilepsia* 2008;49:816–25.
82. Iida K, Otsubo H, Mohamed IS, Okuda C, Ochi A, Weiss SK, et al. Characterizing magnetoencephalographic spike sources in children with tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2005;46:1510–7.



83. Jansen FE, Huiskamp G, van Huffelen AC, Bourez-Swart M, Boere E, Gebbink T, et al. Identification of the epileptogenic tuber in patients with tuberous sclerosis: a comparison of high-resolution EEG and MEG. *Epilepsia* 2006;47:108–14.
84. Aboian MS, Wong-Kisiel LC, Rank M, Wetjen NM, Wirrell EC, Witte RJ. SISCOM in children with tuberous sclerosis complex-related epilepsy. *Pediatr Neurol* 2011;45:83–8.
85. Muzik O, Chugani DC, Chakraborty P, Mangner T, Chugani HT. Analysis of [C-11]alpha-methyl-tryptophan kinetics for the estimation of serotonin synthesis rate in vivo. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997;17:659–69.
86. Chugani DC, Muzik O, Chakraborty P, Mangner T, Chugani HT. Human brain serotonin synthesis capacity measured in vivo with alpha-[C-11]methyl-L-tryptophan. *Synapse* 1998;28:33–43.
87. Visser AK, van Waarde A, Willemsen AT, Bosker FJ, Luiten PG, den Boer JA, et al. Measuring serotonin synthesis: from conventional methods to PET tracers and their (pre)clinical implications. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:576–91.
88. Fedi M, Reutens D, Okazawa H, Andermann F, Boling W, Dubeau F, et al. Localizing value of alpha-methyl-L-tryptophan PET in intractable epilepsy of neocortical origin. *Neurology* 2001;57:1629–36.
89. Juhasz C, Chugani DC, Muzik O, Shah A, Asano E, Mangner TJ, et al. Alpha-methyl-L-tryptophan PET detects epileptogenic cortex in children with intractable epilepsy. *Neurology* 2003;60:960–8.
90. Chugani HT, Kumar A, Kupsky W, Asano E, Sood S, Juhasz C. Clinical and histopathologic correlates of 11C-alpha-methyl-L-tryptophan (AMT) PET abnormalities in children with intractable epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:1692–8.
91. Juhasz C, Chugani DC, Padhye UN, Muzik O, Shah A, Asano E, et al. Evaluation with alpha-[11C]methyl-L-tryptophan positron emission tomography for reoperation after failed epilepsy surgery. *Epilepsia* 2004;45:124–30.
92. Pintor M, Mefford IN, Hutter I, Pocotte SL, Wyler AR, Nadi NS. Levels of biogenic amines, their metabolites, and tyrosine hydroxylase activity in the human epileptic temporal cortex. *Synapse* 1990;5:152–6.
93. Trottier S, Evrard B, Vignal JP, Scarabin JM, Chauvel P. The serotonergic innervation of the cerebral cortex in man and its changes in focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res* 1996;25:79–106.
94. Chugani DC. alpha-methyl-L-tryptophan: mechanisms for tracer localization of epileptogenic brain regions. *Biomark Med* 2011;5:567–75.
95. Chugani DC, Chugani HT, Muzik O, Shah JR, Shah AK, Canady A, et al. Imaging epileptogenic tubers in children with tuberous sclerosis complex using alpha-[11C]methyl-L-tryptophan positron emission tomography. *Ann Neurol* 1998;44:858–66.

96. Fedi M, Reutens DC, Andermann F, Okazawa H, Boling W, White C, et al. alpha-[11C]-Methyl-L-tryptophan PET identifies the epileptogenic tuber and correlates with interictal spike frequency. *Epilepsy Res* 2003;52:203–13.
97. Chugani HT, Luat AF, Kumar A, Govindan R, Pawlik K, Asano E. alpha-[11C]methyl-L-tryptophan in 191 patients with tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2013;81:674–80
98. Kagawa K, Chugani DC, Asano E, Juhasz C, Muzik O, Shah A, et al. Epilepsy surgery outcome in children with tuberous sclerosis complex evaluated with alpha-[11C]methyl-L-tryptophan positron emission tomography (PET). *J Child Neurol* 2005;20:429–38.
99. Asano E, Chugani DC, Muzik O, Shen C, Juhasz C, Janisse J, et al. Multimodality imaging for improved detection of epileptogenic foci in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2000;54:1976–84.
100. Lapin IP. Convulsant action of intracerebroventricularly administered l-kynurenine sulphate, quinolinic acid and other derivatives of succinic acid, and effects of amino acids: structure-activity relationships. *Neuropharmacology* 1982;21:1227–33.
101. Kumar A, Asano E, Chugani HT. alpha-[(11)C]-methyl-L-tryptophan PET for tracer localization of epileptogenic brain regions: clinical studies. *Biomark Med* 2011;5:577–84.
102. Ruda R, Trevisan E, Soffietti R. Epilepsy and brain tumors. *Curr Opin Oncol* 2010;22:611–20.
103. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007;114:97–109.
104. Lhatoo SD, Moghimi N, Schuele S. Tumor-related epilepsy and epilepsy surgery. *Epilepsia* 2013;54 Suppl 9:1–4.
105. Guerrini R, Rosati A, Giordano F, Genitori L, Barba C. The medical and surgical treatment of tumoral seizures: current and future perspectives. *Epilepsia* 2013;54 Suppl 9:84–90.
106. Rheims S, Ducray F, Ryvlin P. Choosing the tumoral epilepsy surgery candidate. *Epilepsia* 2013;54 Suppl 9:91–6.
107. Tamraz J, Comair Y. Magnetic resonance imaging in epileptogenic neoplasms. In: Lüders HO, editor. *Textbook of Epilepsy Surgery*. London: Informa healthcare; 2008. page 730–54.
108. DeMarchi R, Abu-Abed S, Munoz D, Loch Macdonald R. Malignant ganglioglioma: case report and review of literature. *J Neurooncol* 2011;101:311–8.
109. Daumas-Duport C, Scheithauer BW, Chodkiewicz JP, Laws ER, Vedrenne C. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: a surgically curable tumor of young patients

- with intractable partial seizures. Report of thirty-nine cases. *Neurosurgery* 1988;23:545–56.
110. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol* 1993;3:255–68.
  111. Campos AR, Clusmann H, von Lehe M, Niehusmann P, Becker AJ, Schramm J, et al. Simple and complex dysembryoplastic neuroepithelial tumors (DNT) variants: clinical profile, MRI, and histopathology. *Neuroradiology* 2009;51:433–43.
  112. Daumas-Duport C, Varlet P, Bacha S, Beuvon F, Cervera-Pierot P, Chodkiewicz JP. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: nonspecific histological forms -- a study of 40 cases. *J Neurooncol* 1999;41:267–80.
  113. Chassoux F, Daumas-Duport C. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: where are we now? *Epilepsia* 2013;54 Suppl 9:129–34.
  114. Chassoux F, Rodrigo S, Mellerio C, Landré E, Miquel C, Turak B, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: an MRI-based scheme for epilepsy surgery. *Neurology* 2012;79:1699–707.
  115. Ray WZ, Blackburn SL, Casavilca-Zambrano S, Barrionuevo C, Orrego JE, Heinicke H, et al. Clinicopathologic features of recurrent dysembryoplastic neuroepithelial tumor and rare malignant transformation: a report of 5 cases and review of the literature. *J Neurooncol* 2009;94:283–92.
  116. Moazzam AA, Wagle N, Shiroishi MS. Malignant transformation of DNETs: a case report and literature review. *Neuroreport* 2014;25:894–9.
  117. Chassoux F, Landré E, Mellerio C, Laschet J, Devaux B, Daumas-Duport C. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: epileptogenicity related to histologic subtypes. *Clin Neurophysiol* 2013;124:1068–78.
  118. Stanescu Cosson R, Varlet P, Beuvon F, Daumas Duport C, Devaux B, Chassoux F, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: CT, MR findings and imaging follow-up: a study of 53 cases. *J Neuroradiol Neuroradiol* 2001;28:230–40.
  119. Arbizu J, Domínguez PD, Díez-Valle R, Vigil C, García-Eulate R, Zubieta JL, et al. [Neuroimaging in brain tumors]. *Rev Esp Med Nucl* 2011;30:47–65.
  120. Huang C, McConathy J. Radiolabeled amino acids for oncologic imaging. *J Nucl Med* 2013;54:1007–10.
  121. Gulyás B, Halldin C. New PET radiopharmaceuticals beyond FDG for brain tumor imaging. *Q J Nucl Med Mol imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med [and] Int Assoc Radiopharmacol (IAR), [and] Sect Soc Radiopharm* 2012;56:173–90.
  122. Petrirena GJ, Goldman S, Delattre JY. Advances in PET imaging of brain tumors: a referring physician's perspective. *Curr Opin Oncol* 2011;23:617–23.

123. Harris SM, Davis JC, Snyder SE, Butch ER, Vavere AL, Kocak M, et al. Evaluation of the biodistribution of <sup>11</sup>C-methionine in children and young adults. *J Nucl Med* 2013;54:1902–8.
124. Juhász C, Dwivedi S, Kamson DO, Michelhaugh SK, Mittal S. Comparison of amino acid positron emission tomographic radiotracers for molecular imaging of primary and metastatic brain tumors. *Mol Imaging* 2014;13:1–16.
125. Maehara T, Nariai T, Arai N, Kawai K, Shimizu H, Ishii K, et al. Usefulness of [<sup>11</sup>C]methionine PET in the diagnosis of dysembryoplastic neuroepithelial tumor with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2004;45:41–5.
126. Kaplan AM, Lawson MA, Spataro J, Bandy DJ, Bonstelle CT, Moss SD, et al. Positron emission tomography using [<sup>18</sup>F] fluorodeoxyglucose and [<sup>11</sup>C] l-methionine to metabolically characterize dysembryoplastic neuroepithelial tumors. *J Child Neurol* 1999;14:673–7.
127. Wehner T. The role of functional imaging in the tumor patient. *Epilepsia* 2013;54 Suppl 9:44–9.
128. Rosenberg DS, Demarquay G, Jouvét A, Le Bars D, Streichenberger N, Sindou M, et al. <sup>11</sup>C]-Methionine PET: dysembryoplastic neuroepithelial tumours compared with other epileptogenic brain neoplasms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1686–92.
129. Rathore C, Dickson JC, Teotónio R, Ell P, Duncan JS. The utility of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose PET (FDG PET) in epilepsy surgery. *Epilepsy Res* 2014;108:1306–14.
130. Kumar A, Juhasz C, Asano E, Sood S, Muzik O, Chugani HT. Objective detection of epileptic foci by <sup>18</sup>F-FDG PET in children undergoing epilepsy surgery. *J Nucl Med* 2010;51:1901–7.
131. Kim JT, Bai SJ, Choi KO, Lee YJ, Park H-J, Kim DS, et al. Comparison of various imaging modalities in localization of epileptogenic lesion using epilepsy surgery outcome in pediatric patients. *Seizure* 2009;18:504–10.
132. 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;76:41–8.
133. Ollenberger GP, Byrne AJ, Berlangieri SU, Rowe CC, Pathmaraj K, Reutens DC, et al. Assessment of the role of FDG PET in the diagnosis and management of children with refractory epilepsy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:1311–6.
134. Kurian M, Spinelli L, Delavelle J, Willi JP, Velazquez M, Chaves V, et al. Multimodality imaging for focus localization in pediatric pharmacoresistant epilepsy. *Epileptic Disord* 2007;9:20–31.
135. 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 <sup>18</sup>F-FDG PET in Pediatric Epilepsy. *J Nucl Med* 2014;55:1099–105.

136. Kudr M, Krsek P, Marusic P, Tomasek M, Trnka J, Michalova K, et al. SISCOM and FDG-PET in patients with non-lesional extratemporal epilepsy: correlation with intracranial EEG, histology, and seizure outcome. *Epileptic Disord* 2013;15:3–13.
137. 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;55:507–18.
138. Chassoux F, Devaux B, Landré E, Turak B, Nataf F, Varlet P, et al. Stereoelectroencephalography in focal cortical dysplasia: a 3D approach to delineating the dysplastic cortex. *Brain* 2000;123:1733–51.
139. Francione S, Vigliano P, Tassi L, Cardinale F, Mai R, Lo Russo G, et al. Surgery for drug resistant partial epilepsy in children with focal cortical dysplasia: anatomical-clinical correlations and neurophysiological data in 10 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1493–501.
140. Jayakar P, Duchowny M, Resnick TJ. Subdural monitoring in the evaluation of children for epilepsy surgery. *J Child Neurol* 1994;9 Suppl 2:61–6.
141. Widjaja E, Shamma A, Vali R, Otsubo H, Ochi A, Snead OC, et al. FDG-PET and magnetoencephalography in presurgical workup of children with localization-related nonlesional epilepsy. *Epilepsia* 2013;54:691–9.
142. Valenti MP, Froelich S, Armspach JP, Chenard MP, Dietemann JL, Kerhli P, et al. Contribution of SISCOM imaging in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy related to dysembryoplastic neuroepithelial tumors. *Epilepsia* 2002;43:270–6.
143. Juhász C, Muzik O, Chugani DC, Chugani HT, Sood S, Chakraborty PK, et al. Differential kinetics of  $\alpha$ -[<sup>11</sup>C]methyl-L-tryptophan on PET in low-grade brain tumors. *J Neurooncol* 2011;102:409–15.
144. Alkonyi B, Mittal S, Zitron I, Chugani DC, Kupsy WJ, Muzik O, et al. Increased tryptophan transport in epileptogenic dysembryoplastic neuroepithelial tumors. *J Neurooncol* 2012;107:365–72.
145. Phi JH, Paeng JC, Lee HS, Wang K-C, Cho B-K, Lee J-Y, et al. Evaluation of focal cortical dysplasia and mixed neuronal and glial tumors in pediatric epilepsy patients using 18F-FDG and 11C-methionine pet. *J Nucl Med* 2010;51:728–34.
146. Sasaki M, Kuwabara Y, Yoshida T, Fukumura T, Morioka T, Nishio S, et al. Carbon-11-methionine PET in focal cortical dysplasia: a comparison with fluorine-18-FDG PET and technetium-99m-ECD SPECT. *J Nucl Med* 1998;39:974–7.
147. Kim YK, Lee DS, Lee SK, Chung CK, Chung JK, Lee MC. (18)F-FDG PET in localization of frontal lobe epilepsy: comparison of visual and SPM analysis. *J Nucl Med* 2002;43:1167–74.
148. Van Bogaert P, Massager N, Tugendhaft P, Wikler D, Damhaut P, Levivier M, et al. Statistical parametric mapping of regional glucose metabolism in mesial temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 2000;12:129–38.

149. Plotkin M, Amthauer H, Merschhemke M, Ludemann L, Hartkop E, Ruf J, et al. Use of statistical parametric mapping of (18) F-FDG-PET in frontal lobe epilepsy. *Nukl Med* 2003;42:190–6.
150. Muzik O, Chugani DC, Juhasz C, Shen C, Chugani HT. Statistical parametric mapping: assessment of application in children. *Neuroimage* 2000;12:538–49.
151. Acton PD, Friston KJ. Statistical parametric mapping in functional neuroimaging: beyond PET and fMRI activation studies. *Eur J Nucl Med* 1998;25:663–7.
152. Chandana SR, Behen ME, Juhasz C, Muzik O, Rothermel RD, Mangner TJ, et al. Significance of abnormalities in developmental trajectory and asymmetry of cortical serotonin synthesis in autism. *Int J Dev Neurosci* 2005;23:171–82.
153. Juhasz C, Chugani DC, Muzik O, Wu D, Sloan AE, Barger G, et al. In vivo uptake and metabolism of alpha-[11C]methyl-L-tryptophan in human brain tumors. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006;26:345–57.
154. Martí-Climent JM, Prieto E, López Lafuente J, Arbizu J. [Neuroimaging: technical aspects and practice]. *Rev Esp Med Nucl* 2011;29:189–210.
155. Papanicolaou AC, Patarraia E, Billingsley-Marshall R, Castillo EM, Wheless JW, Swank P, et al. Toward the substitution of invasive electroencephalography in epilepsy surgery. *J Clin Neurophysiol* 2005;22:231–7.
156. Wu JY, Sutherling WW, Koh S, Salamon N, Jonas R, Yudovin S, et al. Magnetic source imaging localizes epileptogenic zone in children with tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2006;66:1270–2.
157. Guye M, Ranjeva JP, Bartolomei F, Confort-Gouny S, McGonigal A, Régis J, et al. What is the significance of interictal water diffusion changes in frontal lobe epilepsies? *Neuroimage* 2007;35:28–37.
158. Oh J-B, Lee SK, Kim K-K, Song IC, Chang K-H. Role of immediate postictal diffusion-weighted MRI in localizing epileptogenic foci of mesial temporal lobe epilepsy and non-lesional neocortical epilepsy. *Seizure* 2004;13:509–16.
159. Concha L, Kim H, Bernasconi A, Bernhardt BC, Bernasconi N. Spatial patterns of water diffusion along white matter tracts in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2012;79:455–62.
160. Piao C, Yu A, Li K, Wang Y, Qin W, Xue S. Cerebral diffusion tensor imaging in tuberous sclerosis. *Eur J Radiol* 2009;71:249–52.
161. Tiwari VN, Kumar A, Chakraborty PK, Chugani HT. Can Diffusion Tensor Imaging (DTI) Identify Epileptogenic Tubers in Tuberous Sclerosis Complex? Correlation With alpha-[11C]methyl-L-tryptophan ([11C] AMT) Positron Emission Tomography (PET). *J Child Neurol* 2012;27:598–603.

162. Paudel K, Borofsky S, Jones R V, Levy LM. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor with atypical presentation: MRI and diffusion tensor characteristics. *J Radiol Case Rep* 2013;7:7–14.
163. Pittau F, Dubeau F, Gotman J. Contribution of EEG/fMRI to the definition of the epileptic focus. *Neurology* 2012;78:1479–87.
164. Moeller F, Tyvaert L, Nguyen DK, LeVan P, Bouthillier A, Kobayashi E, et al. EEG-fMRI: adding to standard evaluations of patients with nonlesional frontal lobe epilepsy. *Neurology* 2009;73:2023–30.
165. Morimoto E, Okada T, Kanagaki M, Yamamoto A, Fushimi Y, Matsumoto R, et al. Evaluation of focus laterality in temporal lobe epilepsy: a quantitative study comparing double inversion-recovery MR imaging at 3T with FDG-PET. *Epilepsia* 2013;54:2174–83.