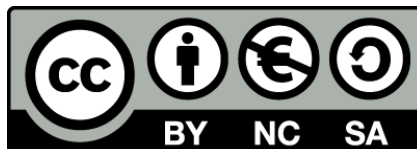




UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Tomografía por Emisión de Positrones cuantificada en la evaluación prequirúrgica de la epilepsia

Maria Mayoral Peñalva



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial – Compartir Igual 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial – Compartir Igual 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0. Spain License.**



UNIVERSITAT DE BARCELONA

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Programa de Doctorado en Medicina e Investigación Traslacional

Tomografía por Emisión de Positrones cuantificada en la evaluación prequirúrgica de la epilepsia

Maria Mayoral Peñalva

Directores:

Francesca Pons Pons

Xavier Setoain Perego

Barcelona, junio de 2019



UNIVERSITAT DE BARCELONA

Francesca Pons Pons, Catedrática de Radiología y Medicina Física de la Universidad de Barcelona y Directora de Docencia del Hospital Clínic, y **Xavier Setoain Perego**, Profesor Asociado de la Universidad de Barcelona y Consultor Senior del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínic,

CERTIFICAN

Que **Maria Mayoral Peñalva**, licenciada en Medicina, ha realizado bajo su dirección la presente tesis “Tomografía por Emisión de Positrones cuantificada en la evaluación prequirúrgica de la epilepsia”, y que ésta reúne las condiciones necesarias para su lectura y defensa pública para optar al título de Doctora en Medicina.

Y, para que conste, firman este documento, a petición de la interesada.

Prof. Francesca Pons

Dr. Xavier Setoain

Barcelona, junio de 2019

Soy de aquellos que piensan que la ciencia tiene una gran belleza

Marie Curie (Polonia 1867 - Francia 1934)

Contenido

1. Introducción	1
1.1. Cirugía de la epilepsia	3
1.1.1. Cirugía de la epilepsia temporal.....	3
1.1.2. Cirugía de la epilepsia extratemporal	5
1.1.3. Lesiones epileptógenas	5
1.2. Evaluación prequirúrgica	11
1.2.1. Resonancia magnética	14
1.2.2. SPECT.....	16
1.2.3. PET.....	17
2. Hipótesis	25
3. Objetivos	25
4. Investigación y resultados	27
4.1. Localización de la zona epileptógena con SPM en estudios PET con ¹⁸ F-FDG normales al análisis visual.....	29
4.2. Localización de la zona epileptógena en estudios PET con ¹⁸ F-FDG con un nuevo análisis paramétrico dinámico	43
5. Discusión	57
6. Conclusiones	69
7. Bibliografía	71

Abreviaciones

DCF	Displasia cortical focal
DNET	<i>Dysembryoplastic neuroepithelial tumor</i> (tumor disembrionoplástico neuroepitelial)
^{99m}Tc-ECD	^{99m} Tc-dímero de etilcisteína
EEG	Electroencefalograma
ELT	Epilepsia del lóbulo temporal
EMT	Esclerosis mesial temporal
¹⁸F-FDG	2- ^[18F] fluoro-2-desoxi-D-glucosa
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i> (Liga Internacional contra la Epilepsia)
MEG	Magnetoencefalografía
PET	<i>Positron emission tomography</i> (tomografía por emisión de positrones)
RM	Resonancia magnética
RMf	Resonancia magnética funcional
RTAM	Resección temporal anteromesial
SISCOM	<i>Subtraction Ictal SPECT Co-registered to Magnetic Resonance</i>
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i> (tomografía computerizada de emisión de fotón único)
SPM	<i>Statistical Parametric Mapping</i> (mapeo estadístico paramétrico)
^{99m}Tc-^{99m}-HMPAO	^{99m} Tc-hexametilpropileneamina-oxima
TC	Tomografía computerizada
Vídeo-EEG	Vídeo-electroencefalograma
ZE	Zona epileptógena

1 | Introducción

La epilepsia es un trastorno neurológico muy prevalente con elevada repercusión neurobiológica, cognitiva, psicológica y sociosanitaria. Se estima que la prevalencia de epilepsia activa es de 8/1000 habitantes y la incidencia anual es de 31 a 57/100.000 habitantes¹. En España hay en torno a 400.000 pacientes con epilepsia y entre 12.400 y 22.000 nuevos casos al año. El coste total de la epilepsia puede suponer alrededor del 5% del presupuesto total de Sanidad. Este trastorno se compone de un conjunto heterogéneo de enfermedades con predisposición mantenida a generar crisis que se caracterizan por la realización o padecimiento de fenómenos involuntarios consecuencia de una descarga eléctrica hipersincrónica procedente del sistema nervioso central². Los fármacos antiepilépticos consiguen controlar las crisis en dos tercios de los pacientes, pero el 20-40% restante presenta crisis que son refractarias al tratamiento a pesar del uso de politerapia a dosis máximas³. En España, el coste medio anual de recursos sanitarios destinados a un enfermo de estas características es de 6.935 euros. La epilepsia farmacorresistente genera además una carga considerable para el paciente y la familia: el 44% de los pacientes no trabaja a causa de su enfermedad y el 37,5% de las familias ve afectada su economía, necesitando un 32,9% de ellas un cuidador para atender al paciente¹.

El tratamiento de elección en estos pacientes con epilepsia farmacorresistente es la resección quirúrgica de la zona epileptógena (ZE). En particular, se ha demostrado la eficacia y seguridad de la lobectomía temporal anterior en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal en varios ensayos clínicos randomizados⁴. No obstante, a pesar de la existente evidencia de la superioridad de la cirugía respecto al tratamiento farmacológico en pacientes con epilepsia farmacorresistente, sólo una pequeña proporción de los pacientes son sometidos a una evaluación prequirúrgica y una proporción aún menor llegan a ser operados. Hoy en día sigue siendo una práctica habitual el uso de múltiples combinaciones de fármacos antiepilépticos durante años antes de considerar la cirugía de la epilepsia, cuando con un manejo farmacológico adecuado, el diagnóstico de epilepsia farmacorresistente puede establecerse ya a partir del primer o segundo año del inicio de las crisis epilépticas. Se ha demostrado que un 47% de los pacientes con epilepsia de inicio reciente puede quedar libre de crisis con un fármaco antiepiléptico y un 13% más tras la introducción de un segundo fármaco. La toma de

un tercer fármaco antiepiléptico o una cantidad superior únicamente consigue un 4% más de eficacia terapéutica⁵. Es por este motivo que el abordaje terapéutico más adecuado es referir a cirugía a aquellos pacientes en los que el tratamiento con dos fármacos antiepilépticos, ya sea en monoterapia o en combinación, haya fracasado⁶⁻⁸.

Para seleccionar a los pacientes candidatos a cirugía, así como para obtener los mejores resultados postquirúrgicos, es necesaria la localización precisa de la ZE. Teniendo en cuenta estas consideraciones, serían candidatos a cirugía aquellos pacientes con epilepsia farmacorresistente en los que las crisis epilépticas fuesen originadas por la activación de neuronas de un área circunscrita de la corteza cerebral (con o sin generalización secundaria a ambos hemisferios), clasificadas como crisis epilépticas focales con alteración del nivel de conciencia según la última clasificación de 2017 de la *International League Against Epilepsy* (ILAE)⁹, y anteriormente conocidas como crisis parciales complejas (*figura 1*).

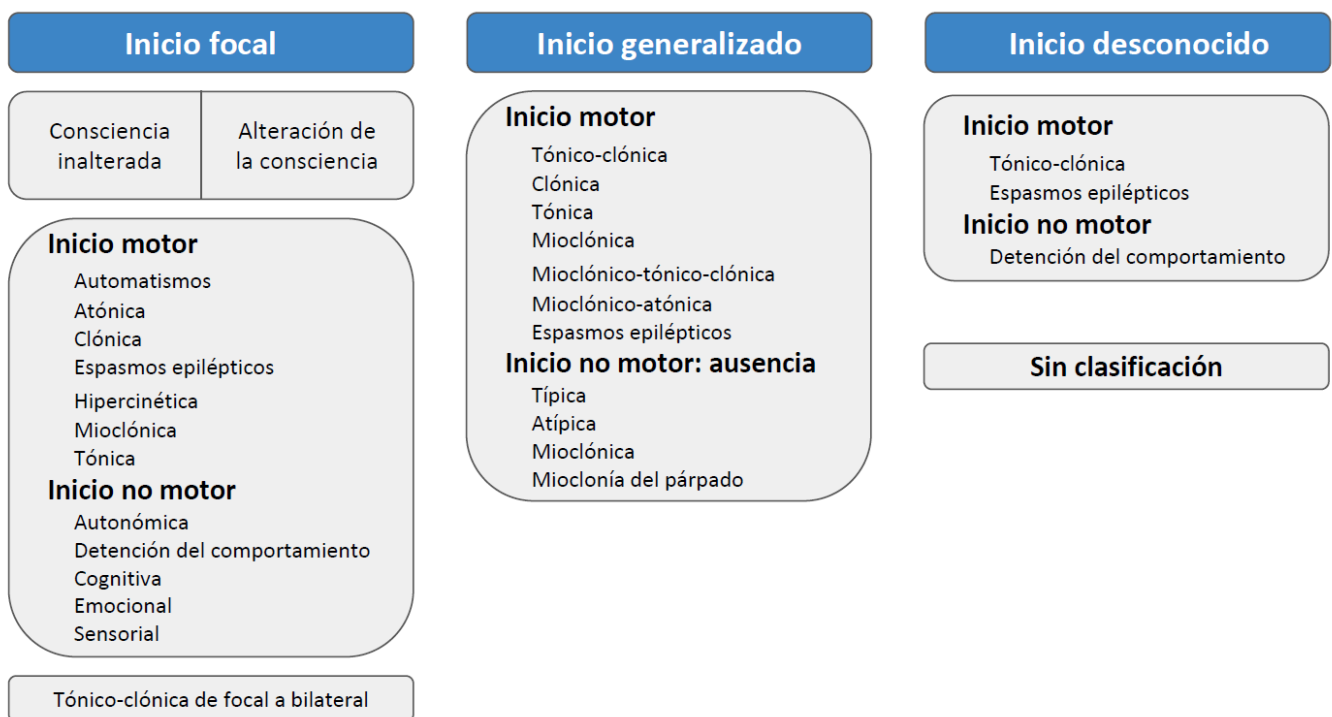


Figura 1. Clasificación de las crisis epilépticas según la ILAE (2017)⁹

Una “crisis focal sin alteración de la consciencia” corresponde al término usado previamente “crisis parcial simple”. Una “crisis focal con alteración de la consciencia” corresponde al término previo “crisis parcial compleja”. Las crisis focales sin o con alteración del nivel de consciencia pueden subclasificarse según los síntomas motores o no motores con los que se inicia la crisis. En las crisis focales puede omitirse mencionar si existe o no alteración del nivel de consciencia cuando se desconoce, y se deben clasificar entonces según los síntomas motores o no motores iniciales.

1.1. Cirugía de la epilepsia

El abordaje quirúrgico de la cirugía de la epilepsia depende de varios factores como son el tipo de crisis, la localización de la ZE, la existencia o ausencia de patología en las diferentes pruebas de neuroimagen (epilepsia lesional o no lesional) y el estado funcional basal del paciente. Dada la mayor prevalencia de epilepsia del lóbulo temporal y sus características distintivas respecto la epilepsia de otras regiones del cerebro como serían la compleja anatomía del lóbulo temporal y su rol en el funcionamiento cognitivo, la cirugía de la epilepsia clásicamente se ha clasificado en dos categorías: epilepsia temporal y epilepsia extratemporal.

1.1.1. Cirugía de la epilepsia temporal

En la actualidad se sabe que los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (ELT) refractaria al tratamiento farmacológico tienen una elevada probabilidad de quedar libres de crisis tras la resección quirúrgica de la ZE. En la cirugía de la epilepsia temporal se lleva a cabo más frecuentemente una resección temporal anteromesial (RTAM) que incluye la extirpación de las estructuras anteriores y mesiales (amígdala e hipocampo), lo que puede conllevar déficits cognitivos de la memoria y del lenguaje. La amigdalohipocampectomía selectiva es un procedimiento quirúrgico modificado que evita la resección de estructuras temporales laterales (neocórtex) con el objetivo de minimizar los déficits del lenguaje.

A pesar de que en la actualidad existe evidencia de la eficacia y la seguridad de la cirugía de la epilepsia, no fue hasta el año 2001 que se publicó el primer ensayo clínico controlado randomizado¹⁰. En este estudio se demostró que, tras un año de seguimiento, el 58% de los pacientes a los que se realizó una lobectomía temporal anterior quedaron libres de crisis, en comparación con el 8% del grupo control que recibió tratamiento médico con fármacos antiepilépticos ($p < 0,001$). Además, se constató una reducción en la frecuencia de las crisis en el resto de los pacientes que recibieron el tratamiento quirúrgico y una calidad de vida significativamente superior respecto al grupo control.

El segundo ensayo clínico controlado randomizado publicado sobre la cirugía de la epilepsia es del año 2012¹¹. En este estudio se constató también la superioridad de la RTAM respecto al tratamiento médico; un 73% respecto al 0% de los pacientes quedó completamente libre de crisis con cada procedimiento, respectivamente ($p < 0,001$). En este estudio también se constató una mejoría significativa de la calidad de vida en los pacientes operados respecto a los pacientes que recibieron tratamiento médico.

Los pacientes operados pueden quedar libres de crisis durante largos períodos de tiempo tras la lobectomía temporal anterior. Sin embargo, existe el riesgo de recurrencia de las crisis que aumenta tras los 2 años de la cirugía. Un estudio constató una desaparición de las crisis en un 82% de los pacientes a los 12 meses, un 76% a los 24 meses, y un 64% a los 63 meses¹². La escala utilizada con mayor frecuencia para evaluar los resultados postquirúrgicos de la cirugía de la epilepsia es la clasificación de Engel¹³, la cual gradúa las crisis epilépticas postquirúrgicas en un espectro que va desde la desaparición de las mismas hasta las crisis graves recurrentes (tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de Engel (adaptada de Durnford et al.¹³)

Clase	Tipo de crisis epilépticas
I	Libre de crisis invalidantes Completamente libre de crisis, con crisis no invalidantes focales, con crisis invalidantes esporádicas a partir de los 2 años de la cirugía estando previamente libre de crisis, o únicamente con crisis cuando se retira la medicación
II	Prácticamente libre de crisis invalidantes Inicialmente libre de crisis pero posteriormente crisis invalidantes aunque poco frecuentes, crisis invalidantes poco frecuentes desde la cirugía, crisis invalidantes más o menos frecuentes tras la cirugía pero posteriormente crisis esporádicas durante al menos 2 años, o únicamente crisis nocturnas
III	Mejoría de las crisis invalidantes Mejoría de las crisis o periodos libres de crisis invalidantes pero durante un tiempo inferior a 2 años
IV	Sin mejoría de las crisis invalidantes Mejoría de las crisis pero no significativa, sin cambios o empeoramiento de las crisis

Otro aspecto de interés en la cirugía de la epilepsia temporal son los déficits cognitivos postquirúrgicos. El déficit verbal (en forma de déficit de la memoria verbal y disminución de la capacidad de nominación) es el efecto adverso más frecuente tras la RTAM¹⁴. En un meta-análisis se observó que un 44% de los pacientes con cirugía del lóbulo temporal izquierdo y un 20% del derecho presentaron un declive de la memoria verbal¹⁵. Sin embargo, también se ha asociado la actividad epiléptica continua no controlada a largo plazo con déficits neuropsicológicos, que podrían ser similares al deterioro cognitivo derivado de la cirugía de la epilepsia temporal¹⁶.

1.1.2. Cirugía de la epilepsia extratemporal

Un tercio de los pacientes con epilepsia farmacorresistente tiene epilepsia extratemporal o neocortical¹⁷. La epilepsia extratemporal incluye una variedad de síndromes epileptógenos que pueden originarse en cualquier región del neocórtex cerebral, que incluye toda la corteza cerebral a excepción de las estructuras mediales (o mesiales) del lóbulo temporal. Dada la extensión de su posible origen, la localización de la epilepsia neocortical es más dificultosa y aunque la zona ictal pueda ser identificada con exactitud, la red epileptógena puede ser más extensa que en la epilepsia temporal, hecho que impide una clara delimitación de los márgenes de resección, aún más cuando estos se solapan con áreas de córtex elocuente.

Estos factores condicionan que la cirugía de la epilepsia extratemporal suponga un reto superior y un factor agravante es que los resultados de esta cirugía son controvertidos; en la actualidad todavía no existen ensayos clínicos randomizados y los resultados de los estudios publicados son inconsistentes¹⁸⁻²⁰. Sin embargo, artículos más recientes con un mayor número de pacientes han demostrado que en la cirugía de la epilepsia neocortical también se pueden obtener unos resultados postquirúrgicos satisfactorios; en un estudio en el que se incluyeron 383 pacientes exclusivamente con epilepsia extratemporal, un 49% de ellos quedó completamente libre de crisis y otro 62,5% quedó libre de crisis invalidantes tras un período de seguimiento de meses¹⁷. No se observó mortalidad perioperatoria y únicamente un 12% de los pacientes presentó una morbilidad permanente.

La cirugía neocortical más frecuente es la cirugía del lóbulo frontal^{6,17}. En un meta-análisis en el que se incluyeron 1200 pacientes con epilepsia frontal se constató que un 45% de ellos quedó libre de crisis²¹. De forma similar, se reportó en otro meta-análisis que un 46% de los pacientes no presentaron crisis epilépticas posteriormente a la cirugía de la epilepsia parietal y occipital⁶. Sin embargo, artículos más recientes han mostrado unos porcentajes superiores de reducción de las crisis epilépticas extratemporales con la cirugía; un artículo en el que se incluyeron 383 pacientes concluyó que un 65% de los pacientes con epilepsia frontal, un 71,4% con epilepsia parietal, un 61% con epilepsia occipital y un 52,2% con epilepsia insular quedaron libres de crisis invalidantes tras la resección quirúrgica de la ZE (Engel I)¹⁷.

1.1.3. Lesiones epileptógenas

Conceptualmente, se considera la ZE el área de córtex necesaria para la generación de las crisis epilépticas, de extensión lo suficientemente limitada para que el paciente quede libre de crisis si se reseca quirúrgicamente. Por tanto, únicamente a posteriori de la resección de la ZE y

del cese de las crisis se puede tener el conocimiento certero de que el córtex que se consideraba la presunta ZE era realmente el causante de las crisis. Otras áreas de interés para la generación de las crisis epilépticas son la zona de inicio ictal, la zona sintomatogénica, la zona irritativa y la lesión epileptógena, pero también otras regiones que intervienen en el periodo interictal como son la zona irritativa y el área de déficit funcional (*tabla 2*)^{22,23}.

Las crisis epilépticas de inicio focal por lo general están relacionadas con lesiones estructurales del córtex encefálico o regiones subcorticales específicas, que incluyen un espectro muy amplio de patologías; desde lesiones congénitas, como las malformaciones o los tumores del desarrollo cortical, hasta lesiones adquiridas, como la encefalomalacia secundaria a lesiones cerebrales diversas.

Tabla 2. Regiones corticales relevantes en epilepsia (adaptada de Setoain et al.²⁴)

	Región	Definición
I C T A L	Zona epileptógena (ZE)	Área indispensable para la generación de las crisis y que conceptualmente debe ser reseca, pero a la práctica es difícil delimitarla ya que normalmente comprende el conjunto de áreas que se describen a continuación.
	Zona de inicio ictal	Zona donde se generan las crisis clínicamente detectables. Normalmente es congruente con la zona epileptógena, pero pueden no solaparse en su totalidad. Es la zona que se pretende reseca a efectos prácticos.
	Zona sintomatogénica	Córtex en la que la actividad epileptiforme genera síntomas clínicos. Si la actividad se propaga rápidamente, la lesión epileptógena se localiza lejos del área sintomatogénica o sintomatológica.
	Lesión epileptógena	Lesiones radiológicas que típicamente causan síndromes epilépticos. Se solapan al menos en parte con la zona ictal.
I N T E R I C T A L	Zona irritativa	Área que genera descargas (actividad epileptiforme) en el periodo interictal. Suele ser más extensa que la zona de inicio ictal, lo que puede tener implicaciones en la planificación quirúrgica.
	Área de déficit funcional	Zona funcionalmente anormal durante el periodo interictal.

Las lesiones epileptógenas se pueden clasificar según su localización y extensión o su etiopatogenia (*tabla 3*)²⁵. La localización y extensión de las lesiones tiene un gran impacto en la sintomatología de las crisis y las estrategias de manejo quirúrgico. Las lesiones hemisféricas afectan a la mayor parte de un hemisferio cerebral y son casi exclusivas de la edad pediátrica. Por lo general, la epilepsia secundaria a lesiones hemisféricas conlleva una cirugía temprana en los primeros años de vida ya que estas lesiones son frecuentemente refractarias al tratamiento farmacológico²⁶. Por otro lado, las lesiones focales pueden clasificarse según el lóbulo cerebral en el que se localizan, si bien no es infrecuente que se extiendan a más de un lóbulo. Existen algunas lesiones que característicamente son de distribución multifocal y/o bilateral, como las

malformaciones del desarrollo cortical, entre las cuales se encuentra la displasia cortical focal (DCF), los síndromes neurocutáneos y las lesiones por hipoxia cerebral; sin embargo, el potencial epileptógeno de cada lesión individual puede variar. Por otro lado, existen determinadas epilepsias de causa genética que por definición no son secundarias a lesiones estructurales subyacentes²².

Tabla 3. Clasificación de las lesiones epileptógenas (adaptada de Moosa et al.²⁵)

Lesiones hemisféricas
<ol style="list-style-type: none"> 1. Hemimegalencefalia 2. Malformaciones hemisféricas o multilobares (displasia/polimicrogiria) 3. Síndrome de Sturge-Weber 4. Encefalitis de Rasmussen 5. Encefalomalacia secundaria a infartos, hemorragia, traumatismos e infecciones
Lesiones focales
<ol style="list-style-type: none"> 1. Malformaciones del desarrollo cortical <ol style="list-style-type: none"> a. Trastornos de la proliferación (DCF con células balonadas) b. Trastornos de la migración (heterotopia, paquigiria) c. Trastornos de la organización (polimicrogiria, DCF sin células balonadas) 2. Tumores <ol style="list-style-type: none"> Tumores típicamente asociados a epilepsia de larga evolución <ol style="list-style-type: none"> <u>Tumores neurogliales</u> <ol style="list-style-type: none"> a. Ganglioglioma b. Tumor disembrioplástico neuroepitelial (<i>dysembryoplastic neuroepithelial tumor</i>, DNET) c. Glioma angiocéntrico/tumor neuroepitelial angiocéntrico <u>Tumores gliales</u> <ol style="list-style-type: none"> a. Xantastrocitoma pleomórfico b. Astrocitoma de bajo grado Tumores que puede asociarse a epilepsia de larga evolución <ol style="list-style-type: none"> c. Oligodendroglioma y oligoastrocitoma d. Astrocitoma difuso

3. Encefalomalacia focal, porencefalia o gliosis

- a. Lesión por hipoxia global
- b. Lesión isquémica crónica
- c. Hemorragia antigua
- d. Traumatismo
- e. Infección antigua (encefalitis, meningitis, absceso)

4. Esclerosis mesial temporal (EMT)

- a. EMT aislada
- b. EMT como patología dual junto con otras malformaciones o tumores

5. Malformaciones vasculares

- a. Cavernomas
- b. Malformaciones arteriovenosas
- c. Meningioangiomatosis

6. Encefalitis (subaguda o antigua)

- a. Infecciosa (encefalitis herpética)
- b. Autoinmune (encefalitis de Rasmussen, encefalitis límbica paraneoplásica)

7. Síndromes neurocutáneos

- a. Esclerosis tuberosa
- b. Síndrome de Sturge-Weber
- c. Neurofibromatosis

8. Otros

- a. Calcificaciones secundarias a infecciones antiguas, enfermedad celíaca, etc.
- b. Neurocisticercosis

En los adultos de los países desarrollados la causa más frecuente de epilepsia y en concreto de ELT es la EMT, de forma aislada o como patología dual asociada a otras malformaciones como la DCF. La causa más frecuente de epilepsia extratemporal en adultos son las lesiones tumorales y en segundo lugar las malformaciones vasculares. En la población pediátrica de los países desarrollados la causa más frecuente de epilepsia son las malformaciones del desarrollo cortical tipo DCF²⁷. En los países en vías de desarrollo las causas más frecuentes de epilepsia son la gliosis y la DCF²⁸.

La ILAE clasifica las DCF en tres subtipos: tipo I o moderada, cuando existe una laminación radial y/o tangencial anormal de las neuronas del neocórtex; tipo II o severa, cuando hay neuronas dismórficas y células balonadas; y tipo III, cuando la DCF se asocia además a otras lesiones epileptógenas como la EMT, los tumores neurogliales, las malformaciones vasculares u otras lesiones adquiridas (figura 2)²⁹.

La etiopatogenia de las lesiones epileptógenas, de la misma manera que su localización y extensión, tiene un gran impacto en el manejo quirúrgico y el pronóstico a largo plazo. Algunas lesiones epileptógenas, como los tumores y las malformaciones vasculares, deben ser resecadas aunque las crisis no sean refractarias al tratamiento farmacológico²⁵. Por otro lado, varios estudios han mostrado una proporción superior de pacientes libres de crisis tras la resección de malformaciones del desarrollo cortical tipo DCF en la epilepsia extratemporal, particularmente en la DCF tipo II^{30,31}. Sin embargo, el mayor predictor de unos buenos resultados postquirúrgicos, independientemente del tipo de lesión epileptógena y su localización, es una resección completa de la lesión y la ZE asociada³².

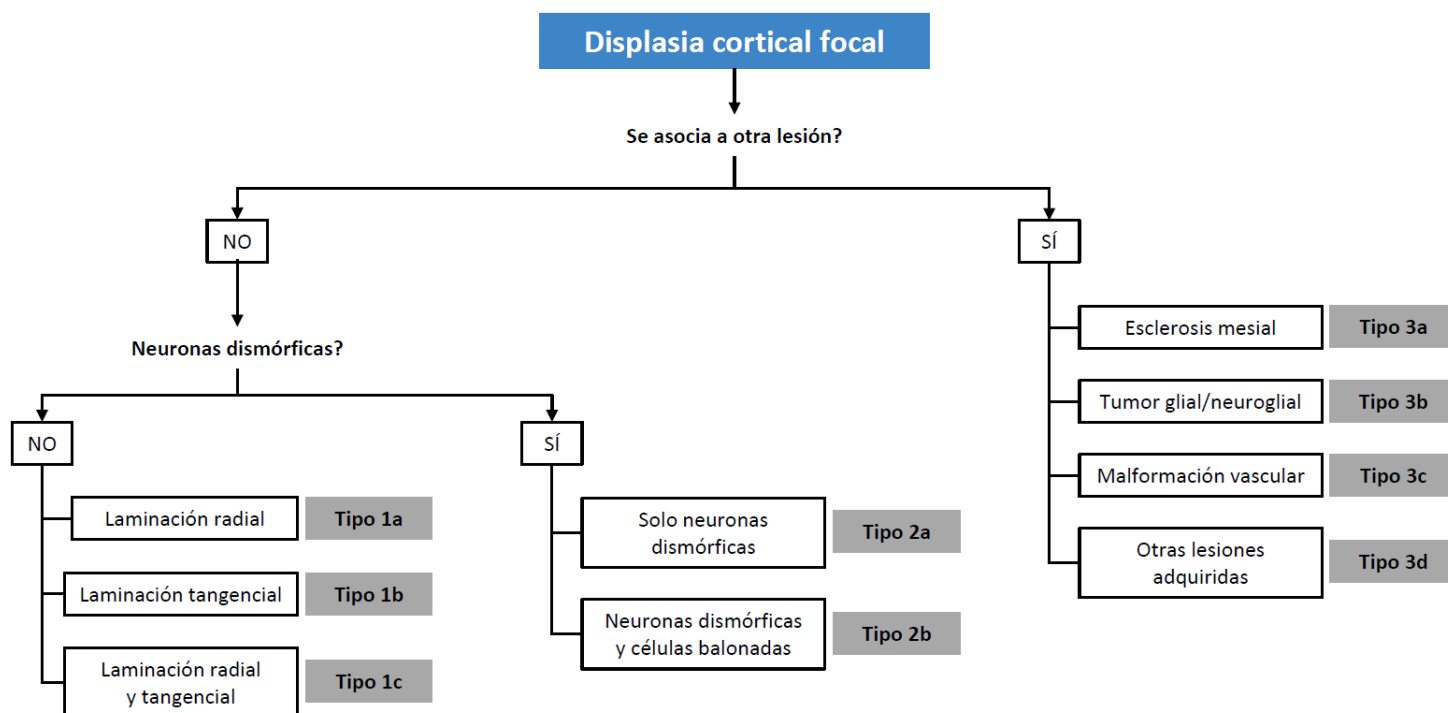


Figura 2. Clasificación de la displasia cortical focal según la ILAE²⁹

La DCF se clasifica en tres subtipos según la asociación a otras lesiones, y en caso negativo en función de la presencia o ausencia de neuronas dismórficas.

Considerando los aspectos comentados en los apartados anteriores, por lo general, una resección quirúrgica más amplia que incluya la totalidad del córtex epileptógeno y las áreas de déficit funcional conlleva una mayor probabilidad de que el paciente quede libre de crisis pero, por otro lado, también hay un aumento del riesgo de padecer déficits neurológicos postquirúrgicos con la resección de extensas áreas del córtex cerebral. Por este motivo, la evaluación prequirúrgica de la cirugía de la epilepsia es crucial, tanto para la propia localización de la ZE como para delimitar la extensión máxima de córtex reseccable que potencialmente conlleve un menor riesgo de déficits postquirúrgicos.

1.2. Evaluación prequirúrgica

El objetivo de la evaluación prequirúrgica de la epilepsia es identificar el área de córtex cerebral que debe ser resecada o desconectada para que el paciente quede libre de crisis epilépticas, con el mínimo riesgo de déficits cognitivos o neurológicos postoperatorios. En la actualidad no existe ninguna prueba diagnóstica que pueda determinar con exactitud la extensión de la ZE. Por este motivo, el abordaje debe ser multidisciplinar con el uso conjunto de varias modalidades diagnósticas que pueden localizar y delimitar las diferentes regiones corticales que se relacionan con la ZE y que intervienen en la generación y/o propagación de las crisis epilépticas, con el objetivo de estimar de la forma más precisa posible la localización y extensión de la ZE (figura 3)^{23,32}.

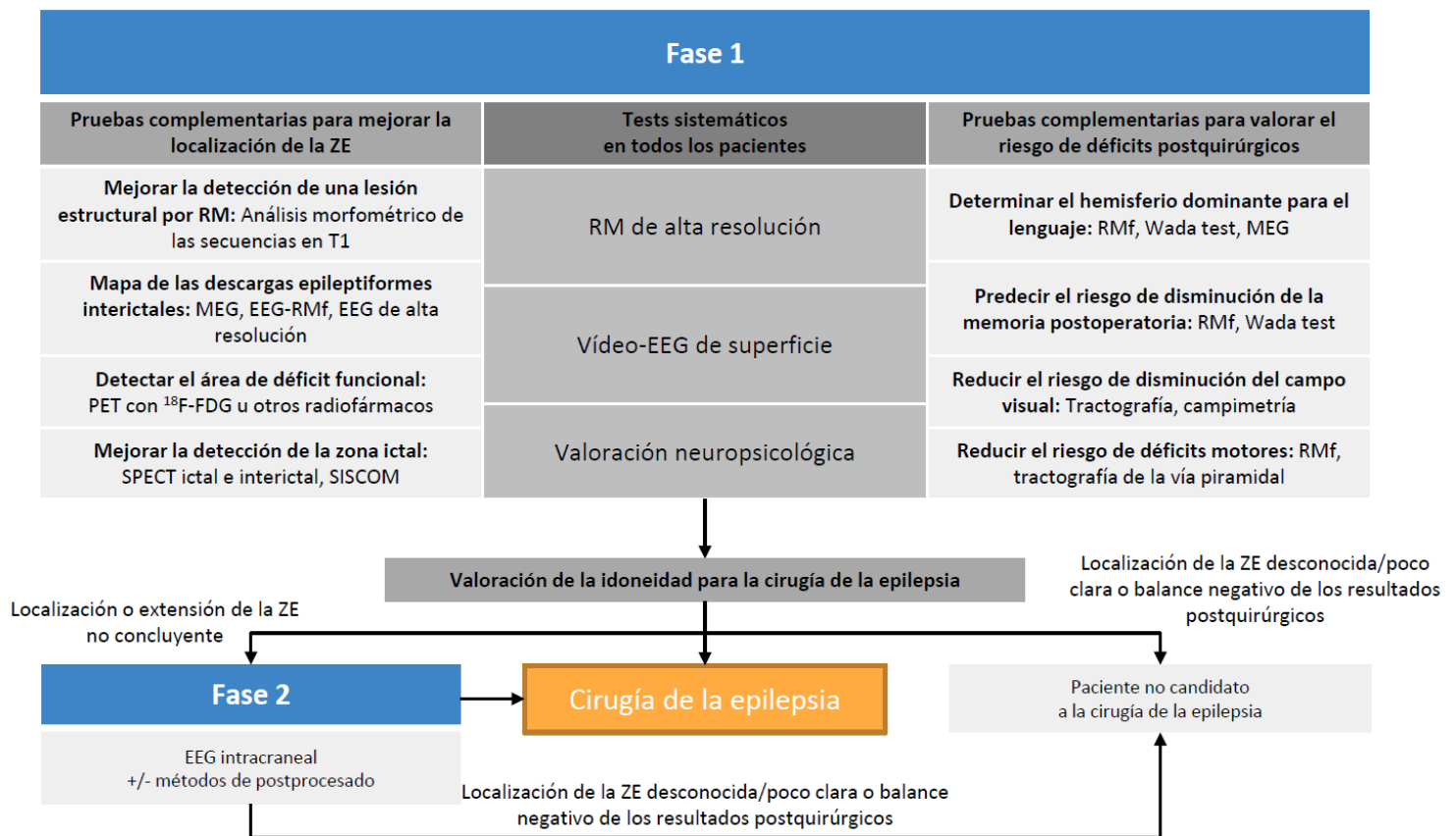


Figura 3. Indicación de las pruebas en la evaluación prequirúrgica³²

Las pruebas diagnósticas usadas en la primera fase de la evaluación prequirúrgica de la epilepsia están destinadas a localizar la ZE y determinar la idoneidad del paciente para la cirugía. En la fase 2 se pretende precisar con mayor exactitud la localización o extensión de la ZE en los casos no concluyentes, si el balance riesgo/beneficio de la intervención quirúrgica es positivo.

El abordaje inicial de la evaluación prequirúrgica incluye de forma sistemática:

1. Una **anamnesis y exploración neurológica exhaustiva** para confirmar la refractariedad farmacológica de las crisis epilépticas y, en base a las características semiológicas de las crisis epilépticas y al electroencefalograma (EEG) de superficie, realizar una primera aproximación de la localización de la zona de inicio ictal y el área de déficit funcional.
2. Una **resonancia magnética** (RM) de alta resolución para detectar la existencia de lesiones epileptógenas.
3. Una **monitorización vídeo-electroencefalográfica** (vídeo-EEG) en régimen de ingreso hospitalario en la que se realiza el registro simultáneo de la semiología de la crisis, el trazado EEG, el electromiograma, el electroculograma y el electrocardiograma. Permite delimitar con mayor precisión la zona de inicio ictal, así como la zona sintomatogénica (responsable de la sintomatología ictal) y la zona irritativa en los periodos interictales (responsable de la actividad epileptiforme interictal).
4. Un **estudio neuropsicológico** para delimitar el área de déficit funcional en base a la afectación basal de las funciones cognitivas y estimar el riesgo de secuelas postquirúrgicas, principalmente en las áreas del lenguaje y la memoria.

En los casos no concluyentes en los que persisten dudas sobre la localización de la ZE (*tabla 4*)²⁴ o sobre el riesgo de déficits postquirúrgicos se pueden utilizar diferentes pruebas complementarias. La zona de inicio ictal también puede estudiarse mediante la tomografía computerizada de emisión de fotón único (*single photon emission computed tomography*, SPECT) o, en último término, de forma invasiva con la implantación temporal de electrodos intracraneales. También se puede determinar la localización y extensión del área de déficit funcional mediante la tomografía por emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET) con 2-[¹⁸F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (¹⁸F-FDG), la magnetoencefalografía (MEG), la RMf (RM funcional) sincronizada al EEG o, también en último término, de forma invasiva con un registro EEG intracraneal. La MEG y la RMf, así como el test de Wada, pueden ser usados también como pruebas complementarias para valorar el riesgo de déficits cognitivos postquirúrgicos, ya que pueden ayudar a determinar la lateralización hemisférica del lenguaje y predecir la probabilidad de que se produzca un declive de la memoria postoperatoria.

Cuanto mayor es el solapamiento o la proximidad espacial entre las diversas áreas corticales que intervienen en la generación de las crisis epilépticas, mayor es la probabilidad de que la resección quirúrgica sea exitosa y el paciente quede libre de crisis. Varios estudios han demostrado que la concordancia entre dos o más técnicas diagnósticas prequirúrgicas se asocia con excelentes resultados postoperatorios³³⁻³⁵.

Tabla 4. Detección de las regiones corticales relevantes (adaptada de Setoain et al.²⁴)

	Región	Técnica diagnóstica
I C T A L	Zona epileptógena (ZE)	Se obtiene del consenso o concordancia de todas las exploraciones complementarias
	Zona de inicio ictal	EEG de superficie, EEG invasivo, SPECT ictal, MEG y RMf ictal
	Zona sintomatogénica	Vídeo-EEG
	Lesión epileptógena	RM, TC
I N C T E A R L	Zona irritativa	EEG de superficie, EEG invasivo, MEG y RMf interictal
	Área de déficit funcional	Exploración neurológica, test neuropsicológicos, PET interictal y SPECT interictal

Sin embargo, las pruebas que se emplean en el abordaje inicial como la RM y el vídeo-EEG a menudo no son concluyentes o concordantes entre ellas, por lo que en ocasiones es necesario realizar un registro EEG invasivo mediante la implantación temporal de electrodos intracraneales. Otra indicación del registro EEG invasivo es la valoración de la localización exacta de las áreas de córtex elocuente en aquellos casos en los que su proximidad con la zona a reseca podría implicar su lesión.

Existen dos tipos de electrodos invasivos, los subdurales y los de profundidad o estereoelectroencefalografía. Los electrodos subdurales consisten en una manta de contactos (de 8 a 64) que se implantan mediante la realización de una craneotomía a nivel subdural, cubriendo una zona extensa de la convexidad cerebral a estudio (frontal, parietal, temporal o interhemisférica). Por su localización en el espacio subdural, además de delimitar la ZE, estos electrodos permiten la delineación de las áreas de córtex elocuente³⁶, pero tienen una menor sensibilidad para la detección de actividad epileptiforme en surcos cerebrales profundos (córtex mesial, órbitofrontal, insular y regiones basales del cerebro). Este tipo de descargas pueden detectarse, en cambio, con los electrodos profundos, ya que se implantan en estructuras profundas del cerebro mediante trepanación, posibilitando un estudio simultáneo de la red epileptógena en estructuras cerebrales de ambos hemisferios.

No obstante, la implantación de electrodos intracraneales es un procedimiento quirúrgico que no está exento de complicaciones, como fugas de líquido cefalorraquídeo, hematomas subdurales o intraparenquimatosos, infecciones, déficits neurológicos, edema cerebral o incluso éxitus por aumento de la presión intracraneal³⁷⁻³⁹. Por este motivo, es preferible

recurrir como última opción a la implantación de electrodos intracraneales, priorizando el uso de pruebas diagnósticas complementarias de neuroimagen como la SPECT y sobre todo la PET, que juegan un papel crucial cuando la RM y el vídeo-EEG no son concluyentes o concordantes.

1.2.1. Resonancia magnética

La RM es la prueba de neuroimagen esencial en la valoración prequirúrgica de la epilepsia⁴⁰. Permite identificar alteraciones estructurales causantes de las crisis epilépticas como la EMT (*figura 4*), las malformaciones del desarrollo cortical como la DCF, lesiones tumorales como la DNET y el ganglioglioma, o lesiones vasculares como el cavernoma. Las características radiológicas de las lesiones epileptógenas en la RM suelen ser suficientes para identificar la naturaleza de estas lesiones, pero el estudio anatomopatológico es crítico para el diagnóstico definitivo de las lesiones, particularmente las de estirpe tumoral.

La RM ha demostrado tener una mayor sensibilidad que la tomografía computerizada (TC) por su mayor resolución y diferenciación entre sustancia blanca y gris⁴¹. Sin embargo, la TC tiene un papel como prueba complementaria en algunas situaciones⁴² como son la detección de sangre (en un estudio urgente) o calcificaciones, como ocurre en algunos casos de epilepsia pediátrica con antecedentes de infección congénita⁴³ y en lesiones con tendencia al sangrado o a calcificar, como por ejemplo la DNET, el ganglioglioma, el oligodendroglioma, los nódulos de la esclerosis tuberosa, o la neurocisticercosis.

Para optimizar al máximo esta técnica de neuroimagen se recomienda usar una RM de alta resolución (mínimo de 1,5 Teslas)⁴⁴ y un conjunto de secuencias bien estandarizadas para el estudio de la epilepsia^{40,43,45,46}. Un protocolo de epilepsia estándar incluye secuencias potenciadas en T1 3D con un grosor de corte de 1,5 mm o inferior, que permite hacer reconstrucciones en cualquier orientación, secuencias potenciadas en FLAIR y T2 *spin-echo* y *gradient-echo*, mínimo en dos planos ortogonales (axial y coronal) orientados de forma convencional y siguiendo el eje longitudinal del lóbulo temporal, y secuencias de difusión. Para el estudio de la epilepsia farmacorresistente se debe usar un protocolo más avanzado, en el que además se pueden incluir una variedad de secuencias (FLAIR 3D en coronal, T2 *spin-echo* o T1 IR con cortes finos en coronal, secuencias DIR o secuencias SWI entre otras).

No obstante, en el 20-30% de los pacientes con ELT y en el 20-40% de los pacientes con epilepsia neocortical no se identifican lesiones estructurales en la RM (se consideran estudios no lesionales)^{47,48}. Este hecho es relevante, ya que la probabilidad de obtener resultados postquirúrgicos óptimos cuando la RM es lesional es 2,4 veces superior en comparación con los estudios no lesionales⁴⁷. En los últimos años algunos artículos han mostrado la utilidad de

técnicas de postprocesado como el análisis morfométrico de las secuencias en T1 para detectar anomalías sutiles en estudios de RM no lesionales, pero no debe subestimarse la tasa de falsos positivos⁴⁹.

En otras ocasiones la RM puede ser lesional pero detectar múltiples lesiones, siendo difícil identificar cuál de ellas es la causante de las crisis epilépticas, o la localización de la lesión identificada por RM puede no concordar con el área epileptógena detectada en la EEG de superficie. En estas tres situaciones (RM no lesional, con múltiples lesiones o discordante) las pruebas de neuroimagen funcional juegan un papel decisivo con la SPECT y la PET⁴⁹.

Por otro lado, en los últimos años han ido ganando terreno diferentes técnicas avanzadas de RM como la tractografía y la RMf. La tractografía, obtenida mediante imágenes con tensor de difusión, permite la visualización de los tractos de sustancia blanca en tres dimensiones y ayuda a detectar malformaciones del desarrollo cortical como la DCF, además de posibilitar una mejor planificación prequirúrgica al delimitar la relación de la lesión epileptógena con los tractos de sustancia blanca⁵⁰. La RMf puede usarse como prueba complementaria a los tests neuropsicológicos para la predicción de los resultados postquirúrgicos sobre la memoria y el lenguaje. Varios estudios muestran que la RMf podría sustituir al clásico test del lenguaje y la memoria de Wada con amobarbital sódico intracarotídeo⁵¹⁻⁵³, considerado el *gold-standard* preoperatorio para la determinación de la lateralización del lenguaje, pero también de utilidad para predecir el grado de declive de la memoria postoperatoria.

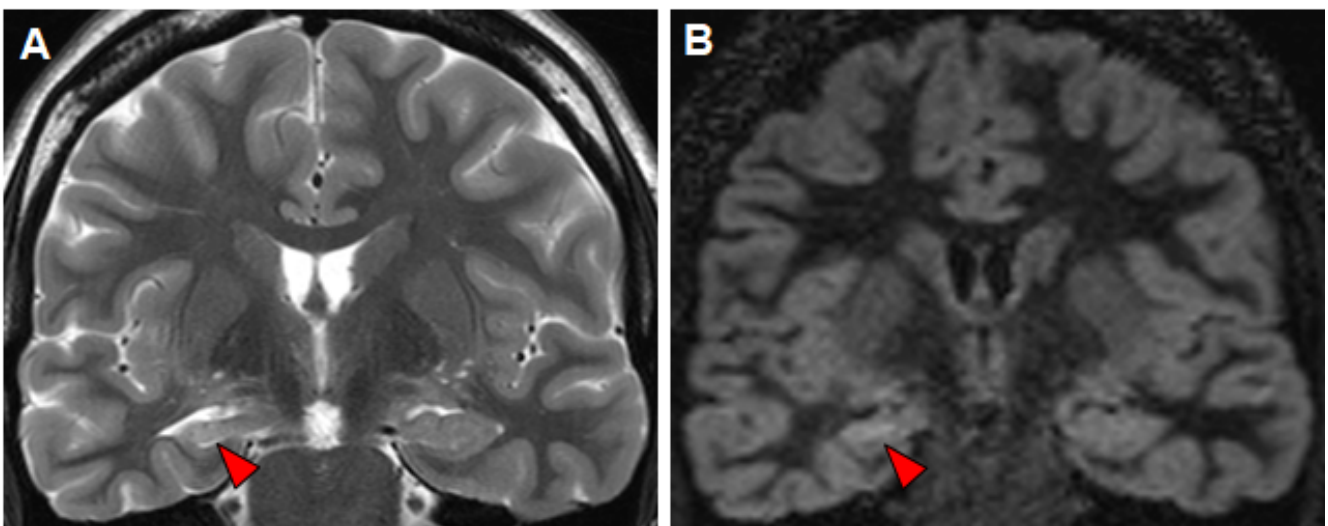


Figura 4. RM con esclerosis mesial temporal derecha

Secuencias potenciadas en T2 (A) y DIR (B) en las que se observa una atrofia hipocampal derecha con discreta hiperintensidad de la señal (flecha roja), compatibles con una EMT. Puede observarse también como hallazgo secundario una discreta dilatación de la asta temporal del ventrículo lateral derecho.

1.2.2. SPECT

Para el estudio de la epilepsia con SPECT se usan radiofármacos que muestran la perfusión cerebral⁵⁴, como el ^{99m}Tc-hexametilpropileneamina-oxima (^{99m}Tc-HMPAO) y el ^{99m}Tc-dímero de etilcisteína (^{99m}Tc-ECD). Estos agentes tienen la peculiaridad de poder atravesar la membrana hematoencefálica intacta en segundos, alcanzando un pico máximo hacia los 2 minutos de la inyección endovenosa y permaneciendo en el tejido cerebral unas 2 horas⁴⁵, tiempo durante el cual se puede adquirir el estudio en una gammacámara. Las imágenes de la SPECT pueden aportar información sobre cambios dinámicos en el cerebro durante y después de producirse las crisis epilépticas. La inyección del radiotrazador en el momento en el que se está produciendo la crisis epiléptica permite localizar la zona de inicio ictal. La exactitud diagnóstica de la SPECT ictal para la localización de la ZE es del 90% para la ELT y del 70-83% para la epilepsia extratemporal, mientras que para la SPECT postictal estos porcentajes disminuyen considerablemente⁵⁴. El tiempo de inyección del radiofármaco y la duración de la crisis son aspectos que se deben tener en cuenta cuando se interpreta un estudio de SPECT⁵⁵, ya que una inyección tardía del radiofármaco puede mostrar diferentes patrones de hiperperfusión, reflejo de los cambios de perfusión que se producen en el cerebro con la propagación de la crisis epiléptica⁴⁵. Como es de suponer, la logística para obtener las imágenes de la SPECT ictal o postictal es compleja, ya que requiere ingresar al paciente en una unidad especializada y monitorización continua con vídeo-EEG.

Para tener un estudio basal de la perfusión cerebral se realiza también un estudio SPECT interictal, en el que la ZE puede observarse como un área de hipoperfusión o no mostrar alteraciones significativas⁴⁵. Sin embargo, la sensibilidad de la SPECT interictal para la localización de la ZE es del 50%⁵⁶. La comparación entre los estudios SPECT ictal e interictal puede realizarse visualmente, pero también existen varias técnicas de postprocesado para optimizar la interpretación conjunta de ambos estudios como la *Subtraction Ictal SPECT Co-registered to Magnetic Resonance* (SISCOM), en la que las imágenes de la SPECT interictal son sustraídas de la SPECT ictal y se crea un mapa de activación cerebral que se corregistra con la RM (*figura 5*)⁵⁷. El SISCOM puede ser de utilidad para mejorar la detección de la ZE, especialmente en aquellos pacientes en los que la RM es negativa o incluso para la reevaluación de estas RM consideradas como normales inicialmente. También puede ser útil para descartar u orientar sobre la localización más óptima de los electrodos intracraneales en los casos en los que sea necesaria su implantación⁴⁵. Los resultados del SISCOM también han demostrado ser un factor pronóstico, ya que su concordancia con la zona de resección se asocia con mejores resultados postquirúrgicos⁵⁸.

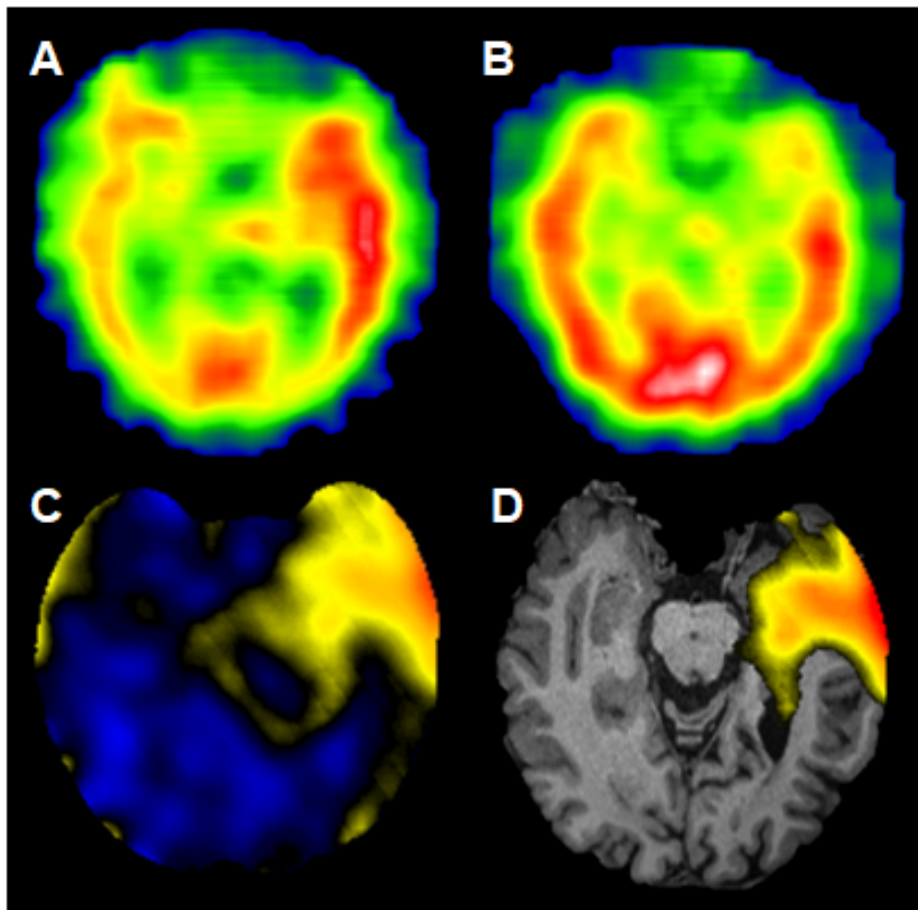


Figura 5. SPECT y SISCOM con una zona de inicio ictal temporal izquierda

A. SPECT ictal en la que se visualiza un aumento de perfusión en el lóbulo temporal izquierdo. **B.** SPECT interictal en la que se observa una hipoperfusión en el polo temporal anterior izquierdo y que coincide con el aumento de perfusión de la SPECT ictal. **C.** Imagen de sustracción de la SPECT ictal-interictal. **D.** Corregistro con la RM de las imágenes de sustracción de la SPECT ictal-interictal (SISCOM), donde se muestran los valores positivos de la imagen diferencia. Se observa un aumento de perfusión temporal anterior izquierdo que se corresponde con la zona de inicio ictal.

1.2.3. PET

La PET se ha usado para el estudio de la epilepsia durante décadas, previamente a la introducción de la RM⁴⁹. El radiofármaco ¹⁸F-FDG, el más utilizado en la práctica asistencial en los estudios PET, es un análogo de la glucosa que muestra el metabolismo cerebral⁴⁵, por lo que es un marcador indirecto de la actividad neuronal. La captación cerebral tarda entre 30 y 45 minutos en producirse tras la inyección endovenosa del radiotrazador, hecho que limita su uso al periodo interictal. Este hecho, que permite realizar los estudios de forma ambulatoria, junto con su amplia disponibilidad en muchos centros y su mayor resolución espacial, hace de la PET la prueba de neuroimagen complementaria por excelencia en muchos centros respecto a la SPECT⁴⁹.

Los cambios en el metabolismo cerebral que se producen en la epilepsia se visualizan como áreas hipometabólicas en la PET, ya que se corresponden con regiones funcionalmente anormales (*figura 6*). Esta área de déficit funcional puede ser más extensa que la ZE⁴⁵ y se ha teorizado que el área hipometabólica de la PET, a parte de la propia ZE, podría incluir córtex disfuncional secundario a fenómenos inhibitorios como mecanismo de protección a la propagación de las crisis epilépticas^{59,60}. Algunos estudios sobre resultados postquirúrgicos de la epilepsia han mostrado que a los pacientes que quedaron libres de crisis, se les reseco una mayor área de córtex concordante con el hipometabolismo de la PET respecto a los pacientes que persistieron con crisis epilépticas^{60,61}. Sin embargo, no se encontraron diferencias en cuanto al pronóstico postoperatorio en otro estudio en el que se comparó el volumen de la región hipometabólica por PET respecto al volumen de tejido cerebral reseco⁶². En la actualidad todavía no hay datos concluyentes sobre la necesidad de reseca la totalidad del área de déficit funcional visualizada por PET⁶³; se debe individualizar cada caso sopesando el riesgo/beneficio de realizar una resección más amplia, ya que en algunos pacientes existirá el riesgo de lesionar áreas de córtex elocuente. Por otro lado, se ha descrito que pueden observarse otras áreas hipometabólicas en el tálamo, ganglios de la base y el córtex frontal y parietal ipsilateral a la ZE o incluso en el córtex temporal o en el cerebelo contralateral (diasquisis)^{54,55}. El significado de la presencia de estas áreas hipometabólicas es incierto, pero podrían corresponder con la red epileptógena de propagación de las crisis epilépticas⁶⁰. De hecho, la extensión de la red epileptógena, según la propagación de las crisis epilépticas en registros de EEG ictal, se ha correlacionado con el patrón hipometabólico de la PET⁶⁴.

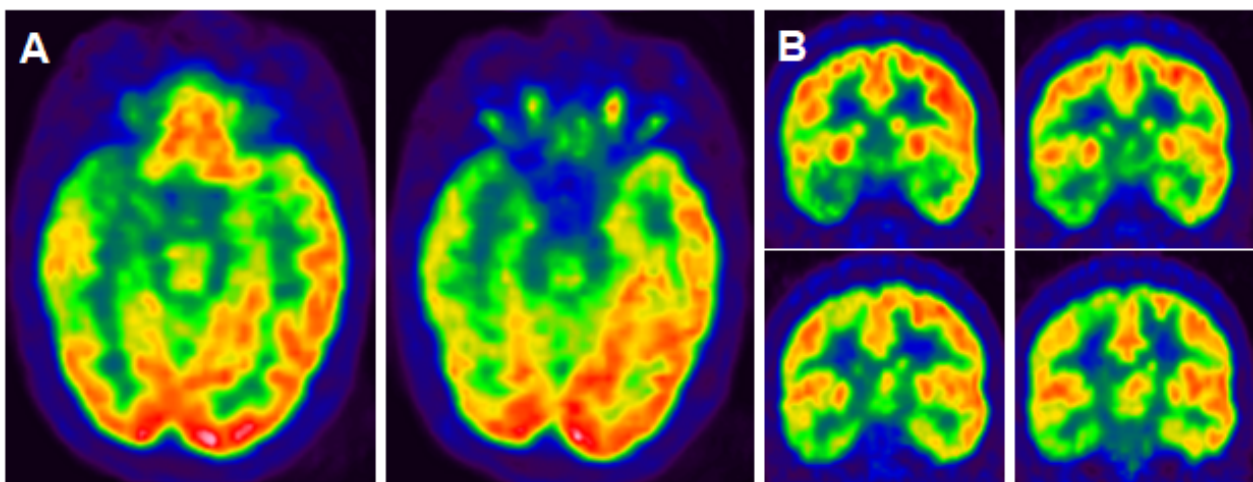


Figura 6. PET con un área de déficit funcional temporal derecha

Proyección temporal (A) y cortes coronales (B) en los que se observa un extenso hipometabolismo medial y del polo anterior del lóbulo temporal derecho, en un paciente diagnosticado de EMT por RM (*figura 4*) y en el estudio histológico.

La PET ha demostrado ser particularmente útil en los casos en los que la RM es negativa o discordante con las otras técnicas diagnósticas. En un metaanálisis que incluyó 46 estudios publicados entre 1992 y 2006, se observó que el hipometabolismo de la PET en la ELT tenía un valor predictivo positivo del 80% para obtener unos resultados postquirúrgicos óptimos en pacientes con RM normal y del 72% en aquellos pacientes con un EEG de superficie discordante con los resultados de la RM⁶⁵. Sin embargo, la PET no mejoró la localización de la ZE o el pronóstico postoperatorio en los casos en los que se observó una congruencia entre los resultados de la RM y la EEG de superficie. Estudios más recientes han demostrado los mismos hallazgos; los pacientes con RM negativa (RM-) pero PET positivo (PET+) tienen unos resultados postquirúrgicos similares a los pacientes con RM lesional en la ELT⁶⁶⁻⁶⁹. Dos de los estudios incluyeron una muestra considerable de pacientes. En uno de ellos se incluyeron 193 pacientes, 46 con RM- pero PET+ y 147 con EMT detectada por RM⁶⁷. No se observaron diferencias entre ambos grupos en cuanto al porcentaje de pacientes que quedó libre de crisis (a los 2 y 5 años de la cirugía el porcentaje de Engel I fue del 76% y 75% para el grupo PET+/RM- y del 71% y 78% para el grupo con RM lesional). En el otro estudio, en el que se incluyeron 141 pacientes, un 79% de los pacientes con PET+/RM- quedó libre de crisis tras la cirugía respecto al 82% con RM lesional con EMT⁶⁹.

La PET ha demostrado también su utilidad en la epilepsia extratemporal o neocortical con RM negativa, especialmente cuando se realiza un corregistro con la RM⁷⁰. En pacientes con DCF, la PET corregistrada con la RM ayuda a detectar lesiones estructurales sutiles o prácticamente imperceptibles, que habían pasado desapercibidas durante la interpretación de la RM o que incluso no eran identificables en la RM al realizar una segunda lectura a posteriori^{71,72}.

La base fisiológica por la que se observa un hipometabolismo en la PET en ausencia de lesión estructural en la RM todavía es desconocida, pero podría estar relacionada con una disminución de la actividad sináptica, una alteración en el mantenimiento de los potenciales de membrana de las neuronas, diferencias en las capas superficiales de la anatomía cortical o a alteraciones en los tractos de sustancia blanca⁷³⁻⁷⁷. En un estudio en el que se incluyeron pacientes con DCF se observó que el hipometabolismo de la PET se asociaba con una disminución de la funcionalidad de complejo IV mitocondrial pero no con la extensión de la lesión estructural⁶⁴.

Varios estudios han demostrado que los resultados de la PET tienen implicaciones en el manejo terapéutico de los pacientes con epilepsia farmacorresistente^{78,79}. En una revisión sistemática en la que se incluyeron 110 pacientes, la PET influyó sobre la decisión de proceder a realizar o descartar la cirugía en 78 pacientes⁷⁸. En otro estudio en el que también se realizó una PET a 110 pacientes, se observó que la decisión en el manejo basada en los hallazgos de la

RM y el vídeo-EEG cambió gracias a los resultados de la PET en un 71% de los casos⁷⁹. Además, la decisión sobre la elegibilidad de la cirugía se basó en la PET en un 17% de los pacientes. En otro estudio, la PET únicamente tuvo una implicación directa en la decisión de operar en un 6% de los pacientes, pero ayudó en la planificación de la colocación de los electrodos intracraneales en un 35% de los casos⁶⁰. Otros estudios también han reportado que la PET es de utilidad para evitar la implantación de electrodos intracraneales o para optimizar su localización³² (tabla 5).

Tabla 5. Indicaciones clínicas de la PET con ¹⁸F-FDG (adaptada de Setoain et al.²⁴)

Epilepsia mesial temporal	Epilepsia extratemporal
<ul style="list-style-type: none"> • Epilepsia no lesional • Resultados discordantes entre la RM y el vídeo-EEG • Valorar la extensión de parénquima a reseca 	
<ul style="list-style-type: none"> • Patología dual con presencia de EMT y otra lesión neocortical en la RM • Epilepsia temporal plus 	<ul style="list-style-type: none"> • DCF (realizar correregistro con la RM) • Como guía para la colocación de electrodos intracraneales • Valorar la integridad funcional del resto del cerebro para estimar el estado cognitivo postquirúrgico

No obstante, a pesar de la demostrada utilidad de la PET en la epilepsia, su sensibilidad es moderada para la detección de la ZE al análisis visual: del 70-76% en la ELT y del 57-69% en la epilepsia extratemporal^{35,80,81}. Se ha reportado que hasta el 37% de los estudios PET pueden ser negativos al análisis visual⁶⁰. Con el objetivo de aumentar el rendimiento diagnóstico de la PET, en las últimas dos décadas se han desarrollado diferentes programas informáticos como herramienta complementaria al análisis visual. Un método de procesamiento de imágenes es la utilización de un índice de asimetría que se obtiene mediante la selección de un área de interés en el estudio PET que se quiere analizar para conocer la lateralización y localización de la ZE⁸²⁻⁸⁴. Sin embargo, el método más extendido es el análisis estadístico basado en vóxel, con el objetivo de detectar áreas hipometabólicas usando una T de Student entre el estudio PET que se quiere analizar y una base de controles normales^{83,84}.

Statistical Parametric Mapping (SPM) es un programa ampliamente reconocido en el campo de la neurociencia a nivel internacional desarrollado por el *Wellcome Trust Centre for Neuroimaging (London Institute of Neurology)*, que utiliza análisis paramétricos para optimizar la interpretación de estudios de neuroimagen⁸⁵. SPM compara cada vóxel del estudio que se desea analizar con un grupo control para determinar si existen diferencias estadísticamente significativas y localizar así la ZE. Previamente a poderse realizar esta comparación vóxel a vóxel, los estudios deben ser preprocesados en un espacio estándar mediante una normalización espacial, una normalización en intensidad y un suavizado de las imágenes. Posteriormente se puede realizar la comparación estadística vóxel a vóxel de los estudios mediante una T de Student, tras la cual se obtiene el valor de T para cada vóxel, que representa la probabilidad de cada vóxel del estudio que se desea analizar de pertenecer o no a la distribución de los valores del grupo control. Cuando se realiza este análisis estadístico para cada vóxel de la imagen, se obtienen valores que se encuentran por encima y por debajo de la normalidad. Como la ZE se muestra hipometabólica en los estudios PET, se deben eliminar los valores que se encuentran por encima de la distribución. Sin embargo, posteriormente a la eliminación de los valores más elevados, siguen existiendo muchos valores fruto de la comparación estadística, por lo que se debe establecer un dintel de manera que únicamente permanezcan los valores más significativos (más significativamente hipometabólicos). Este dintel se establece en función de la significación estadística del valor de T, conocido como el valor de p (*p value*), y del tamaño mínimo del grupo de vóxeles (o cluster) que se encuentran por debajo del valor de p predeterminado, conocido como el valor de k. Tras el análisis, SPM mostrará entonces el grupo o grupos de vóxeles que cumplen con los criterios de p y k seleccionados. No obstante, la identificación del cluster depende además del criterio de conectividad entre vóxeles, que se define como el nivel de cercanía necesario para considerar que dos vóxeles próximos se incluyen en el mismo cluster (*figura 7*). El criterio usado más frecuentemente es la vecindad o conectividad de 18 vóxeles, en el que dos vóxeles tienen que estar conectados por su cara o su borde para poder considerar que forman parte del mismo cluster.

Al modificar los valores de p y k seleccionados, los clusters que aparecen en el análisis pueden variar. Como en el análisis estadístico mediante la T de Student se realizan múltiples comparaciones entre cada vóxel de las imágenes del paciente que se está estudiando y los innumerables vóxeles del grupo control, debería aplicarse una corrección estadística para disminuir la probabilidad de obtener resultados falsos positivos (error de tipo I o *family wise error*). Por lo tanto, en este caso, el valor de p sería un valor corregido. No obstante, la aplicación de una p corregida puede restringir considerablemente los resultados ya que en

estos casos pocos vóxeles sobreviven al análisis, por lo que en ocasiones se puede preferir el uso de valores de p no corregidos, es decir, sin aplicar una corrección estadística para comparaciones múltiples. Cuando se usan valores de p (corregida o no corregida) menores o más restrictivos (por ejemplo $p < 0,001$) aparecen menos clusters tras el análisis en comparación a cuando se usan valores de p mayores o más permisivos (por ejemplo $p < 0,05$). Por otro lado, el valor de k representa el tamaño mínimo del cluster o, en otras palabras, el número mínimo de vóxeles vecinos que debe tener cada cluster para ser considerado como tal. El uso de valores de k superiores (por ejemplo $k=100$) es más restrictivo que el uso de valores de k inferiores (por ejemplo $k=20$), ya que es más probable encontrar un grupo inferior de vóxeles agrupados con un valor de p predeterminado. Por lo tanto, cuando se usan valores de k menores o más permisivos aparecen más clusters tras el análisis en comparación a cuando se usan valores de k mayores o más restrictivos (*figuras 8-9*).

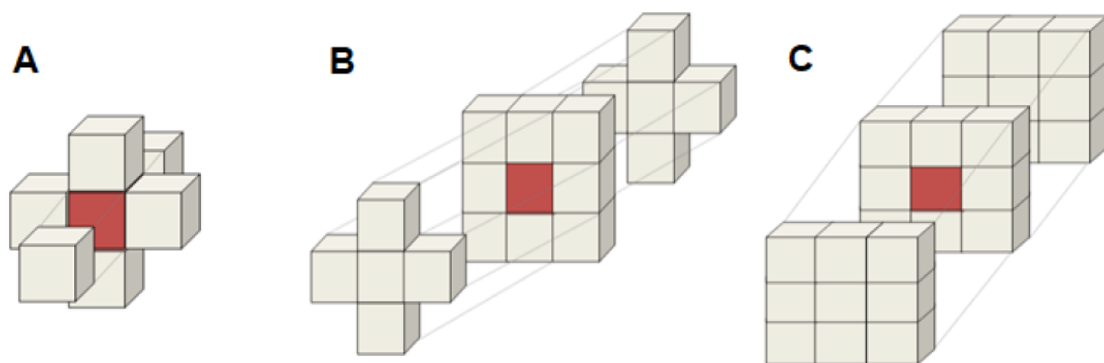


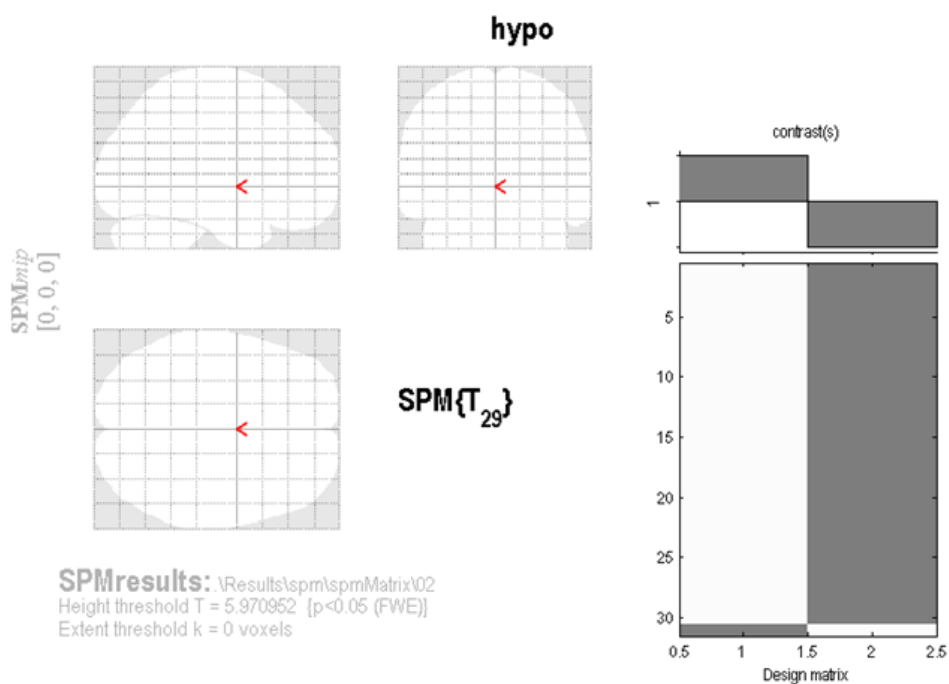
Figura 7. Representación de los diferentes criterios de conectividad entre vóxeles

El voxel rojo en cada una de las tres representaciones es el voxel de referencia, mientras que los vóxeles grises representan todos los vóxeles que podrían ser incluidos en el mismo cluster que el voxel rojo, de acuerdo con cada criterio.

A. Criterio de conectividad de 6 vóxeles vecinos, en el que dos vóxeles pueden incluirse en el mismo cluster si tienen caras adyacentes. **B.** Criterio de conectividad de 18 vóxeles vecinos, en el que dos vóxeles tienen que estar conectados por una cara o un borde para considerar que forman parte del mismo cluster. **C.** Criterio de conectividad de 26 vóxeles vecinos, en el que dos vóxeles tienen que estar conectados por una cara, un borde o un vértice para poder incluirse en el mismo cluster.

SPM ha demostrado ser útil en el diagnóstico de las demencias neurodegenerativas, pero su papel en la evaluación de la epilepsia es más incierto. Mientras que algunos estudios han demostrado que SPM aumenta la detección de la ZE respecto a la interpretación visual⁸⁶⁻⁸⁸, otros trabajos han reportado resultados similares⁸⁹⁻⁹¹ o incluso discretamente inferiores^{71,92}.

Asimismo, no hay artículos publicados que estudien específicamente la utilidad de SPM en estudios PET normales al análisis visual, una aplicación del programa que sería de especial relevancia, ya que una posible positivización de estudios PET tras el análisis paramétrico permitiría reconsiderar la cirugía resectiva como opción de tratamiento factible en algunos pacientes. Por otro lado, SPM no está exento de limitaciones y en la actualidad se requieren programas más eficientes con un tiempo de procesado de los estudios inferior, que puedan usarse sin necesidad de disponer de licencias específicas (softwares libres) y que tengan una interfaz de usuario más simple e intuitiva para médicos, no habituados al lenguaje de programación informático.



SPMresults: \Results\spr\spmMatrix\02
 Height threshold T = 5.970952 [p<0.05 (FWE)]
 Extent threshold k = 0 voxels

Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level				mm mm mm			
ρ	c	$\rho_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	k_E	ρ_{uncorr}	$\rho_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	(Z _≡)	ρ_{uncorr}			

no suprathreshold clusters

Figura 8. Procesado con SPM usando una p corregida

Resultados obtenidos tras procesar un estudio PET con SPM utilizando los dinteles $p < 0,05$ (corregida) y $k=0$ vóxeles (este valor de k es el más permisivo, todo voxel se considera que forma un cluster). Se observa que, a pesar de usar una k tan permisiva, ningún vóxel sobrevive al análisis ya que la p, que está corregida, es muy restrictiva. El paciente usado en este ejemplo es el mismo que en la Figura 9, nótese la aparición de varios clusters con el uso de p no corregidas.

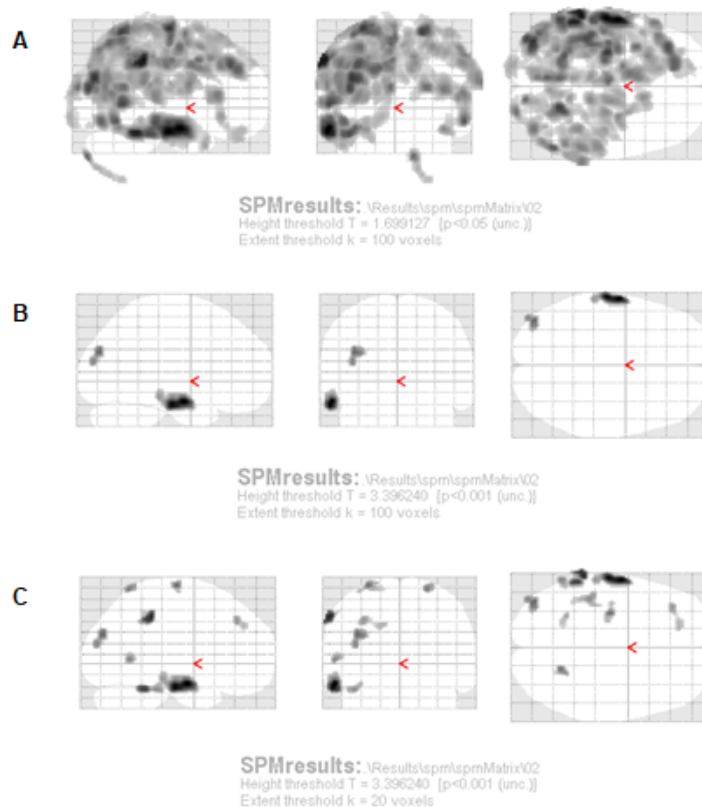


Figura 9. Procesado con SPM usando p no corregidas

En los resultados obtenidos tras procesar un estudio PET con SPM utilizando dinteles de p corregidas con diferentes k, se observa que usando el mismo tamaño mínimo de cluster ($k=100$) pero disminuyendo la p ($p<0,05$ en **A** a $p<0,001$ en **B**), es decir, al usar una p más restrictiva, aparecen menos clusters tras el análisis. Por otro lado, usando la misma p ($p<0,001$) pero disminuyendo la k ($k=100$ en **B** a $k=20$ en **C**), es decir, al usar una k más permisiva, aparecen más clusters tras el análisis.

Justificación del estudio

La epilepsia es una enfermedad con una elevada prevalencia e impacto socio-sanitario. Aproximadamente un tercio de los pacientes son resistentes al tratamiento farmacológico y en estos casos debe considerarse la cirugía como la única opción potencialmente curativa. El éxito de la cirugía de la epilepsia está directamente relacionado con la precisa localización y resección del córtex epileptógeno, por lo que es crucial realizar una exhaustiva valoración prequirúrgica considerando varias modalidades diagnósticas. La identificación de una lesión causante de las crisis por RM pronostica buenos resultados postquirúrgicos. No obstante, no se debe desestimar de entrada la cirugía en aquellos pacientes con RM no lesional, con múltiples lesiones o con una lesión discordante con las otras pruebas. Los estudios de neuroimagen funcional como la PET, analizados visual y objetivamente mediante programas informáticos específicos, pueden desempeñar un papel decisivo en este contexto.

2 | Hipótesis

La PET con ^{18}F -FDG cuantificada con programas informáticos es útil para localizar la ZE en la valoración prequirúrgica de pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento farmacológico.

3 | Objetivos

Objetivo principal:

Valorar la utilidad diagnóstica de la PET con ^{18}F -FDG cuantificada con programas informáticos para la detección de la ZE en pacientes con epilepsia farmacorresistente.

Objetivos secundarios:

1. Optimizar el análisis cuantificado con el programa SPM para la detección de la ZE en estudios PET normales o dudosos al análisis visual.
2. Desarrollar y validar un nuevo programa informático de procesamiento de imágenes PET con análisis paramétrico para la correcta identificación de la ZE.
3. Determinar el valor añadido de la PET cuantificada en la detección de la ZE respecto al análisis visual.
4. Valorar la utilidad de la PET cuantificada en la detección de la ZE respecto a la RM.

4 | Investigación y Resultados

ARTÍCULO 1

Localización de la zona epileptógena con SPM en estudios PET con ¹⁸F-FDG normales al análisis visual

Mayoral M, Marti-Fuster B, Carreño M, Carrasco JL, Bargalló N, Donaire A, Rumià J, Perissinotti A, Lomeña F, Pintor L, Boget T, Setoain X

Epilepsia. 2016;57:1236-44. doi: 10.1111/epi.13427

Epilepsia[®]
An Official Journal of the ILAE

Impact factor JCR 2016: 5,295



Seizure-onset zone localization by statistical parametric mapping in visually normal ^{18}F -FDG PET studies

*Maria Mayoral, †‡Berta Marti-Fuster, §¶Mar Carreño, **Josep L. Carrasco, ¶††Núria Bargalló, §¶Antonio Donaire, †‡Jordi Rumià, *Andrés Perissinotti, *¶Francisco Lomeña, ¶§§Luis Pintor, ¶§§Teresa Boget, and *†¶Xavier Setoain

Epilepsia, 57(8):1236–1244, 2016
doi: 10.1111/epi.13427

SUMMARY

Objective: Neuroimaging is crucial in the presurgical evaluation of patients with medically refractory epilepsy. To improve the moderate sensitivity of [^{18}F]fluorodeoxyglucose–positron emission tomography (^{18}F -FDG-PET), our aim was to evaluate the usefulness of statistical parametric mapping (SPM) to localize the seizure-onset zone (SOZ) in PET studies deemed normal by visual assessment.

Methods: Fifty-five patients with medically refractory epilepsy whose ^{18}F -FDG-PET was visually evaluated as normal were retrospectively included. Twenty of these patients had undergone surgical intervention. PET images were analyzed by SPM8 using a corrected p-value of $p < 0.05$ and three uncorrected p-values of $p < 0.0001$, $p < 0.001$, and $p < 0.005$, matched with minimum cluster sizes of $k > 0$, $k > 20$, $k > 100$, and $k > 200$, respectively. The SPM-identified potential seizure zone (SZ) was compared to the SOZ, which was determined by consensus during patient management meetings in the epilepsy unit, taking into account presurgical tests. Studies in which the SPM-identified potential SZ was concordant with the SOZ were considered “correctly localizing.”

Results: The SPM threshold combination with the least restrictive p-value and greatest minimum cluster size achieved the highest rate of correctly localizing studies. When $p < 0.005/k > 200$ was used, 40% (22/55) of studies were correctly localizing, and the concordance obtained in the surgically intervened subgroup was substantial ($\kappa = 0.607$, 95% confidence interval [CI] 0.258–0.957), which was comparable to the concordance obtained by magnetic resonance imaging (MRI) ($\kappa = 0.783$, 95% CI 0.509–1.000).

Significance: SPM offers improved SOZ localization in ^{18}F -FDG-PET studies that are negative on visual assessment. For this purpose, statistical parametric maps could be thresholded with liberal p-values and restrictive cluster sizes.

KEY WORDS: Epilepsy, PET, SPM.



Maria Mayoral is a nuclear medicine specialist who collaborates with the epilepsy unit at Hospital Clinic of Barcelona.

Surgical resection is the mainstay of treatment for medically refractory epilepsy. Focal lesion depiction by neuroimaging is crucial because 65% of patients with temporal

lobe epilepsy (TLE) and 50% with extratemporal lobe epilepsy (ETLE) become seizure free after seizure-onset zone (SOZ) removal.¹ The likelihood of achieving an optimum

Accepted May 2, 2016; Early View publication June 11, 2016.

*Nuclear Medicine Department, Hospital Clinic, Barcelona, Spain; †Biomedical Imaging Group, Biomedical Research Networking Center in Bioengineering, Biomaterials and Nanomedicine (CIBER-BBN), Barcelona, Spain; ‡Biophysics and Bioengineering Unit, Physiological Sciences Department I, School of Medicine, University of Barcelona, Spain; §Neurology Department, Hospital Clinic, Barcelona, Spain; ¶August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), Barcelona, Spain; **Biostatistics, Public Health Department, School of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain; ††Radiology Department, Hospital Clinic, Barcelona, Spain; †‡Neurosurgery Department, Hospital Clinic, Barcelona, Spain; and §§Psychiatry and Psychology Department, Hospital Clinic, Barcelona, Spain

Address correspondence to Xavier Setoain, Nuclear Medicine Department, Hospital Clínic, Villarroel street, 170, 08036 Barcelona, Spain. E-mail: setoain@clinic.ub.es

Wiley Periodicals, Inc.

© 2016 International League Against Epilepsy

KEY POINTS

- SPM analysis with optimized thresholding is a useful tool to improve visual assessment of ^{18}F -FDG-PET-negative studies
- The SPM threshold combination with the least restrictive p-value and the greatest cluster size achieved the highest rate of correctly localizing studies
- The concordance between SPM and the seizure-onset zone in the surgically intervened subgroup was substantial, which was comparable to the concordance obtained by MRI
- SPM enlarges the yield of normal PET studies on visual assessment and may increase the number of patients who could proceed to surgical treatment
- We strongly recommend the use of SPM in PET studies that are normal or doubtful on visual assessment

surgical outcome when a clear-cut lesion is identified in magnetic resonance imaging (MRI) is 2.4 times higher compared to nonlesional studies.² Interictal [^{18}F]fluorodeoxyglucose–positron emission tomography (^{18}F -FDG-PET) has been traditionally considered as an ancillary imaging modality, although some studies have reported that PET-positive patients have a postoperative outcome similar to those with lesional MRI.^{3–5} Nevertheless, in recent studies, PET imaging is reported to have a sensitivity on visual assessment of about 70–76% in TLE and 57–69% in ETLE.^{6–8} Therefore, complementary methods should be introduced into routine clinical practice to enhance PET imaging visual interpretation, so that unremarkable studies can be turned into positive examinations that encourage physicians to consider patients for surgical candidacy. Despite the proven utility of computerized voxel-based analysis with statistical parametric mapping (SPM) in assessing neurodegenerative dementias, there is conflicting evidence as to whether SPM improves the sensitivity of visual inspection in epilepsy.^{5,7,9–11} Furthermore, there are no data in the previous literature about the utility of SPM in PET studies presumably normal by visual assessment, a key aspect to consider given that small-sized lesions in epilepsy are challenging to identify and so are frequently omitted. Given the aforementioned conditions, the aim of this study was to define the usefulness of SPM to localize the SOZ in PET studies evaluated as normal on visual assessment.

MATERIAL AND METHODS

Subject selection and characteristics

Clinical records of adult medically refractory epileptic patients visited at the Hospital Clinic of Barcelona for preoperative assessment were reviewed. Patient's surgical candidacy was contingent upon the decision of the

multidisciplinary committee of the epilepsy unit. The location of the SOZ was determined by consensus during patient management meetings. Patients underwent comprehensive presurgical assessment, which consisted of a detailed clinical history and neurologic examination, complete neuropsychological evaluation, psychiatric assessment, interictal and ictal-onset pattern on long-term scalp video-electroencephalography (video-EEG), MRI, subtraction ictal-interictal single-photon emission computed tomography (SPECT) coregistered with MRI (SISCOM), and PET. Invasive intracranial monitoring with subdural electrodes was performed when the standard presurgical evaluation failed to localize the SOZ or when functional mapping of eloquent areas was needed. Between 2006 and 2013, 224 interictal ^{18}F -FDG-PET studies were performed as part of the clinical workup. PET images were assessed by two experienced nuclear medicine physicians, masked to patients' clinical data. For examinations to be included in this study, both observers had to consider each PET as negative, or one observer had to report a nuanced poorly defined hypometabolism, not sufficiently significant to be considered the presumed culprit area, whereas the other did not report any remarkable finding ($n = 67$). Those patients who had indeterminate SOZ location were excluded ($n = 12$).

In the end, 55 patients met the inclusion criteria for the study group. The median age was 37.93 years (range 18–59 years), and 47.3% (26/55) of patients were male and 52.7% (29/55) female. The median duration of epilepsy was 16.5 years (range 1–50 years). Ictal and interictal video-EEG showed a focal onset in 51 patients, and it was not localizing in 4 patients. In 49 patients, the SOZ was determined by clinical and neuropsychologic data, video-EEG, and neuroimaging, whereas in 6 patients, invasive monitoring was needed. The SOZ was located in the temporal lobe in 58.2% (32/55) of patients, of which 41.8% (23/55) had medial TLE and 16.4% (9/55) lateral TLE. Of the remaining 23 patients, the SOZ was located in the frontal lobe in 32.7% (18/55), the parietal lobe in 7.3% (4/55), and the occipital lobe in 1.8% (1/55) of patients. PET studies were performed in patients who had (1) normal MRI ($n = 11$); (2) unspecific or equivocal MRI findings ($n = 24$), most frequently doubtful dysplasias or signal alterations; or (3) lesional MRI ($n = 20$). In this latter case, PET imaging was performed when more than one finding was noticed on MRI ($n = 11$), lesions were discordant with video-EEG ($n = 4$), or to delineate the area to be resected by PET imaging ($n = 5$). Of the 55 patients included, 36 had normal PET studies on visual assessment as reported by both observers, and 19 had nuanced PET findings according to either observer. Of the 9 patients who had a single lesion on MRI, 55.6% (5/9) had mesial temporal sclerosis (MTS), 33.3% (3/9) had a cavernoma, and 11.1% (1/9) had focal cortical dysplasia (FCD). Of the 11 patients with multilesional MRI, 72.7% (8/11) had MTS and evident or doubtful FCD, 9.1% (1/11) had FCD and subtle signal alterations, 9.1% (1/11)

had an arteriovenous malformation and areas of gliosis, and 9.1% (1/11) had bilateral MTS.

Of the patients included, 20 patients underwent surgical intervention. The decision not to operate was based on presumably worsened postoperative status due to injury to eloquent areas and patients' choice. Histopathologic findings and at least 1-year follow-up after surgery according to Engel's classification scale were recorded. Postoperative seizure outcome was good (Engel class I–II) in 85% (17/20) of patients and poor (Engel III) in 15% (3/20) of patients. In the pathology study, MTS was found in 50% (10/20) of patients, FCD in 30% (6/20), gliosis in 15% (3/20), and dysembryoplastic neuroepithelial tumor (DNET) in 5% (1/20) of patients.

For SPM analysis, 30 subjects without any history of neurologic disease who were taking no drugs that could interfere in ^{18}F -FDG normal brain distribution were used for the control group. PET/computed tomography (CT) was performed as part of the staging workup in patients with early cancer, in whom brain metastases or paraneoplastic syndromes were highly improbable, had a good to excellent performance status according to the scale developed by the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), and had never undergone radiotherapy or chemotherapy treatment.¹² The median age was 37.7 years (range 23–54 years), and the gender was equally distributed. For examinations to be included in the control group, no hypometabolic areas could be seen after SPM analysis ($p < 0.001$) when comparing each study to the other 29 control subjects.

This retrospective study was approved by the hospital ethics committee, and the need for written informed consent was waived. The Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy (STARD) guidelines were followed for reporting.¹³

Protocol for imaging acquisition and processing

All PET studies, whether belonging to the patients or the SPM control group, were acquired and processed with a specific epilepsy protocol as used in clinical routine and in our previous published studies.^{14–16} Images were acquired with Siemens PET/CT Biograph (Siemens, Erlangen, Germany). Patients were required to rest quietly in a dimly lit room during the 40 min following ^{18}F -FDG intravenous administration of about 5 MBq/kg. Subsequently, 35 tomographic attenuation-corrected brain sections were obtained in all projections (2.47-mm slice thickness), using a standard 11-min routine (1 min for transmission and 10 min for emission tomography). Ordered subset expectation maximization (OSEM) algorithm (16 subsets and 6 iterations) was used for PET data reconstruction with a matrix of $128 \times 128 \times 64$ and $2.6 \times 2.6 \times 2.4 \text{ mm}^3$ voxel size.

Ictal and interictal SPECT were acquired with a dual-head SPECT imaging system (Infinia Hawkeye 4; GE Healthcare Milwaukee, WI, U.S.A.). MRI was performed with a 3-Tesla unit (Magnetom Trio; Siemens, Erlangen, Germany). Specific epilepsy protocols were used to acquire

and process SPECT and MRI studies. SISCOM methodology was performed with FocusDET.¹⁷

SPM analysis

PET studies were analyzed with standalone SPM8. After image preprocessing, which consisted of spatial normalization, proportional scaling intensity normalization, and smoothing with a Gaussian kernel of full width at half maximum (FWHM) $8 \times 8 \times 8 \text{ mm}^3$, a two-sample Student t -test comparison with age as a covariate was performed between each patient and the control database using an explicit mask based on a gray-level threshold of 0.4. A digital human brain atlas was used to determine the location of hypometabolic areas.¹⁸ Statistical parametric maps were thresholded using a corrected p -value of $p < 0.05$ and a minimum cluster size of $k > 0$, which was the “combination 1” (C1), together with three uncorrected p -values, which were gradually less restrictive, matched with progressively bigger minimum cluster sizes. The three threshold combinations with uncorrected p -values were $p < 0.0001$ with $k > 20$ (C2), $p < 0.001$ with $k > 100$ (C3), and $p < 0.005$ with $k > 200$ (C4). Two experienced nuclear medicine physicians who had no knowledge of the patients' clinical data independently evaluated SPM results and gave a lobar and hemispheric potential seizure zone (SZ) location for each patient and threshold combination. When more than one hypometabolic region appeared in SPM analysis, the definition of the SZ was based on both statistical significance and cluster size (the region with the highest T_{mean} and k values). Those areas of decreased metabolism located outside the cerebral cortex or at the interhemispheric region were excluded. Any discrepancy in observer assessment was resolved by consensus. This conflict occurred in eight patients who had multilobar hypometabolic pattern. The hypometabolism with the highest statistical significance was then considered to be the SZ, as reported in previous studies.¹¹

Analysis and statistics

PET studies in which a hypometabolic area within the cerebral cortex was noticed after SPM analysis were labeled as “positive studies.” Moreover, the SPM-identified potential SZs that had side and lobar concordance with SOZ were considered as “correctly localizing studies,” and this concordance was evaluated using the kappa index (κ) and its 95% confidence interval (CI). Concordance was also assessed between MRI and SOZ in those patients who underwent surgical intervention. Concordance was considered slight for $\kappa > 0$ and < 0.2 , fair for $\kappa > 0.21$ and $\kappa < 0.4$, moderate for $\kappa > 0.41$ and $\kappa < 0.6$, substantial for $\kappa > 0.61$ and $\kappa < 0.8$, and excellent for $\kappa > 0.81$. The proportions of “positive” and “correctly localizing studies” obtained with each SPM threshold combination, and MRI in the surgically intervened subgroup, were all compared by means of permutations test. Where significant differences were found

($p < 0.05$), post hoc paired comparisons were made using McNemar's test and by adjusting the p -values by Holm-Bonferroni method. Statistical analysis was performed with R version 3.1.0.

RESULTS

Positive studies

SPM detected hypometabolic areas with all four threshold combinations (Table 1). In the surgically intervened subgroup, C4 obtained the highest rate, with 70% (14/20) of positive PET imaging and 60% (12/20) of studies becoming positive with C3. MRI achieved slightly superior results to C4 with 75% (15/20) of positive studies. Nevertheless, no statistically significant differences were found between C4 and MRI results (Table 2). There were three operated patients in which neither any SPM threshold combination nor MRI showed remarkable findings (Table 3; patients 7, 8, and 16). When considering all 55 patients, C4 also reported the highest rate, with 56.4% (31/55) of positive studies.

Localizing studies

SOZ localization using SPM was gradually improved when moving from the highest (strictest) to the lowest statistical threshold (i.e., from C1 to C4). In the surgically intervened subgroup, the highest rate of correctly localizing studies was obtained with C4, which was 55% (11/20), a slightly inferior proportion to the 65% (13/20) obtained with MRI (Table 1). However, no statistical differences were found (Table 2). When considering all 55 patients, C4 also obtained the highest rate, with 40% (22/55) of correctly localizing studies. The progressive increase of positive studies from C1 to C4 did not entail a relevant rise in the proportion of falsely localizing studies.

Positive and correctly localizing studies per lobes and regions

For temporal SOZ, 59.4% (19/32) of studies became positive after SPM analysis with C4, and in 43.8% (14/32) of studies the SPM-identified potential SZ was correctly located in the mentioned lobe (seven for medial temporal

Table 2. McNemar's test adjusted by Holm-Bonferroni to compare the proportion of positive and correctly localizing studies with SPM analysis and MRI

	Operated patients, n = 20 (p-value)		All patients, n = 55 (p-value)	
	Positive	Correctly loc.	Positive	Correctly loc.
C1 versus C2	1.00	1.00	0.04*	0.21
C1 versus C3	0.16	0.49	0.001*	0.01*
C1 versus C4	0.06	0.10	<0.001*	0.001*
C2 versus C3	0.59	1.00	0.18	0.38
C2 versus C4	0.23	1.00	0.03*	0.04*
C3 versus C4	1.00	1.00	0.21	0.38
MRI versus C1	0.04*	0.08	–	–
MRI versus C2	0.16	0.5	–	–
MRI versus C3	1.00	1.00	–	–
MRI versus C4	1.00	1.00	–	–

Correctly loc., correctly localizing studies.
* $p < 0.05$.

lobe, six for lateral temporal lobe, and in one study the region was incorrectly located). When the SOZ was located in the frontal lobe, there were 61.1% (11/18) positive and 38.9% (7/18) correctly localizing studies after SPM analysis with C4. For parietal and occipital SOZ, there were no localizing studies after SPM analysis with any threshold combination.

Hypometabolic pattern

There was a progressive increase in the number of hypometabolic areas when the least restrictive thresholds in p -value were used (Table 4). A multilobar pattern was seen in one case with C1, two patients with C2, 16.4% (9/55) of studies with C3, and 23.6% (13/55) of studies with C4. However, the proportion of correctly localizing studies was similar, with 66.7% (6/9) and 61.5% (8/13) of studies with C3 and C4, respectively.

Concordance with SOZ

Concordance was fair for C1 and moderate for C2, C3, and C4 (Table 5). Analyzing the surgically intervened patients' subgroup, the concordances were substantial for C2 ($\kappa = 0.696$, 95% CI 0.303–1.000) and C4 ($\kappa = 0.607$,

Table 1. Number and percentage of positive, negative, correctly localizing, and falsely localizing studies with SPM analysis and MRI

	Surgically intervened patients, n = 20 (n/%)				All patients, n = 55 (n/%)			
	Positive	Negative	Correctly loc.	Falsely loc.	Positive	Negative	Correctly loc.	Falsely loc.
C1	4/20.0	16/80.0	2/10.0	2/10.0	8/14.5	47/85.5	4/7.3	4/7.3
C2	7/35.0	13/65.0	6/30.0	1/5.0	17/30.9	38/69.1	10/18.2	7/12.7
C3	12/60.0	8/40.0	8/40.0	4/20.0	24/43.6	31/56.4	16/29.1	8/14.5
C4	14/70.0	6/30.0	11/55.0	3/15.0	31/56.4	24/43.6	22/40	9/16.4
MRI	15/75.0	5/25.0	13/65.0	2/10.0	–	–	–	–

Correctly loc., correctly localizing studies; Falsely loc., falsely localizing studies.

Table 3. SPM and MRI findings, histopathology, and surgical outcome

No.	Age	Sex	SOZ	C1	C2	C3	C4	MRI	Hp.	Engel
1	33	M	R/T	Neg	R/T	R/T	R/T	R/T	Gliosis	II
2	22	F	R/T	R/T	R/T	R/T	R/T	R/T	FCD I	I
3	25	F	R/F	Neg	R/F	R/F	R/F	R/F	FCD II	I
4	55	M	L/T	Neg	Neg	Neg	L/T	L/T	MTS	I
5	50	F	L/T	R/F	L/F	R/F	R/T	L/T	MTS	I
6	56	M	R/T	R/T	R/T	L/F	L/F	R/T	MTS	I
7	25	M	R/F	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	FCD I	III
8	59	F	R/T	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	MTS	II
9	35	M	R/T	R/T	R/T	R/T	R/T	R/P	MTS	I
10	23	F	R/T	Neg	Neg	R/T	R/T	R/T	MTS	I
11	31	F	L/T	Neg	Neg	Neg	Neg	L/T	FCD I	I
12	27	F	L/T	Neg	Neg	L/T	L/T	L/T	DNET	I
13	52	F	R/T	Neg	Neg	Neg	R/T	Neg	FCD I	I
14	41	F	R/T	Neg	R/T	R/F	R/T	R/T	MTS	I
15	38	M	R/T	Neg	Neg	R/T	R/T	Neg	Gliosis	I
16	32	F	R/T	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Gliosis	III
17	47	M	R/T	Neg	Neg	Neg	Neg	R/T	MTS	II
18	44	F	R/T	Neg	Neg	Neg	Neg	R/T	MTS	I
19	37	M	R/T	Neg	Neg	R/T	R/T	L/T	MTS	III
20	25	M	R/F	Neg	Neg	L/F	L/F	R/F	FCD II	I

Hp., histopathology; M, male; F, female; R, right; L, left; F, frontal; P, parietal; T, temporal; Neg, negative.

Table 4. Hypometabolic pattern with different SPM threshold combinations

	Negative, n (%) Total	Single-lobar pattern, n (%)		Bilobar pattern, n (%)		Multilobar pattern, n (%)	
		Total	Correctly loc.	Total	Correctly loc.	Total	Correctly loc.
C1	47/55 (85.5)	6/55 (10.9)	3/6 (50.0)	1/55 (1.8)	0/1 (0.0)	1/55 (1.8)	1/1 (100.0)
C2	38/55 (69.1)	11/55 (20.0)	6/11 (54.5)	4/55 (7.3)	3/4 (75.0)	2/55 (3.6)	1/2 (50.0)
C3	31/55 (56.4)	11/55 (20.0)	6/11 (54.5)	4/55 (7.3)	4/4 (100.0)	9/55 (16.4)	6/9 (66.7)
C4	24/55 (43.6)	9/55 (16.4)	6/9 (66.7)	9/55 (16.4)	8/9 (88.9)	13/55 (23.6)	8/13 (61.5)

Correctly loc., correctly localizing studies.

Table 5. Concordance between SPM threshold combinations and MRI versus SOZ

	Operated patients, n = 20		All patients, n = 55	
	Kappa index	95% CI	Kappa index	95% CI
C1	0.200	-0.072, 0.472	0.273	-0.150, 0.695
C2	0.696	0.303, 1.000	0.428	0.153, 0.703
C3	0.455	0.109, 0.800	0.532	0.276, 0.787
C4	0.607	0.258, 0.957	0.590	0.372, 0.808
MRI	0.783	0.509, 1.000	-	-

95% CI 0.258–0.957), which were comparable to the concordance obtained by MRI ($\kappa = 0.783$, 95% CI 0.509–1.000). Four patients who had negative (Table 3, patients 13 and 15 and Fig. 1) or falsely localizing MRI (Table 3, patients 9 and 19) had correctly localizing PET studies with SPM.

DISCUSSION

Unfavorable postoperative outcome of nonlesional epilepsy dissuades resective surgery. For this reason, objective

methods should be pursued to complement the interpretation of unremarkable studies on visual assessment. We demonstrated the usefulness of SPM with optimized thresholding in a series of 55 patients who underwent an ^{18}F -FDG-PET study that was evaluated as normal on visual inspection. The highest rate of positive and correctly localizing studies with SPM was obtained when the least restrictive threshold in p-value and the largest minimum cluster size were used. The SPM-identified potential SZ had moderate to substantial concordance with SOZ, especially in the surgically intervened subgroup. Given the disparate seizure-free outcome encountered between having lesional or nonlesional MRI in the presurgical workup (70% vs. 46%),² some groups have reported an improved evaluation of negative MRI.^{19,20} However, despite comparable postsurgical prognosis of MRI- and PET-positive patients,^{3–5} to the best of our knowledge, this is the first study in which the utility of SPM in PET-negative epilepsies is specifically addressed. Of the previous studies in which SPM was tested, they either included no scans that were negative on visual analysis,^{21,22} or did not distinguish which scans were negative,^{12,23–26} or

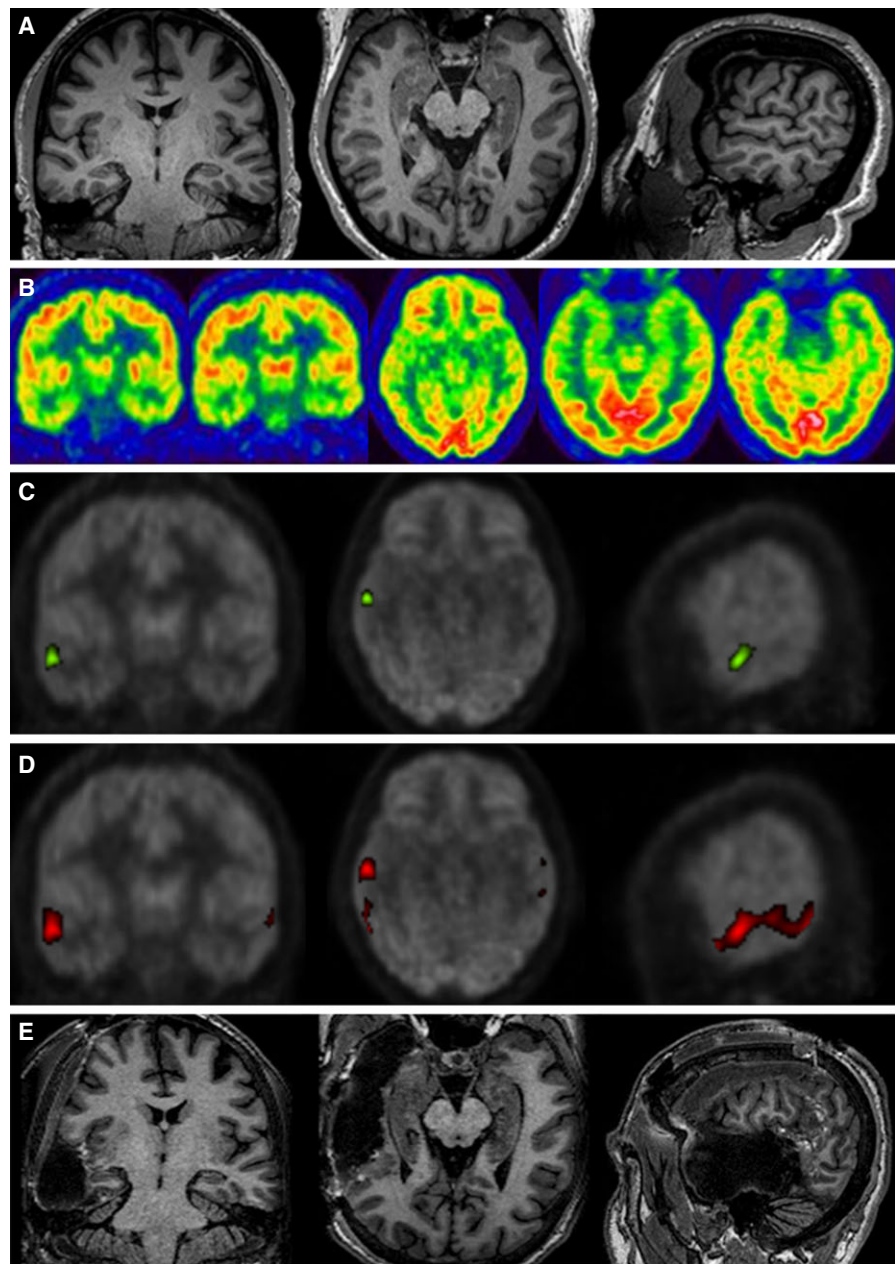


Figure 1.

Thirty-eight-year-old man with a 12-year history of medically refractory epilepsy with weekly seizures and a history of lymphocytic meningitis (Table 3, patient 15). Video-EEG showed epileptiform activity in the right frontotemporal region. No remarkable findings were noticed in the preoperative MRI (**A**) and PET imaging (**B**). Hypometabolic areas appeared with SPM analysis with C3 (**C**) and C4 (**D**), and the potential SZ was considered to be located in the right lateral temporal lobe. Subdural electrodes found epileptiform activity in the right lateral temporal lobe and the right inferior parietal lobe. The patient underwent extensive resection of the right lateral temporal lobe and the angular gyrus (**E**). Gliosis was seen in the pathology study. Two and a half years after surgery the patient is completely seizure free (Engel class I).

Epilepsia © ILAE

included very few of such cases.^{5,9–11,27} Some of these cases were reported in the study of Archambaud et al.,⁹ which showed that three of six negative studies depicted a relevant hypometabolism after SPM analysis, and in the study of Kim et al.,¹¹ which reported that four of nine studies with no abnormal findings by visual assessment were correctly localizing studies using SPM. However, in the Wong et al. study,¹⁰ no improvement was seen, as four PET were negative on both visual and SPM assessment.

The overall utility of SPM in PET studies of epilepsy is controversial, irrespective of the existence of visually relevant findings. Although some studies have shown that SPM has a tendency to improve visual assessment,^{11,12,21,22} other

articles have reported similar^{10,26,27} or even slightly worse results.^{5,9} These findings could be ascribed to the PET examinations included, as SPM offers no noticeable improvement in PET studies that already depict an evident hypometabolism on visual assessment. Moreover, the performance of SPM is dependent on the thresholds chosen for its analysis.^{9,21} The most common statistical thresholds used in the literature are a corrected p-value of $p < 0.05$ and an uncorrected p-value of $p < 0.001$.^{7,9,11,12,21,22} However, in the particular case of PET-negative studies on visual assessment where subtle hypometabolisms might exist, we found that frequently no clusters survived statistical analysis when such restrictive thresholds were applied. To find the optimal

combination of segmentation values, statistical parametric maps should be thresholded accordingly with various p-values and cluster sizes.⁹ From the most (C1) to the least (C4) restrictive p-value threshold combinations with inversely bigger minimum cluster sizes, we found a progressive increase in the rate of positive and correctly localizing studies after SPM analysis, maintaining more or less the same number of falsely localizing studies. Nevertheless, earlier publications in the literature used fixed sizes of contiguous voxels for different p-values^{7,12,21,22} or exclusively one threshold combination,^{5,10,26,27} which might not be suitable for all studies. Archambaud et al. and Kumar et al. studied the influence on the results of using various k and p-values.^{9,21} According to both studies and to our results as well, for larger spatial extent of voxels, the best sensitivity and specificity tend to be achieved at higher p-values. Inversely, for stricter p-values, smaller cluster sizes should be chosen otherwise no hypometabolic regions would probably survive the statistical analysis. This approach could detect small-sized areas of highly decreased metabolism, such as in the insula, or extensive though subtle hypometabolic regions, which are frequently omitted by visual assessment in clinical practice (Fig. 2).

Nevertheless, despite that SPM interpretation is considered user independent, various significant hypometabolic areas may appear after analysis, especially when liberal thresholds are used, so a clear criterion should be agreed upon to define the potential SZ. In the majority of articles this was defined as the most significantly hypometabolic

region (T_{max}).¹¹ However, we believe that defining the potential SZ based on a single voxel could lead to mislocalization, because this high level of significance may be due to statistical noise or an error in the image preprocessing before SPM makes the comparison with the control group. We proposed that not only the statistical significance (T_{mean}) but also the cluster spatial extent should be taken into account when determining the potential SZ of other candidate hypometabolic regions. We also excluded those areas that arose from the interhemispheric region due to high interindividual variability. Nevertheless, we are aware that a potential SZ could be omitted, as reported by the study of Kumar et al. in which SPM was considered to be particularly useful to detect medially located epilepsies.²¹ The optimal criterion to define the potential SZ with SPM has yet to be established. Despite that, moderate to substantial concordances between the SPM-identified potential SZ and the SOZ were obtained in our study. This might also be in part attributable to the use of a gray matter mask in the SPM comparison that excludes white matter hypometabolisms. Under these conditions, the likelihood of survival of voxels located outside the cortex is less than when an implicit mask, the default setting, is used. Moreover, although a progressive increase in the multilobar hypometabolic pattern was seen when more liberal thresholds in p-value were used, we had a similar proportion of correctly localizing studies with C3 and C4. These findings could also show the utility of our criteria to locate the SOZ. Remote hypometabolisms from the SOZ seen in multilobar patterns could probably

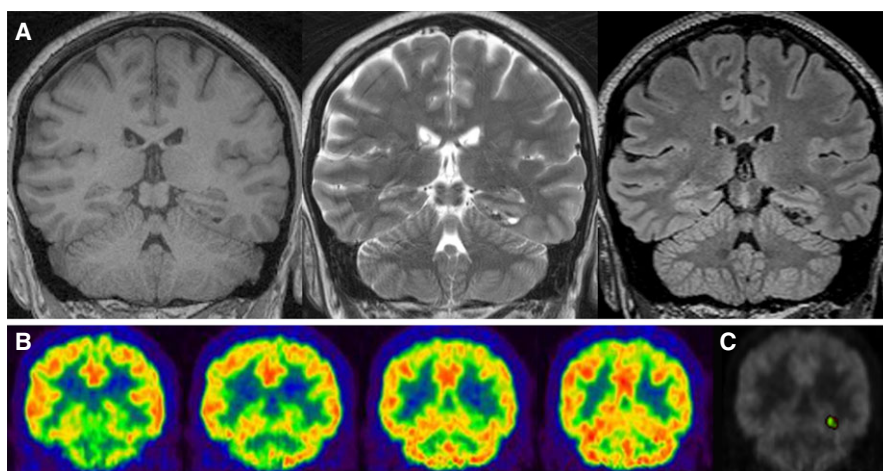


Figure 2.

Twenty-seven-year-old woman with a 9-year history of medically refractory epilepsy with weekly seizures (Table 3, patient 12). Video-EEG showed epileptiform activity in the left posterior temporal region. MRI depicted a focal lesion in the left parahippocampal and fusiform cortex (**A**), which was suggestive of dysplasia, ganglioglioma or dysembryoplastic neuroepithelial tumor (DNET) (MRI sequences from left to right: T₁-weighted, T₂-weighted and fluid-attenuated inversion recover [FLAIR]). Due to suspicious of dysplasia, a PET study was requested to plan the extent of surgical resection (**B**). Images were assessed independently by two observers who were masked to other data, and no remarkable findings were noticed on visual inspection by any of both. A small hypometabolism appeared after SPM analysis (**C**) with C3 (green) and C4 (red) in the left fusiform gyrus, which was also retrospectively seen by visual second-look interpretation. The lesion was surgically resected, and the pathology study diagnosed a DNET. Four and a half years after surgery the patient is completely seizure free (Engel class I).

reflect the functional deficit of the epileptic network.²⁸ Therefore, although these hypometabolic areas are not the real SOZ, they should not be considered truly false positives.

In contrast with the previously reported,⁹ we found a similar proportion of positive and correctly localizing studies for frontal lobe epilepsy compared to TLE when C4 was used, the threshold combination with the highest detection rates. This is also in discordance with preceding studies in which no statistical significant differences were found between visual assessment and SPM in frontal lobe epilepsy.^{11,12} Nevertheless, the greater prevalence of TLE may unconsciously condition nuclear medicine physicians' visual assessment, meaning that any higher tendency to inspect the temporal lobe might result in an increased sensitivity compared to other lobes. Moreover, side-by-side comparison of frontal lobes in PET studies is more demanding, so subtle hypometabolic areas are more likely to be omitted. This could explain the similar proportion of PET-negative TLE included in our study in relation to the number of frontal epilepsies.

It is also noteworthy that 20 of 55 patients who had PET-negative studies had lesional MRI. Most of these lesions were small-sized FCD and subtle MTS, which are sometimes difficult to identify in PET studies, even for experienced interpreters. After SPM was performed, all these lesions were retrospectively seen at visual second-look analysis (Fig. 2). Some of these lesions could have been seen with PET/MRI coregistration, as reported in previous studies.^{5,14,16} However, the purpose of the present study was to evaluate the utility of PET alone to locate the SOZ with SPM analysis. In the surgically intervened subgroup, four patients who had negative or falsely localizing MRI had correctly localizing PET studies with SPM (Table 3, patients 9, 13, 15, and 19). On the other hand, SPM analysis yielded misleading in approximately the same number of cases, as three operated patients with correctly localizing MRI had falsely localizing PET on SPM (Table 3, patients 5, 6, and 20). Thus, the increased sensitivity of SPM appeared to be offset by decreased specificity. For this reason, patients should be accurately selected and PET should be requested when MRI alone is not sufficient to locate the SOZ with maximum certainty. Our findings reinforce the role of SPM analysis as an ancillary tool in the presurgical workup in cases of unremarkable or equivocal MRI as well as lesional MRI but with subtle hypometabolisms in PET imaging. However, prospective studies are needed to evaluate the clinical implication of PET analysis with SPM in MRI-negative or falsely localizing studies.

This study had its limitations, which included its retrospective design and small sample size in the surgically intervened subgroup. The latter may explain the lack of statistically significance differences between the proportions of positive and correctly localizing studies in this

subgroup of patients (they only existed between C1 and MRI). We are also aware that the definition of SOZ is a theoretical concept that cannot correspond to the real epileptogenic zone in every patient. Nevertheless, previous studies have reported that the concordance between two or more presurgical modalities is associated with a seizure-free outcome.^{23,25} On the other hand, contrary to other groups,^{5,9,11,21} nonoperated patients were not excluded from our study; we sought a sample that would be most representative of the clinical heterogeneity found in the routine practice of an epilepsy unit, where not only ideal patients who can proceed to surgery are examined. Our findings are valuable and show the utility of SPM in visually normal PET imaging of patients with epilepsy and could also be useful in those studies with subtle hypometabolisms.

In conclusion, SPM analysis with optimized thresholding is a useful tool to improve visual assessment of PET-negative studies. We recommend thresholding statistical parametric with liberal p-values and restrictive cluster sizes. Each center should find their most optimum SPM threshold combinations depending on their protocols of PET-imaging acquisition and processing. These findings merit exploration in further prospective studies to encourage the use of SPM so as to increase the yield of normal PET studies on visual assessment and consider these patients for surgical candidacy.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by AGAUR 2014 SGR 279.

DISCLOSURE

The authors declare no conflicts of interest. 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. This study was approved by the institutional ethics committee, and the need for written informed consent was waived.

REFERENCES

1. Ramey WL, Martirosyan NL, Lieu CM, et al. Current management and surgical outcomes of medically intractable epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115:2411–2418.
2. Téllez-Zenteno JF, Hernández Ronquillo L, Moien-Afshari F, et al. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res* 2010;89:310–318.
3. Gok B, Jallo G, Hayeri R, et al. The evaluation of FDG-PET imaging for epileptogenic focus localization in patients with MRI positive and MRI negative temporal lobe epilepsy. *Neuroradiology* 2013;55:541–550.
4. LoPinto-Khoury C, Sperling MR, Skidmore C, et al. Surgical outcome in PET-positive, MRI-negative patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2012;53:342–348.
5. Chassoux F, Rodrigo S, Semah F, et al. FDG-PET improves surgical outcome in negative MRI Taylor-type focal cortical dysplasias. *Neurology* 2010;75:2168–2175.
6. Chandra PS, Vaghania G, Bal CS, et al. Role of concordance between ictal-subtracted SPECT and PET in predicting long-term outcomes after epilepsy surgery. *Epilepsy Res* 2014;108:1782–1789.

7. van't Klooster MA, Huiskamp G, Zijlmans M, et al. Can we increase the yield of FDG-PET in the preoperative work-up for epilepsy surgery? *Epilepsy Res* 2014;108:1095–1105.
8. Brodbeck V, Spinelli L, Lascano AM, et al. Electroencephalographic source imaging: a prospective study of 152 operated epileptic patients. *Brain* 2011;134:2887–2897.
9. Archambaud F, Bouilleret V, Hertz-Pannier L, et al. Optimizing statistical parametric mapping analysis of ^{18}F -FDG PET in children. *EJNMMI Res* 2013;3:2.
10. Wong CH, Bleasel A, Wen L, et al. The topography and significance of extratemporal hypometabolism in refractory mesial temporal lobe epilepsy examined by FDG-PET. *Epilepsia* 2010;51:1365–1373.
11. Kim YK, Lee DS, Lee SK, et al. ^{18}F -FDG PET in localization of frontal lobe epilepsy: comparison of visual and SPM analysis. *J Nucl Med* 2002;43:1167–1174.
12. Plotkin M, Amthauer H, Merschhemke M, et al. Use of statistical parametric mapping of ^{18}F -FDG-PET in frontal lobe epilepsy. *Nuklearmedizin* 2003;42:190–196.
13. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Clin Chem* 2003;49:7–18.
14. Rubí S, Setoain X, Donaire A, et al. Validation of FDG-PET/MRI coregistration in nonlesional refractory childhood epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:2216–2224.
15. Perissinotti A, Setoain X, Aparicio J, et al. Clinical role of subtraction ictal SPECT coregistered to MR imaging and ^{18}F -FDG PET in pediatric epilepsy. *J Nucl Med* 2014;55:1099–1105.
16. Fernández S, Donaire A, Serès E, et al. PET/MRI and PET/MRI/SISCOM coregistration in the presurgical evaluation of refractory focal epilepsy. *Epilepsy Res* 2015;111:1–9.
17. Martí Fuster B, Esteban O, Planes X, et al. FocusDET, a new toolbox for SISCOM analysis. Evaluation of the registration accuracy using Monte Carlo simulation. *Neuroinformatics* 2013;11:77–89.
18. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage* 2002;15:273–289.
19. Hong S-J, Kim H, Schrader D, et al. Automated detection of cortical dysplasia type II in MRI-negative epilepsy. *Neurology* 2014;83:48–55.
20. Wang ZI, Alexopoulos AV, Jones SE, et al. Linking MRI postprocessing with magnetic source imaging in MRI-negative epilepsy. *Ann Neurol* 2014;75:759–770.
21. Kumar A, Juhász C, Asano E, et al. Objective detection of epileptic foci by ^{18}F -FDG PET in children undergoing epilepsy surgery. *J Nucl Med* 2010;51:1901–1907.
22. Kim MA, Heo K, Choo MK, et al. Relationship between bilateral temporal hypometabolism and EEG findings for mesial temporal lobe epilepsy: analysis of ^{18}F -FDG PET using SPM. *Seizure* 2005;15:56–63.
23. Lee JJ, Lee SK, Lee S-Y, et al. Frontal lobe epilepsy: clinical characteristics, surgical outcomes and diagnostic modalities. *Seizure* 2008;17:514–523.
24. Ohta Y, Nariai T, Ishii K, et al. Voxel- and ROI-based statistical analyses of PET parameters for guidance in the surgical treatment of intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Ann Nucl Med* 2008;22:495–503.
25. Lee SK, Lee SY, Kim K-K, et al. Surgical outcome and prognostic factors of cryptogenic neocortical epilepsy. *Ann Neurol* 2005;58:525–532.
26. Lee JJ, Kang WJ, Lee DS, et al. Diagnostic performance of ^{18}F -FDG PET and ictal $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO SPET in pediatric temporal lobe epilepsy: quantitative analysis by statistical parametric mapping, statistical probabilistic anatomical map, and subtraction ictal SPET. *Seizure* 2005;14:213–220.
27. Lee DS, Lee JS, Kang KW, et al. Disparity of perfusion and glucose metabolism of epileptogenic zones in temporal lobe epilepsy demonstrated by SPM/SPAM analysis on ^{15}O water PET, [^{18}F]FDG-PET, and [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]-HMPAO SPECT. *Epilepsia* 2001;42:1515–1522.
28. Nelissen N, Van Paesschen W, Baete K, et al. Correlations of interictal FDG-PET metabolism and ictal SPECT perfusion changes in human temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *NeuroImage* 2006;32:684–695.

Resumen

- Se incluyeron retrospectivamente 55 pacientes con epilepsia resistente al tratamiento farmacológico a los que se les realizó una PET con ^{18}F -FDG que se interpretó como normal o con hallazgos muy sutiles o dudosos al análisis visual. De entre los pacientes incluidos, 20 habían sido operados con buenos resultados postquirúrgicos (Engel I-II).
- Se analizaron todos los estudios PET con SPM. Se usaron como dinteles de segmentación un valor de p corregido de $p < 0,05$ con un tamaño mínimo de cluster $k=0$ (combinación 1 o C1), y tres valores de p no corregidos que eran gradualmente mayores con tamaños mínimos de cluster que también eran progresivamente de mayor tamaño. Estas tres combinaciones fueron $p < 0,0001$ con $k=20$ (C2), $p < 0,001$ con $k=100$ (C3) y $p=0,005$ con $k=200$ (C4).
- En los pacientes operados, la ZE prequirúrgica identificada mediante el análisis visual, SPM y la RM se comparó con la ZE confirmada según los resultados posquirúrgicos y el seguimiento posterior (escala de Engel). En los pacientes no operados, la ZE prequirúrgica se comparó con la presunta ZE determinada por la concordancia de otras modalidades prequirúrgicas.
- SPM evidenció áreas hipometabólicas con los cuatro dinteles en los estudios PET dudosos o negativos al análisis visual. La correcta localización de la ZE aumentó de forma progresiva desde el dintel con valor de p más restrictivo hasta el más permisivo con valores de k progresivamente más restrictivos (de C1 a C4). En el grupo de pacientes operados, la proporción máxima de estudios correctamente localizadores se obtuvo con el dintel C4, que fue del 55% (11/20), una proporción ligeramente inferior al 65% (13/20) obtenido con la RM. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre estas dos proporciones. C3 fue el segundo dintel con la máxima proporción de estudios correctamente localizadores, acertando en la localización de la ZE en el 40% (8/20) de los pacientes operados. En el análisis global de los 55 pacientes, C4 también obtuvo la máxima proporción con un 40% (22/55) de estudios correctamente localizadores, y C3 obtuvo la segunda máxima proporción con un 29,1% (16/55). El aumento progresivo de estudios positivos (con áreas hipometabólicas) de C1 a C4 no conllevó un aumento relevante en la proporción de estudios falsamente localizadores.

- La concordancia entre la ZE y el dintel C1 fue justa y moderada con C2, C3 y C4. Cuando se analizó por separado a los pacientes operados las concordancias aumentaron, siendo buena para C2 ($\kappa = 0,696$; 95% IC 0,303–1,000) y C4 ($\kappa = 0,607$; 95% IC 0,258–0,957), valores similares a los obtenidos con la RM ($\kappa = 0,783$; 95% IC 0,509–1,000).

ARTÍCULO 2

Localización de la zona epileptógena en estudios PET con ^{18}F -FDG con un nuevo análisis paramétrico dinámico

Mayoral M, Niñerola-Baizán A, Marti-Fuster B, Donaire A, Perissinotti A, Rumià J, Bargalló N, Sala-Llonch R, Pavia J, Ros D, Carreño M, Pons F, Setoain X

Front Neurol. 2019;10:380. doi: 10.3389/fneur.2019.00380



Epileptogenic Zone Localization With ^{18}F FDG PET Using a New Dynamic Parametric Analysis

Maria Mayoral^{1†}, Aida Niñerola-Baizán^{2,3†}, Berta Marti-Fuster^{2,3}, Antonio Donaire^{4,5}, Andrés Perissinotti¹, Jordi Rumià⁶, Núria Bargalló^{5,7}, Roser Sala-Llonch³, Javier Pavia^{1,2,5}, Domènec Ros^{2,3,5}, Mar Carreño^{4,5}, Francesca Pons^{1,5} and Xavier Setoain^{1,2,5*}

¹ Nuclear Medicine Department, Hospital Clínic, Barcelona, Spain, ² Biomedical Imaging Group, Biomedical Research Networking Center in Bioengineering, Biomaterials and Nanomedicine (CIBER-BBN), Barcelona, Spain, ³ Biophysics and Bioengineering Unit, Biomedicine Department, School of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain, ⁴ Neurology Department, Hospital Clínic, Barcelona, Spain, ⁵ August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), Barcelona, Spain, ⁶ Neurosurgery Department, Hospital Clínic, Barcelona, Spain, ⁷ Radiology Department, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

OPEN ACCESS

Edited by:

Imad M. Najm,
Cleveland Clinic, United States

Reviewed by:

Liankun Ren,
Capital Medical University, China
Jose F. Tellez-Zenteno,
University of Saskatchewan, Canada

*Correspondence:

Xavier Setoain
setoain@clinic.cat

†These authors have contributed
equally to this work

Specialty section:

This article was submitted to
Epilepsy,
a section of the journal
Frontiers in Neurology

Received: 11 December 2018

Accepted: 28 March 2019

Published: 17 April 2019

Citation:

Mayoral M, Niñerola-Baizán A, Marti-Fuster B, Donaire A, Perissinotti A, Rumià J, Bargalló N, Sala-Llonch R, Pavia J, Ros D, Carreño M, Pons F and Setoain X (2019) Epileptogenic Zone Localization With ^{18}F FDG PET Using a New Dynamic Parametric Analysis. *Front. Neurol.* 10:380. doi: 10.3389/fneur.2019.00380

Introduction: [^{18}F]fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) positron emission tomography (PET) is part of the regular preoperative work-up in medically refractory epilepsy. As a complement to visual evaluation of PET, statistical parametric maps can help in the detection of the epileptogenic zone (EZ). However, software packages currently available are time-consuming and little intuitive for physicians. We develop a user-friendly software (referred as PET-analysis) for EZ localization in PET studies that allows dynamic real-time statistical parametric analysis. To evaluate its performance, the outcome of PET-analysis was compared with the results obtained by visual assessment and Statistical Parametric Mapping (SPM).

Methods: Thirty patients with medically refractory epilepsy who underwent presurgical ^{18}F -FDG PET with good post-operative outcomes were included. The ^{18}F -FDG PET studies were evaluated by visual assessment, with SPM8 and PET-analysis. In SPM, parametric T-maps were thresholded at corrected $p < 0.05$ and cluster size $k = 50$ and at uncorrected $p < 0.001$ and $k = 100$ (the most used parameters in the literature). Since PET-analysis rapidly processes different threshold combinations, T-maps were thresholded with multiple p -value and different clusters sizes. The presurgical EZ identified by visual assessment, SPM and PET-analysis was compared to the confirmed EZ according to post-surgical follow-up.

Results: PET-analysis obtained 66.7% (20/30) of correctly localizing studies, comparable to the 70.0% (21/30) achieved by visual assessment and significantly higher ($p < 0.05$) than that obtained with the SPM threshold $p < 0.001/k = 100$, of 36.7% (11/30). Only one study was positive, albeit non-localizing, with the SPM threshold corrected $p < 0.05/k = 50$. Concordance was substantial for PET-analysis ($\kappa = 0.643$) and visual interpretation ($\kappa = 0.622$), being fair for SPM ($\kappa = 0.242$).

Conclusion: Compared to SPM with the fixed standard parameters, PET-analysis may be superior in EZ localization with its easy and rapid processing of different threshold combinations. The results of this initial proof-of-concept study validate the clinical use of PET-analysis as a robust objective complementary tool to visual assessment for EZ localization.

Keywords: epilepsy, functional neuroimaging, PET, SPM, parametric analysis, dynamic analysis

INTRODUCTION

Surgical resection is the potentially curative treatment option in one third of epileptic patients who remain uncontrolled despite polytherapy with antiepileptic drugs. Interictal [^{18}F]fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) positron emission tomography (PET) has traditionally been regarded as a complementary imaging modality in epilepsy, although some studies have reported similar post-operative outcomes based on PET in comparison with magnetic resonance imaging (MRI) (1–4). However, the sensitivity of PET on visual assessment to detect the epileptogenic zone (EZ) is moderate, being around 80% in temporal lobe epilepsy (TLE) and 60–70% in extratemporal lobe epilepsy (5–7). Visual interpretation of brain PET imaging can be improved by means of objective complementary software tools which compare each study to a normal control group using statistical parametric analysis. This is essential in epilepsy in which subtle hypometabolic changes may be overlooked by the naked eye. Software packages currently available for interpretation of brain imaging studies such as Statistical Parametric Mapping (SPM) (8) are of generic purpose and do not allow making real-time dynamic changes in the level of detectability. Furthermore, faster image processing and more intuitive software tools for physicians not familiar with programming language are required. Taking all of the above into account, the aim of this study was to develop, describe and validate a dedicated user-friendly software (referred in this article as PET-analysis) for EZ localization in ^{18}F -FDG PET studies in patients with medically refractory epilepsy. To evaluate its performance, the outcome of PET-analysis was compared with the results obtained by visual assessment and SPM processing using the standard parameters from literature.

MATERIALS AND METHODS

Subject Selection and Characteristics

Clinical records of adult patients with medically refractory epilepsy visited at our center for preoperative assessment were reviewed. Candidacy for surgery depended upon the decision of the multidisciplinary Committee of the Epilepsy Unit. The location of the presurgical EZ was determined by consensus during patient management meetings. Patients underwent comprehensive presurgical assessment which consisted of evaluation of a detailed clinical history and neurological

examination, complete neuropsychological evaluation, psychiatric assessment, interictal, and ictal onset patterns in long-term scalp video-electroencephalogram (video-EEG), MRI, subtraction ictal-interictal single-photon emission computed tomography (SPECT) coregistered with MRI (SISCOM) and PET results. Invasive intracranial monitoring with subdural electrodes was performed when the standard presurgical evaluation failed to localize the EZ or when functional mapping of eloquent areas was needed. Histopathological findings and at least 1-year of follow-up after surgery according to Engel's classification scale were recorded. For inclusion in the study, a good to excellent post-operative outcome (Engel scale I-II) was required.

This validation study included 30 interictal ^{18}F -FDG PET studies performed as part of the clinical work-up. The mean age of the patients was 36.0 years [standard deviation (SD) 11.5 years]; 66.7% (20/30) were female and 33.3% (10/30) male. The mean duration of epilepsy was 22.0 years (SD 13.1 years). In 25 patients, the presurgical EZ was determined by clinical and neuropsychologic data, video-EEG and neuroimaging, while invasive monitoring was needed in 5 patients. The presurgical EZ was located in the temporal lobe in 90.0% (27/30) of patients, 56.6% (17/30) of whom had medial TLE, 16.7% (5/30) neocortical TLE, and 16.7% (5/30) had both mesial and lateral TLE. In the remaining 3 patients, the presurgical EZ was located in the frontal, the parietal and the occipital lobe, respectively. PET studies were performed in all patients whose MRI was: (1) normal ($n = 3$); (2) unspecific or equivocal ($n = 11$), usually doubtful dysplasias or signal alterations; or (3) lesional ($n = 16$). In the latter case, PET imaging was performed when lesions were discordant with video-EEG ($n = 1$) or for delineation of the area to be resected ($n = 15$). Of these 16 patients with lesional MRI, 75.0% (12/16) had mesial temporal sclerosis, 12.5% (2/16) had areas of gliosis, 6.3% (1/16) had focal cortical dysplasia, and 6.2% (1/16) had dysembryoplastic neuroepithelial tumor. In the pathological study, mesial temporal sclerosis was found in 46.7% (14/30) of patients, focal cortical dysplasia in 13.3% (4/30), both mesial temporal sclerosis and focal cortical dysplasia in 13.3% (4/30), gliosis in 23.3% (7/30), and pleomorphic xanthoastrocytoma in 3.4% (1/30) of patients. The MRI of this latter patient was the study interpreted as dysembryoplastic neuroepithelial tumor. The post-operative seizure outcome was excellent (Engel I) in 83.3% (25/30) of patients and good (Engel II) in 16.7% (5/30). The mean duration of post-surgical follow-up was 3.6 years (SD 1.7 years).

The control group used in SPM and PET-analysis was the same that was used in our previous published studies (9).

Abbreviations: CI95%, 95% confidence interval; EZ, epileptogenic zone; SPM, statistical parametric mapping; TLE, temporal lobe epilepsy.

This study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki. The protocol was approved by the hospital Ethics Committee and the need for written informed consent was waived. STARD guidelines were followed for reporting (10).

Protocol for Imaging Acquisition and Reconstruction

The PET studies in both the patient and control groups were acquired and reconstructed following a routine clinical epilepsy protocol described previously (9, 11–13). Images were acquired in 3D mode with PET/CT equipment (Biograph; Siemens, Erlangen, Germany). Patients were required to rest quietly in a dimly lit room during the 40 min following ^{18}F -FDG intravenous administration of approximately 5 MBq/kg. Subsequently, images were acquired using a standard 11-min schedule (1 min for CT and 10 min for PET). The ordered subset expectation maximization algorithm (16 subsets and 6 iterations) was used for PET data reconstruction with a matrix of $128 \times 128 \times 64$ and a voxel size of $2.6 \times 2.6 \times 2.4 \text{ mm}^3$. MRI studies were acquired with a 3-Tesla unit (Magnetom Trio; Siemens, Erlangen, Germany) using a specific epilepsy protocol.

Hypometabolic areas seen on PET studies appear as highlighted clusters after the statistical parametric analysis. A cluster is defined as a group of voxels (predetermined size— k) with a value lower than a predetermined statistical threshold. The statistical threshold (p -value) specifies the level of variation of activity considered significant to perform the image segmentation.

SPM Processing

The PET studies were analyzed with the SPM8 software (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Institute of Neurology, London) (8). Reconstructed PET images were preprocessed by performing spatial normalization, proportional scaling intensity normalization and smoothing with a Gaussian kernel of full width at half maximum $8 \times 8 \times 8 \text{ mm}^3$. Then, a two-sample T -Student test was carried out between the preprocessed PET image of each patient and the control database. To reduce background activity, only voxels with a value $>30\%$ of the maximum value (threshold mask of 0.3) were used in the statistical analysis. Statistical parametric maps were thresholded at $p < 0.05$ and cluster size $k = 50$, when family-wise error correction for multiple comparisons was performed, and at $p < 0.001$ and $k = 100$ otherwise. These threshold combinations were chosen because of their extensive use in previous studies (6, 14–16, 21, 22).

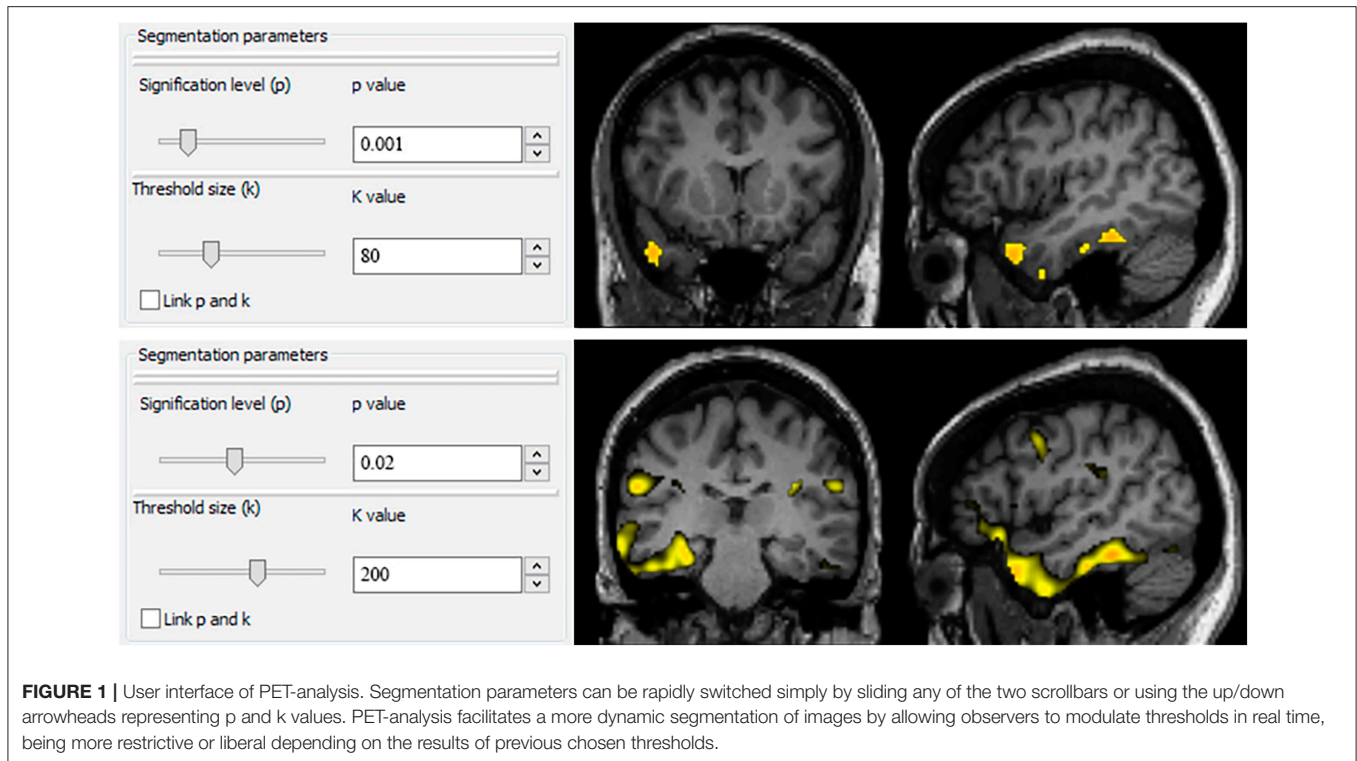
PET-Analysis Processing

PET-analysis is a new software based on the same methodology as the one carried out when SPM is used to perform a voxel-by-voxel statistical analysis. We introduced some methodological improvements which we thought were necessary for PET studies in the field of epilepsy based on our daily clinical experience. First, the PET studies were spatially normalized into a standard space with the aid of a previously created ^{18}F -FDG PET template image (9) using a 12-parameter affine transformation followed by a non-linear deformation as in SPM normalization. Spatial

normalization included linear and non-linear deformations and it was carried out with Elastix (14). Second, spatially normalized PET studies were intensity normalized in order to remove global intensity differences in cerebral metabolism between subjects (15). Intensity normalization was performed following a method that fits a parabola around the maximum value of the quotient distribution between images to overcome the bias in the normalization factor that can occur when the factor is calculated as the quotient between the total counts in the patient and the control studies. Third, the PET studies obtained in the previous step were smoothed with a Gaussian filter (full width at half maximum = $8 \times 8 \times 8 \text{ mm}^3$) in order to reduce noise. Finally, a two sample T -Student test was performed in which one group consisted of the preprocessed PET study and the other group included the control studies, both groups after following the three steps described above. As seizures occur in the gray matter, a mask on which non-zero values were located only in the gray matter regions of the image was used in this comparison. Then, the parametric T -maps were thresholded with multiple p -values (ranging from 0.05 to 0.0001) and minimum clusters size (ranging from 50 to 200k) combinations by sliding two scrollbars, as this new application rapidly processes different threshold combinations in the same workflow session (Figure 1). Segmentation parameters can be rapidly switched simply by sliding any of the two scrollbars or using the up/down arrowheads representing p and k values. PET-analysis facilitates a more dynamic segmentation of images by allowing observers to modulate thresholds in real time, being more restrictive or liberal depending on the results of previous chosen thresholds.

Image Interpretation

Two experienced nuclear medicine physicians, who had no knowledge of the patients' clinical data, independently evaluated the PET studies and provided a presurgical EZ (hemispheric and sublobar location) for each set of PET imaging modalities (visual interpretation, SPM, and PET-analysis) obtained per patient. Processed PET images were coregistered with MRI following the same transformation and an automatic anatomic labeling template was used to determine the location of hypometabolic areas, represented as clusters (16). PET studies in which a hypometabolic area within the cerebral cortex was observed by visual interpretation or a cluster after SPM and PET-analysis processing were labeled as "positive studies." When a unique cluster appeared after the analysis with SPM and PET-analysis, this area was defined as the presurgical EZ. When more than one cluster appeared after image processing, the definition of the presurgical EZ was based on both the statistical significance and the cluster size; the biggest cluster and with the highest statistical significance was considered as the presurgical EZ. Areas of decreased metabolism located outside the cerebral cortex or at the interhemispheric region were excluded. Any discrepancy in observer assessment was resolved by consensus. The presurgical EZ with side and sublobar concordance with the post-surgically confirmed EZ were considered as "correctly localizing studies." The observers also recorded for each patient evaluation the number of clusters which were present in SPM and PET-analysis



and the level of confidence with which the presurgical EZ for each study (high, medium or low confidence) was assigned.

MRI studies were visually interpreted by a senior neuroradiologist specialized in epilepsy.

Analysis and Statistics

The proportion of positive and correctly localizing studies by visual assessment and after SPM and PET-analysis processing was compared with the McNemar's test. The proportion of positive and correctly localizing studies by MRI were also calculated. The concordance between the presurgical EZ according to the different techniques and the post-surgical EZ was evaluated using the kappa index (κ) and its 95% confidence interval (CI95%). This concordance was considered as slight with $\kappa > 0$ and ≤ 0.20 , fair with $\kappa > 0.21$ and $\kappa \leq 0.40$, moderate with $\kappa > 0.41$ and $\kappa \leq 0.60$, substantial with $\kappa > 0.61$ and $\kappa \leq 0.80$, and excellent with $\kappa > 0.81$. The mean value of the clusters obtained with SPM and PET-analysis was assessed. The proportion of correctly localizing PET studies was compared with the number of clusters and the level of confidence using the χ^2 test. The number of clusters and the level of confidence were compared with the analysis of variance (ANOVA). Differences were considered to be significant with a $p < 0.05$. Statistical analysis was performed with MedCalc Statistical Software version 16.2.1.

RESULTS

Positive and Localizing Studies

Table 1 shows PET and MRI findings, histopathology and surgical outcome of each of the 30 patients included. **Table 2**

shows the number and percentage of positive, negative, correctly localizing, and non-localizing PET studies obtained after visual assessment, SPM, PET-analysis, and MRI. Hypometabolic areas were detected by visual assessment in 28/30 (93.3%) of PET studies, and the presurgical EZ was correctly localized in 21/30 (70.0%) of patients. PET-analysis achieved comparable results with 30/30 (100.0%) of positive and 20/30 (66.7%) correctly localizing studies. The SPM threshold $p < 0.001/k = 100$ obtained inferior results with 18/30 (60.0%) of positive and 11/30 (36.7%) correctly localizing studies. Statistically significant differences were found between this SPM threshold and the results achieved by visual assessment ($p = 0.0309$) and PET-analysis ($p = 0.0117$). The SPM threshold $p < 0.05/k = 50$ with family-wise error correction was too restrictive and only one study was positive, albeit non-localizing, after analysis (**Table 1**, patient 15). The 16/30 (53.3%) MRI were correctly localizing studies.

Four patients (13.3%) with negative or incorrectly localizing PET by visual assessment and non-lesional by MRI had correctly localizing PET studies with post-processing techniques (**Table 1**, patients 19, 22, 27, and 30), one of them only with PET-analysis (patient 19). On the other hand, two patients (6.7%) who had correctly localizing PET by visual interpretation and MRI (**Table 1**, patients 11 and 13) were negative in SPM-analysis and had incorrectly localizing studies with PET-analysis. Among three patients (10.0%) in whom no SPM threshold combination, PET-analysis, or MRI showed any remarkable finding (**Table 1**, patients 17, 20, and 29), two were positive, although non-localizing, by visual assessment (patients 17 and 20)

TABLE 1 | PET and MRI findings, histopathology and surgical outcome.

No.	PEZ	Visual	SPM1	SPM2	PET-a	MRI	Hp.	Engel
1	R/MT	R/LT	Neg	R/LT	R/MT	R/MTS	MTS	I
2	L/MT	L/MT	Neg	L/LT	L/MT	L/MTS	MTS	I
3	L/MT	L/MT	Neg	L/MT	L/MT	L/MTS	MTS	I
4	L/MT	L/MT	Neg	L/LT	L/MT	L/MTS	MTS	I
5	L/MLT	L/LT	Neg	Neg	L/MT	L/MTS	FCDI+MTS	I
6	L/MT	L/MT	Neg	L/MT	L/MT	L/MTS	FCDIIA	I
7	R/MT	R/MT	Neg	Neg	R/MT	R/MTS	MTS	I
8	R/MT	R/LT	Neg	R/MT	R/MT	R/MTS	MTS	I
9	L/MT	L/MT	Neg	Neg	L/MT	L/MTS	MTS	I
10	R/MT	R/MT	Neg	R/MT	R/MT	R/MTS	MTS	II
11	L/MT	L/MT	Neg	Neg	L/LT	L/MTS	Gliosis	I
12	R/MT	R/MT	Neg	R/MT	R/MT	R/MTS	MTS	I
13	L/LT	L/LT	Neg	Neg	R/I	L/LT DNET	Xanthoastr.	II
14	L/LT	L/LT	Neg	L/LT	L/LT	L/LT Gliosis	Gliosis	I
15	R/P	R/P	R/O	R/O	R/P	R/P FCD	FCDI	I
16	L/O	L/O	Neg	Neg	L/O	L/O Gliosis	Gliosis	I
17	R/MT	R/LT	Neg	R/LT	R/LT	Non-L	MTS	I
18	R/MLT	R/MT	Neg	Neg	R/MT	Non-L	FCDIIA+MTS	I
19	L/MLT	R/MT	Neg	Neg	L/MT	Non-L	FCDIIA+MTS	I
20	R/MT	R/LT	Neg	R/LT	L/LT	Non-L	MTS	II
21	R/MT	R/MT	Neg	Neg	L/MT	Non-L	Gliosis	I
22	R/MT	R/LT	Neg	R/MT	R/MT	Non-L	MTS	I
23	R/MT	R/MT	Neg	Neg	R/MT	Non-L	MTS	II
24	L/F	L/F	Neg	L/F	L/F	Non-L	FCDIIA	I
25	R/LT	R/LT	Neg	Neg	L/F	Non-L	FCDI	I
26	R/MLT	R/LT	Neg	R/LT	L/LT	Non-L	Gliosis	I
27	L/MT	L/LT	Neg	L/MT	L/MT	Non-L	MTS	I
28	R/MLT	R/MT	Neg	Neg	L/LT	Non-L	FCDIIA+MTS	II
29	R/LT	Neg	Neg	L/P	L/LT	Non-L	Gliosis	I
30	R/LT	Neg	Neg	R/LT	R/LT	Non-L	Gliosis	I

No., Patient number; PEZ, Post-surgically confirmed epileptogenic zone; Visual, PET visual assessment; SPM1, corrected $p < 0.05$ and $k = 50$; SPM2, uncorrected $p < 0.001$ and $k = 100$; PET-a, PET-analysis; Hp., Histopathology; F, Female; M, Male; R, Right; L, Left; MT, Mesial temporal; LT, Temporal; MLT, Mesial and lateral temporal; P, Parietal; O, Occipital; F, Frontal; I, Insula; Neg, Negative; Non-L, Non-lesional MRI (unspecific and negative studies); MTS, Mesial temporal sclerosis; DNET, dysembryoplastic neuroepithelial tumor; FCD, Focal cortical dysplasia; Xanthoastr., Pleomorphic xanthoastrocytoma.

and the other patient also had a visually negative PET study (patient 29).

Concordance With Post-surgical EZ

Table 3 shows the concordance between visual assessment, SPM and PET-analysis in comparison to the post-surgical EZ. The concordance was substantial for PET-analysis ($\kappa = 0.643$, CI 95% 0.439, 0.847) and visual interpretation ($\kappa = 0.622$, CI 95% 0.367, 0.877), while being fair for the SPM threshold $p < 0.001/k = 100$ ($\kappa = 0.242$, CI 95% 0.028, 0.455) and moderate for MRI ($\kappa = 0.520$, CI 95% 0.268, 0.772).

Number of Clusters and Level of Confidence

The only study which was positive with the SPM threshold $p < 0.05/k = 50$ had one cluster, and the observers assigned the presurgical EZ with a high level of confidence. A mean of 2.6 clusters (SD 2.4 clusters) was observed with the SPM threshold $p < 0.001/k = 100$. The level of observer confidence for assigning the presurgical EZ with this SPM threshold combination was

high in 10/30 (33.3%) studies, medium in 6/30 (20%), and low in 2/30 (6.7%) studies. Statistically significant differences were found between the proportion of correctly localizing studies vs. the number of clusters found in the analysis ($p = 0.041$) and the observer level of confidence ($p = 0.024$) with this SPM threshold $p < 0.001/k = 100$.

A mean of 3.2 clusters was observed with PET-analysis (SD 1.3 clusters). The level of confidence with which the observers assigned the presurgical EZ with PET-analysis was high in 13/30 (43.3%) studies, medium in 13/30 (43.3%), and low in 4/30 (13.4%) studies. There were statistically significant differences between the number of clusters and the proportion of correctly localizing studies ($p = 0.043$) and observer level of confidence ($p = 0.038$) in PET-analysis.

DISCUSSION

Assessment of medically refractory epilepsy is challenging and objective tools are needed to complement the interpretation of neuroimaging studies on visual assessment. The results

TABLE 2 | Number and percentage of positive, negative, correctly localizing, and non-localizing PET studies by visual assessment, SPM and PET-analysis and MRI.

	Positive (%)	Negative (%)	Localizing (%)	Non-localizing (%)
Visual	28/30 (93.3)	2/30 (6.7)	21/30 (70.0)	7/30 (23.3)
SPM1	1/30 (3.3)	29/30 (96.7)	0/30 (0.0)	30/30 (100.0)
SPM2	18/30 (60.0)	12/30 (40.0)	11/30 (36.7)	7/30 (23.3)
PET-analysis	30/30 (100.0)	0/30 (0.0)	20/30 (66.7)	10/30 (33.3)
MRI	16/30 (53.3)	14/30 (46.7)*	16/30 (53.3)	0/30 (0.0)

*Non-lesional MRI studies are shown in this square (unspecific and negative studies). Visual, PET visual assessment; SPM1, corrected $p < 0.05$ and $k = 50$; SPM2, uncorrected $p < 0.001$ and $k = 100$.

TABLE 3 | Concordance between visual assessment, SPM, and PET-analysis compared to the post-surgical EZ.

	Kappa index	CI _{95%}
Visual	0.622	0.367,0.877
SPM ^a	0.242	0.028,0.455
PET-analysis	0.643	0.439,0.847
MRI	0.520	0.268,0.772

^aSPM thresholded at uncorrected $p < 0.001$ and $k = 100$. Visual, PET visual assessment.

of the present study have validated PET-analysis as a new software to objectively localize the post-surgically confirmed EZ, in a series of 30 operated patients who underwent an ¹⁸F-FDG PET study in the presurgical evaluation of drug-resistant epilepsy. PET-analysis was correctly localizing in two thirds of studies with substantial concordance with the post-surgical EZ, being comparable to the results achieved by visual assessment and significantly higher than the rate of correctly localizing results obtained with SPM, which showed fair concordance with the post-surgical EZ.

The concept of this new software PET-analysis arose from the need for an application which could rapidly process different threshold combinations in the same workflow session, simply by sliding two scrollbars representing a wide spectrum of values in terms of statistical significance and cluster sizes. PET-analysis facilitates a more dynamic segmentation of images by allowing observers to modulate uncorrected thresholds in real time, being more restrictive or liberal depending on the results of previous chosen thresholds. Moreover, PET-analysis is a SPM-independent application based on open-source software programs with a more intuitive graphical user interface for physicians not familiar with programming language.

The overall utility of SPM in PET studies of epilepsy is controversial; while some studies have shown that SPM has a tendency to improve visual assessment (17–20), other articles have reported similar (21–23) or even worse results (4, 24). In our study, visual assessment was superior to SPM with 70.0% (21/30) vs. 36.7% (11/30) of correctly localizing studies,

respectively. However, these results may be attributable to the fact that only two thresholds were used in SPM, one of which was too restrictive, and the performance of SPM is dependent on the thresholds chosen for its analysis. Earlier publications in the literature, in both pediatric and adult patients, used fixed sizes of contiguous voxels for different p -values (6, 18–20) or exclusively one threshold combination (4, 21–23), which might not be suitable for all imaging studies. In the present study in which a new software was validated, we decided to apply the most common SPM thresholds used in the literature, which are a corrected p -value of $p < 0.05$, an uncorrected p -value of $p < 0.001$ and cluster sizes of 50–100 voxels, respectively (6, 17–20, 24, 25). However, as reported in our previous article (9), the greatest sensitivity and specificity for larger spatial extent of voxels tends to be achieved more significant p -values because multiple clusters might appear with less significant p -values. Inversely, for stricter p -values, smaller cluster sizes should be chosen since otherwise the hypometabolic regions would not likely survive the statistical analysis. According to our previous study, the best thresholds for SPM were an uncorrected p -value of $p < 0.001$ with $k = 100$ and an uncorrected p -value of $p < 0.005$ with $k = 200$. It would seem that the best approach in epilepsy would be to use uncorrected thresholds as the lesions in this disorder are usually small-sized areas of decreased metabolism which do not survive the statistical analysis when using corrected thresholds. Another remarkable point that should be mentioned is that some previous studies only included pediatric patients (19, 24, 25) and other articles are more heterogeneous and included mostly adult patients but also few children (6, 17, 18, 20). Although these articles used similar or even the same thresholds for SPM analysis, as ¹⁸F-FDG brain metabolism in children may differ from adults, it should be analyzed in further studies if different thresholds should be used depending on the age of the patient.

The performance of PET-analysis in this validation study was superior to that of SPM (Figure 2), with 66.7% (20/30) vs. 36.7% (11/30) of correctly localizing studies and substantial to fair concordance with post-surgical EZ, respectively. These better results could be ascribed to optimized thresholding in real time and spatial normalization. On the other hand, PET-analysis results were similar to visual assessment, although PET-analysis obtained a slightly superior concordance with the post-surgical EZ ($\kappa = 0.643$ vs. $\kappa = 0.622$, respectively). In accordance with the results of Zhu et al. (25), we believe that objective post-processing applications are complementary to visual assessment. These authors reported that visual assessment combined with SPM analysis detected more patients with abnormal glucose metabolism in PET studies compared to visual assessment alone. In our study, four patients (13.3%) who had negative or incorrectly localizing PET by visual assessment and non-lesional MRI (Table 1, patients 19, 22, 27, and 30) had correctly localizing PET studies with post-processing techniques, one of which (patient 19) was only obtained with PET-analysis. However, on the other hand, two patients (6.7%) who had correctly localizing PET by visual interpretation and MRI (Table 1, patients 9, 11, and 13) had incorrectly localizing studies with PET-analysis.

It is also noteworthy that despite SPM interpretation being considered user-independent, various significant hypometabolic

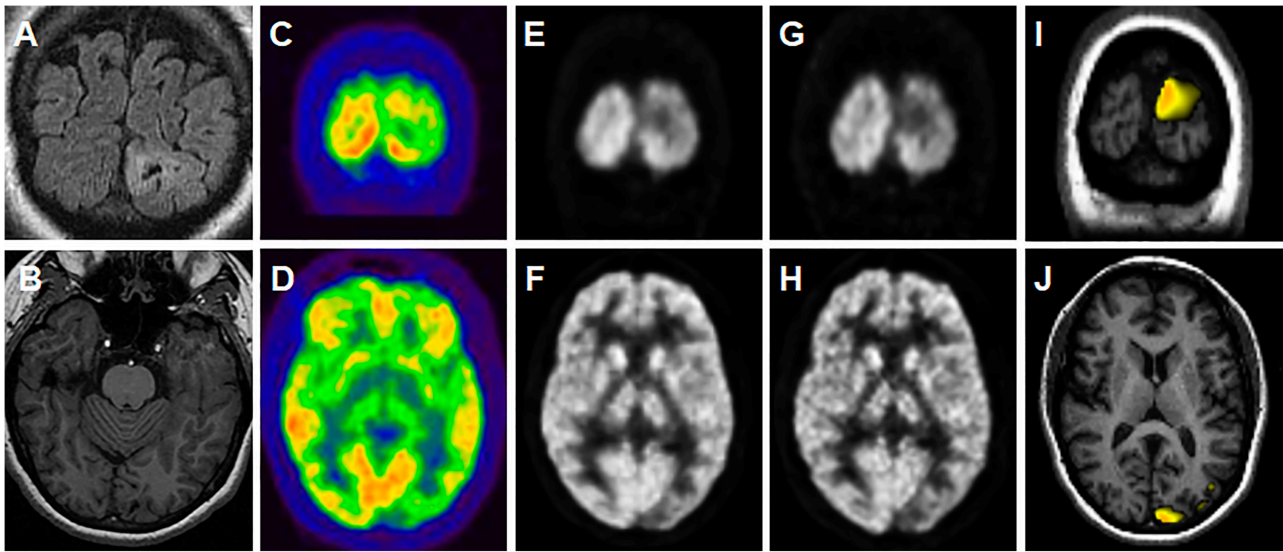


FIGURE 2 | A representative case of the utility of PET-analysis. Patient with a 34-year history of medically refractory epilepsy with weekly seizures (Table 2, patient 16). Video-EEG showed epileptiform activity in the left occipital region. MRI depicted a focal lesion in the left occipital lobe (A,B) which was suggestive of a small area of residual encephalomalacia or secondly, cortical dysplasia with subcortical extension (MRI sequences from up to down: coronal FLAIR and axial contrast-enhanced T1-weighted). On suspicion of dysplasia, a PET study was requested to plan the extent of surgical resection, and a left occipital hypometabolism was seen on visual assessment (C,D). No hypometabolic areas were present at any threshold in SPM analysis, although a left occipital hypometabolism was seen in the SPM-normalized images (E,F), which was more evident in the PET-analysis-normalized images (G,H). A left occipital hypometabolic area appeared on PET-analysis (thresholds shown: $p = 0.008$ and $k = 200$), corresponding with the occipital lesion on corregistered images with T1-weighted MRI (I,J). The lesion was surgically resected and the pathology study diagnosed a chronic hemorrhagic necrosis foci with gliosis. Fifty-nine months years after surgery the patient is completely seizure-free (Engel I).

areas may appear after analysis, especially when liberal thresholds are used, which may diminish observer confidence to determine the presurgical EZ. PET-analysis thresholds can be dynamically modulated in real time so that observers can apply more restrictive thresholds in order to decrease the number of clusters and, thus, increase their confidence when assigning the presurgical EZ among other hypometabolic areas. In other words, by decreasing the number of clusters the error range also reduces and, hence, the reliability of the test increases. Indeed, we found that the numbers of clusters in the PET-analysis correlated with the level of confidence and the rate of correctly localizing studies. Although the mean number of clusters obtained with PET-analysis was slightly higher than that of SPM (3.2 vs. 2.6 cluster per study), there was an increase in observer confidence with PET-analysis, with a high and medium level of confidence in 13/30 (43.3%) and 13/30 (43.3%) studies, respectively, vs. 10/30 (33.3%) and 6/30 (20%) with SPM. This higher level of confidence with PET-analysis could be explained by observers being able to modulate segmentation parameters depending on the hypometabolic areas seen with previously used thresholds, and thereafter choosing more restrictive or liberal p -values and cluster sizes. According to the results of this study and also to our clinical experience, the best approach in epilepsy is to use multiple uncorrected thresholds as some lesions are small-sized areas of decreased metabolism which are eliminated when using corrected thresholds. SPM is a generic program designed for the analysis of brain imaging data and PET-analysis was created to specifically process

PET images from epileptic patients. It is also important to mention that the statistical test, which is a T -Student test comparison, is only performed once per patient and thus the use of a correction for multiple tests is not applicable in this situation.

This study had some limitations, the first being a selection bias inherent to the retrospective study design in a very selected group of patients. We needed cases with a confirmed lesion culprit of epilepsy and for this reason we could only include operated patients who were seizure free during a long follow-up, as only under these circumstances the EZ can be defined. Another limitation implicit in a parametric analysis is that it is very possible that ^{18}F -FDG brain uptake of an individual patient may differ from the control group in a number of brain areas, related to the EZ or not. To validate this new application, most of the PET studies included had evident presurgical EZ on visual assessment to confirm that PET-analysis was able to detect these unambiguous hypometabolisms. It remains to be determined if PET-analysis is capable of prospectively detecting more subtle hypometabolisms that could be hidden to the naked eye in a non-surgically intervened group of patients, who are more representative of the clinical heterogeneity found in routine practice. Objective tools like PET-analysis could help the neurologist and the neurosurgeon in identifying the EZ but have to be considered together with other imaging modalities and additional patient data such as the semiology of the epileptic seizures and video-EEG, all of which should be performed as

part of the regular preoperative work-up and evaluated in a multidisciplinary committee.

In conclusion, PET-analysis is a robust in-house application for EZ localization in PET studies of patients with medically refractory epilepsy. This new software showed a better performance than SPM with the fixed standard parameters, as it can easily and rapidly process different thresholds of image segmentation which can be switched in real time. It also has an intuitive graphical user interface making it user-friendly for physicians. Although this software has to be tested in a bigger and non-selected group of patients, the results of the present proof-of-concept study validate the use of PET-analysis as an objective complementary tool to visual assessment for EZ localization.

ETHICS STATEMENT

This study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki. The protocol was approved by the Ethics Committee of the Hospital Clinic of Barcelona and the need for written informed consent was waived. STARD guidelines were followed for reporting.

REFERENCES

- Feng R, Hu J, Pan L, Shi J, Qiu C, Lang L, et al. Surgical treatment of MRI-negative temporal lobe epilepsy based on PET: a retrospective cohort study. *Stereotact Funct Neurosurg.* (2014) 92:354–9. doi: 10.1159/000365575
- Gok B, Jallo G, Hayeri R, Wahl R, Aygun N. The evaluation of FDG-PET imaging for epileptogenic focus localization in patients with MRI positive and MRI negative temporal lobe epilepsy. *Neuroradiology.* (2013) 55:541–50. doi: 10.1007/s00234-012-1121-x
- LoPinto-Khoury C, Sperling MR, Skidmore C, Nei M, Evans J, Sharan A, et al. Surgical outcome in PET-positive, MRI-negative patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* (2012) 53:342–8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03359.x
- Chassoux F, Rodrigo S, Semah F, Beuvon F. FDG-PET improves surgical outcome in negative MRI Taylor-type focal cortical dysplasias. *Neurology.* (2010) 75:2168–75. doi: 10.1212/WNL.0b013e31820203a9
- Chandra PS, Vaghania G, Bal CS, Tripathi M, Kuruwale N, Arora A, et al. Role of concordance between ictal-subtracted SPECT and PET in predicting long-term outcomes after epilepsy surgery. *Epilepsy Res.* (2014) 108:1782–9. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.09.024
- van't Klooster MA, Huiskamp G, Zijlmans M, Debets RMC, Comans EFI, Bouvard S, et al. Can we increase the yield of FDG-PET in the preoperative work-up for epilepsy surgery? *Epilepsy Res.* (2014) 108:1095–105. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.04.011
- Brodbeck V, Spinelli L, Lascano AM, Wissmeier M, Vargas M-I, Vulliemoz S, et al. Electroencephalographic source imaging: a prospective study of 152 operated epileptic patients. *Brain.* (2011) 134:2887–97. doi: 10.1093/brain/awr243
- Acton PD, Friston, KJ. Statistical parametric mapping in functional neuroimaging: beyond PET and fMRI activation studies. *Eur J Nucl Med.* (1998) 25:663–7.
- Mayoral M, Marti-Fuster B, Carreño M, Carrasco JL, Bargalló N, Donaire A, et al. Seizure-onset zone localization by statistical parametric mapping in visually normal ¹⁸F-FDG PET studies. *Epilepsia.* (2016) 57:1236–44. doi: 10.1111/epi.13427
- Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Clin Chem.* (2003) 49:7–18. doi: 10.1373/49.1.7

AUTHOR CONTRIBUTIONS

MM, AN-B, JP, and XS contributed in the conception and design of the study. MM and AN-B participated as well in acquiring and processing data. MM performed the statistical analysis. MM drafted the manuscript and AN-B and XS were major contributors in writing the manuscript. MM, AN-B, AP, JP, DR, FP, and XS critically revised the manuscript and enhanced its intellectual content. All authors made a substantial contribution to analyzing and interpreting data and revised and approved the final manuscript.

FUNDING

This work was supported by Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca [AGAUR 2014 SGR 279] and by Biomedical Research Networking Center in Bioengineering, Biomaterials and Nanomedicine [CIBER-BBN – MITP2 Intramural Project]. The funding sources had no role in study design, data collection, analysis or interpretation, decision to publish, or preparation of the manuscript.

- Rubí S, Setoain X, Donaire A, Bargalló N, Sanmartí F, Carreño M, et al. Validation of FDG-PET/MRI coregistration in nonlesional refractory childhood epilepsy. *Epilepsia.* (2011) 52:2216–24. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03295.x
- Perissinotti A, Setoain X, Aparicio J, Rubí S, Fuster BM, Donaire A, et al. Clinical role of subtraction ictal SPECT coregistered to MR imaging and ¹⁸F-FDG PET in pediatric epilepsy. *J Nucl Med.* (2014) 55:1099–105. doi: 10.2967/jnumed.113.136432
- Fernández S, Donaire A, Serès E, Setoain X, Bargalló N, Falcón C, et al. PET/MRI and PET/MRI/SISCOM coregistration in the presurgical evaluation of refractory focal epilepsy. *Epilepsy Res.* (2015) 111:1–9. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.12.011
- Klein S, Staring M, Murphy K, Viergever MA, Pluim JPW. elastix: a toolbox for intensity-based medical image registration. *IEEE Trans Med Imaging.* (2010) 29:196–205. doi: 10.1109/TMI.2009.2035616
- 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. doi: 10.1007/s12021-012-9158-x
- Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage.* (2002) 15:273–89. doi: 10.1006/nimg.2001.0978
- Kim YK, Lee DS, Lee SK, Chung CK, Chung J-K, Lee MC. ¹⁸F-FDG PET in localization of frontal lobe epilepsy: comparison of visual and SPM analysis. *J Nucl Med.* (2002) 43:1167–74.
- Plotkin M, Amthauer H, Merschhemke M, Lüdemann L, Hartkop E, Ruf J, et al. Use of statistical parametric mapping of ¹⁸F-FDG-PET in frontal lobe epilepsy. *Nuklearmedizin.* (2003) 42:190–6. doi: 10.1267/NUKL03050190
- Kumar A, Juhász C, Asano E, Sood S, Muzik O, Chugani HT. Objective detection of epileptic foci by ¹⁸F-FDG PET in children undergoing epilepsy surgery. *J Nucl Med.* (2010) 51:1901–7. doi: 10.2967/jnumed.110.075390
- Kim MA, Heo K, Choo MK, Cho JH, Park SC, Lee JD, et al. Relationship between bilateral temporal hypometabolism and EEG findings for mesial temporal lobe epilepsy: analysis of ¹⁸F-FDG PET using SPM. *Seizure.* (2005) 15:56–63. doi: 10.1016/j.seizure.2005.11.007

21. Lee DS, Lee JS, Kang KW, Jang MJ, Lee SK, Chung J, et al. Disparity of perfusion and glucose metabolism of epileptogenic zones in temporal lobe epilepsy demonstrated by SPM / SPAM analysis on ^{15}O water PET, [^{18}F] FDG-PET, and [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]-HMPAO SPECT. *Epilepsia*. (2001) 42:1515–22. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.21801.x
22. Lee JJ, Kang WJ, Lee DS, Lee JS, Hwang H, Kim KJ, et al. Diagnostic performance of ^{18}F -FDG PET and ictal $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO SPET in pediatric temporal lobe epilepsy: quantitative analysis by statistical parametric mapping, statistical probabilistic anatomical map, and subtraction ictal SPET. *Seizure*. (2005) 14:213–20. doi: 10.1016/j.seizure.2005.01.010
23. Wong CH, Bleasel A, Wen L, Eberl S, Byth K, Fulham M, et al. The topography and significance of extratemporal hypometabolism in refractory mesial temporal lobe epilepsy examined by FDG-PET. *Epilepsia*. (2010) 51:1365–73. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02552.x
24. Archambaud F, Boullieret V, Hertz-Pannier L, Chaumet-Riffaud P, Rodrigo S, Dulac O, et al. Optimizing statistical parametric mapping analysis of ^{18}F -FDG PET in children. *EJNMMI Res*. (2013) 3:2. doi: 10.1186/2191-219X-3-2
25. Zhu Y, Wu S, Hou H, Ji J, Zhang K, Chen Q, et al. Glucose metabolic profile by visual assessment combined with SPM analysis in pediatric patients with epilepsy. *J Nucl Med*. (2017) 58:1293–99. doi: 10.2967/jnumed.116.187492

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2019 Mayoral, Niñerola-Baizán, Martí-Fuster, Donaire, Perissinotti, Rumià, Bargalló, Sala-Llonch, Pavia, Ros, Carreño, Pons and Setoain. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Resumen

- Se incluyeron retrospectivamente 30 pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento farmacológico a los que se realizó una PET con ^{18}F -FDG durante el estudio prequirúrgico. Todos los pacientes fueron intervenidos y tenían unos resultados posoperatorios óptimos (Engel I-II).
- Los estudios PET se evaluaron visualmente, con SPM y con PET-analysis, un nuevo programa desarrollado por nuestro equipo que también usa el análisis estadístico basado en vóxel. La ZE prequirúrgica identificada mediante el análisis visual, SPM, PET-analysis y la RM se comparó con la ZE confirmada según los resultados posquirúrgicos y el seguimiento posterior (clasificación de Engel).
 - Para el análisis con SPM, se usaron los siguientes dos dinteles: una p corregida de $p < 0,05$ con un tamaño mínimo de cluster $k=50$ y una p no corregida $p < 0,001$ con un tamaño mínimo de cluster $k=100$.
 - Con PET-analysis se usaron múltiples dinteles basados en combinaciones diferentes de p no corregidas (de 0,05 a 0,0001) y tamaños de cluster (de 10 a 200 vóxeles).
- PET-analysis obtuvo un 66,7% (20/30) de estudios correctamente localizadores de la ZE, comparable con el 70,0% (21/30) obtenido mediante el análisis visual y significativamente superior ($p < 0,012$) al obtenido con el dintel del SPM $p < 0,001/k=100$, que obtuvo 36,7% (11/30). Sólo un estudio fue positivo, aunque no localizador, con el dintel de SPM $p < 0,05/k=50$. En cuanto a la RM, un 53,3% (16/30) de los estudios fueron correctamente localizadores.
- La concordancia de la ZE posquirúrgica fue sustancial con PET-analysis ($\kappa=0,643$, IC95% 0,439-0,847) y la interpretación visual ($\kappa=0,622$, IC95% 0,367-0,877), pero fue débil con SPM ($\kappa=0,242$, IC95% 0,028-0,455) y moderada con la RM ($\kappa=0,520$, IC95% 0,268-0,772).
- De todos los estudios analizados con el dintel del SPM $p < 0,001/k=100$, la media de clusters que se obtuvo fue 2,6 (desviación estándar 2,4 clusters) y el nivel de confianza con el que se asignó la localización de la ZE prequirúrgica fue elevado en un 33,3% (10/30) de los casos. Con este dintel de SPM se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la

proporción de estudios correctamente localizadores versus el número de clusters ($p=0,041$) y el nivel de confianza del observador ($p=0,024$).

- Con PET-analysis se observó un promedio de clusters discretamente superior que con SPM, de 3,2 (desviación estándar 1,3 clusters), pero se obtuvo un nivel de confianza elevado en la asignación de la localización de la ZE prequirúrgica en una proporción superior de casos, un 43,3% (13/30). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el número de clusters versus la proporción de estudios correctamente localizadores ($p=0,043$) y el nivel de confianza del observador al asignar la presunta localización de la ZE con PET-analysis ($p=0,038$).

5 | **D**iscusión

La cirugía de la epilepsia es la única opción potencialmente curativa en el tercio de los pacientes con epilepsia focal farmacorresistente. La evaluación prequirúrgica es compleja y requiere de una valoración exhaustiva individualizada en un comité multidisciplinar, en el que varios especialistas tienen en consideración los resultados de diferentes tests diagnósticos. Los resultados aparentemente subóptimos de la epilepsia no lesional o con resultados discordantes entre las pruebas diagnósticas de primera línea suelen desestimar el tratamiento quirúrgico. En esta situación clínica, las pruebas de Medicina Nuclear como la PET han demostrado ser útiles como exploraciones complementarias⁶⁶⁻⁶⁹. No obstante, la sensibilidad de la PET para la detección de la ZE al análisis visual es moderada^{35,80,81}, por lo que el uso de técnicas diagnósticas de postprocesado es de gran utilidad para la valoración de estos estudios de forma objetiva y mejorar el rendimiento diagnóstico de la PET, especialmente en los estudios negativos a la evaluación visual. Esta tesis pretende optimizar la interpretación visual de la PET mediante el uso de técnicas de postprocesado con programas informáticos específicos.

En el primer artículo se describe la utilidad del programa SPM con cuatro dinteles de segmentación para optimizar la valoración de los estudios PET con ¹⁸F-FDG interpretados como normales o dudosos al análisis visual. Se utilizan cuatro dinteles diferentes que tienen un valor de p progresivamente mayor (o menos restrictivo) y un valor de k progresivamente más grande (o más restrictivo). Se incluyen pacientes operados con muy buenos resultados postquirúrgicos, así como pacientes no operados.

En el segundo artículo se desarrolla y valida un nuevo programa informático para la localización de la ZE en estudios PET con ¹⁸F-FDG. Este programa está basado en SPM, pero se incluyen una serie de modificaciones metodológicas para su optimización en el campo específico de la epilepsia. Los pacientes utilizados para la validación del programa son casos muy seleccionados; todos ellos han sido operados y tienen muy buenos resultados postquirúrgicos.

Optimización de SPM para la valoración de estudios PET normales al análisis visual

En nuestro estudio demostramos la utilidad de SPM con dinteles optimizados en una serie de 55 pacientes a los que se les realizó un estudio PET con ^{18}F -FDG que se interpretó como normal al análisis visual. La mayor proporción de estudios positivos (con áreas hipometabólicas) y con correcta localización de la ZE (estudios correctamente localizadores) se obtuvo cuando se usaron los dinteles con un valor de p corregido menos restrictivo y un mayor tamaño de cluster (C3 y C4). La presunta ZE identificada mediante el análisis con SPM obtuvo una concordancia entre moderada y sustancial con la ZE postquirúrgica, especialmente en el grupo de pacientes operados.

Hasta donde llega nuestro conocimiento, nuestro trabajo ha sido el primero en estudiar la utilidad de SPM en estudios PET negativos al análisis visual. En artículos previos en los que se estudia la utilidad de SPM, o bien no se incluyó ningún estudio PET negativo al análisis visual^{87,88}, o no se especificó la proporción de estudios que eran negativos^{33,34,83,91,93}, o se incluyeron muy pocos casos^{71,86,89,90,92}. Algunos de estos artículos en los que se reporta algún caso de PET negativo al análisis visual son el estudio de Archambaud et al.⁹², en el que se observó que 3 de 6 estudios negativos al análisis visual resultaron positivos tras el análisis con SPM, y el estudio de Kim et al.⁸⁶, en el que se reportó que 4 de 9 estudios negativos fueron correctamente localizadores con SPM. No obstante, en el estudio de Wong et al.⁸⁹ no se observó ninguna diferencia, ya que los 4 estudios que eran negativos al análisis visual también lo fueron tras el análisis con SPM.

La utilidad global de SPM en la PET para la epilepsia es controvertida, independientemente de la existencia de hallazgos relevantes al análisis visual. Mientras que algunos estudios han mostrado que SPM podría mejorar la interpretación visual^{86-88,93}, otros estudios han reportado resultados similares⁸⁹⁻⁹¹ o incluso ligeramente inferiores^{71,92}. Estos hallazgos podrían explicarse por los estudios PET incluidos en los diferentes trabajos publicados, ya que SPM podría no ofrecer una mejoría si ya se visualizan áreas hipometabólicas evidentes al análisis visual. Además, el rendimiento diagnóstico de SPM depende de los dinteles que se usan para el análisis^{87,92}. Los dinteles estadísticos que se han usado con mayor frecuencia en los artículos previos de la literatura son un valor de $p < 0,05$ (corregido) y $p < 0,001$ (no corregido) y un valor de k que oscila entre 20 y 100 vóxeles^{80,86-88,92,93}. No obstante, en el caso particular de los estudios PET negativos al análisis visual en los que pueden existir hipometabolismos muy sutiles, puede ser que ningún cluster sobreviva al análisis estadístico con SPM cuando se usan unos valores de p tan restrictivos, como observamos en nuestro trabajo. Para encontrar la

mejor combinación de dinteles para realizar el análisis con SPM, los mapas paramétricos deberían segmentarse con diferentes valores de p y k ⁹². Esta fue la aproximación que usamos en nuestro trabajo. Con las diferentes combinaciones de dinteles utilizadas, desde el dintel más restrictivo (C1) hasta el dintel más permisivo (C4) en cuanto al valor de p y con unos tamaños de cluster progresivamente más restrictivos, observamos un incremento progresivo de la proporción de estudios positivos y correctamente localizadores de la ZE tras el análisis con SPM, manteniendo aproximadamente un número similar de estudios falsamente localizadores. Sin embargo, los artículos previos publicados han usado de forma rutinaria tamaños fijos de cluster para diferentes valores de p ^{80,87,88,93} o exclusivamente una única combinación de dinteles^{71,90-92}. Archambaud et al.⁹² y Kumar et al.⁸⁷ estudiaron la influencia del uso de varios valores de p y k . Según ambos estudios, y de acuerdo también con nuestros resultados, para un mayor tamaño de cluster (o más restrictivo) se obtiene una mayor proporción de detección de la ZE cuando se usan valores de p superiores (o más permisivos). Por el contrario, para p más pequeñas (o más restrictivas) deberían usarse tamaños de cluster menores (o más permisivos), porque si no, ningún área hipometabólica aparecería tras el análisis. Esta aproximación podría permitir la detección de pequeñas áreas con una disminución del metabolismo muy significativo o extensas áreas hipometabólicas aunque discretamente significativas, que a menudo pasan desapercibidas al análisis visual. Otro punto importante por destacar es que en algunos estudios previos únicamente se incluyeron pacientes pediátricos^{87,92,94}, mientras que en otros trabajos la muestra de pacientes fue más heterogénea ya que se incluyeron mayoritariamente adultos pero también niños^{80,86,88,93}. Aunque en estos artículos se usaron unos dinteles de segmentación iguales o similares en el análisis con SPM, como la distribución de la ¹⁸F-FDG varía en el cerebro del adulto respecto a la del niño⁹⁵, debería estudiarse de forma dirigida en futuros trabajos si se tendrían que usar dinteles diferentes en función de la edad.

Sin embargo, a pesar de que la interpretación de SPM se considera objetiva, pueden aparecer varias áreas hipometabólicas tras el análisis, especialmente cuando se usan dinteles más permisivos y, por lo tanto, se debe establecer un criterio para definir la presunta localización de la ZE. En la mayoría de los artículos se definió la ZE prequirúrgica como el área más significativamente hipometabólica (Tmax)⁸⁶. No obstante, creemos que la definición de la ZE basada en el valor de un único vóxel podría llevar a una localización errónea de la misma, ya que este valor podría verse alterado por la existencia de ruido estadístico o a un error en el preprocesado de las imágenes previamente a realizar la comparación con el grupo control. Nosotros propusimos que, para determinar la presunta localización de la ZE entre las varias áreas hipometabólicas que aparecen tras el análisis con SPM, se considerase el valor medio del

valor de T (Tmean) además del tamaño del cluster. También decidimos excluir aquellas áreas hipometabólicas localizadas en la región interhemisférica debido a la elevada variabilidad interindividual en esta localización. No obstante, sabemos que con este abordaje se podrían excluir algunas áreas hipometabólicas que realmente fuesen la ZE, tal como observó Kumar et al. en su estudio en el que SPM fue particularmente útil para detectar la ZE en la región paramedial⁸⁷. Actualmente todavía se debe establecer el mejor criterio para determinar la localización de la ZE prequirúrgica. A pesar de esto, en nuestro estudio obtuvimos una concordancia entre moderada y sustancial entre la ZE identificada mediante SPM y la ZE real o posquirúrgica. Estos buenos resultados podrían atribuirse también en parte al uso de una máscara de sustancia gris o explícita en el análisis con SPM, mediante la cual se excluyen los hipometabolismos localizados en la sustancia blanca. Con el uso de esta máscara disminuye la probabilidad de que sobrevivan vóxeles localizados en regiones no corticales, en comparación a cuando se usa una máscara implícita, que es la que usa SPM por defecto. Además, a pesar de que observamos un aumento de las áreas hipometabólicas multilobares con el uso de dinteles más permisivos en cuanto al valor de p, tuvimos una proporción similar de estudios correctamente localizadores de la ZE con los dinteles C3 y C4. Estos hallazgos también muestran la utilidad de nuestro criterio para la definición de la ZE prequirúrgica. No obstante, es conocido que en los estudios PET pueden observarse áreas hipometabólicas remotas a la ZE, y que estas regiones podrían corresponderse con áreas de déficit funcional de la red epileptógena⁹⁶. Por lo tanto, aunque estas áreas hipometabólicas multilobares visualizadas en SPM no son realmente la ZE, no deberían considerarse falsos positivos reales.

Contrariamente a los artículos previos publicados⁹², encontramos una proporción similar de estudios positivos y correctamente localizadores con el dintel C4 para aquellos casos en los que la ZE se localizaba en el lóbulo frontal en comparación con el lóbulo temporal. Estos hallazgos también son discordantes con los estudios previos, en los que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el análisis visual y SPM para la epilepsia frontal^{86,93}. La diferencia en la detección de la ZE en función del lóbulo en el que se localiza podría explicarse por la frecuencia de cada tipo de epilepsia; la mayor prevalencia de la ELT podría condicionar de forma inconsciente el análisis visual, de forma que se podría tener mayor tendencia a inspeccionar de forma más exhaustiva la existencia de áreas hipometabólicas en los lóbulos temporales. Por otro lado, la comparación entre ambos hemisferios frontales es más dificultosa, por lo que podría ser más probable la omisión de pequeñas áreas hipometabólicas. Estos factores podrían explicar la proporción similar de estudios PET negativos al análisis visual con ELT incluidos en nuestro estudio respecto al número de epilepsias frontales, de menor prevalencia.

También es destacable que 20 de los 55 pacientes con PET negativo tuvieron una RM lesional. La mayoría de estas lesiones eran DCF de pequeño tamaño o EMT muy sutiles, las cuales son muy difíciles de visualizar en los estudios PET incluso por médicos nucleares expertos. Posteriormente al análisis con SPM, todas estas lesiones fueron visualizadas de forma retrospectiva en un segundo análisis visual. Algunas de estas lesiones podrían haber sido identificadas también mediante el corregistro PET/RM, como se ha descrito en estudios previos^{70,71,97}. No obstante, el propósito de nuestro trabajo fue evaluar la utilidad de la PET por sí sola mediante el análisis con SPM para localizar la ZE. En el grupo de paciente intervenidos quirúrgicamente, cuatro pacientes con una RM negativa o falsamente localizadora de la ZE tuvieron un estudio PET correctamente localizador con SPM (Tabla 3, pacientes 9, 13, 15 y 19). Por otro lado, el análisis con SPM obtuvo unos resultados no localizadores de la ZE en aproximadamente el mismo número de casos, ya que 3 pacientes operados con RM correctamente localizadora tuvieron un estudio PET no localizador tras el análisis con SPM (Tabla 3, pacientes 5,6 y 20). Por lo tanto, el incremento de sensibilidad con SPM parece que por el contario, también podría conllevar una disminución de la especificidad para la detección de la ZE. Por este motivo, se deben seleccionar muy bien los pacientes a los que se les realiza una PET y únicamente debería solicitarse el estudio cuando la RM no permite localizar la ZE. Nuestros hallazgos refuerzan el papel de SPM como una herramienta complementaria en la evaluación prequirúrgica de la epilepsia en los casos en los que la RM es tanto lesional como no lesional, pero con una PET normal o equívoca al análisis visual. No obstante, son necesarios estudios prospectivos para evaluar la implicación clínica del análisis de los estudios PET con SPM en pacientes con RM negativa o falsamente localizadora.

Nuestro estudio tiene sus limitaciones, que incluyen el diseño retrospectivo y el tamaño de la muestra limitado en los pacientes operados. Esto último podría explicar la ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre la proporción de estudios correctamente localizadores con SPM respecto la RM en este subgrupo de pacientes (únicamente se observaron diferencias entre C1 y la RM). También somos conscientes que la definición de ZE es un concepto teórico que puede no corresponder con la ZE real en los pacientes no operados. No obstante, trabajos previos han reportado que la concordancia entre dos o más modalidades prequirúrgicas se asocia con unos resultados postquirúrgicos libres de crisis^{33,34}. Contrariamente a otros estudios^{71,86,87,92}, los pacientes no operados no se excluyeron de nuestro trabajo, ya que queríamos tener una muestra de pacientes que fuese más representativa de la heterogeneidad presente en la práctica clínica de una unidad de epilepsia, donde también se evalúan pacientes más complejos que no cumplen con los criterios ideales para proceder a ser operados.

En conclusión, el análisis con SPM con dinteles optimizados es útil como herramienta complementaria para mejorar el análisis visual en los estudios PET negativos. Recomendamos la segmentación de los mapas paramétricos con valores de p permisivos y tamaños de cluster restrictivos. No obstante, cada centro debería obtener los dinteles más adecuados para el análisis de sus estudios PET en función de sus protocolos de adquisición y procesado de las imágenes. Con la optimización de los dinteles usados para el análisis con SPM, estudios PET inicialmente considerados como normales o dudosos al análisis visual, podrían positivizarse y localizar correctamente la presunta localización de la ZE y ser así de gran utilidad, junto con la valoración de otras modalidades prequirúrgicas, en la decisión de operar a estos pacientes.

PET-analysis: desarrollo de un nuevo programa para analizar estudios PET

Tras los resultados obtenidos en el primer estudio, en el que se constató la utilidad del uso de varios dinteles para la interpretación objetiva de estudios PET mediante análisis paramétricos, el paso siguiente más lógico era crear un nuevo software que integrase esta aproximación metodológica. En nuestro segundo trabajo desarrollamos PET-analysis, un nuevo programa para localizar de forma objetiva la ZE, y lo validamos en una serie de 30 pacientes operados a los que se les realizó un estudio PET con ^{18}F -FDG para la evaluación prequirúrgica de la epilepsia farmacorresistente. PET-analysis localizó correctamente la ZE en dos tercios de los estudios con una concordancia sustancial con la ZE postquirúrgica. Los resultados obtenidos por PET-analysis fueron comparables a los obtenidos con el análisis visual, y significativamente superiores a los resultados obtenidos mediante el análisis con SPM, los cuales mostraron una concordancia justa con la ZE postquirúrgica.

El concepto de este nuevo programa surgió de la necesidad de disponer de una aplicación que pudiese procesar rápidamente diferentes dinteles en la misma sesión, simplemente al mover dos barras de deslizamiento (*scrollbars*) que representasen un amplio espectro de valores en cuanto a la significación estadística y tamaño de clusters. PET-analysis permite una segmentación dinámica de las imágenes, permitiendo al observador modular los dinteles en tiempo real, siendo más restrictivo o permisivo dependiendo de los resultados obtenidos con los dinteles usados previamente. Además, PET-analysis es una aplicación independiente de SPM, basada en softwares libres como Elastix, con una interfaz de usuario más intuitiva para médicos.

Según los estudios previos de la literatura, la utilidad de SPM en la epilepsia es controvertida, ya que no ha demostrado una clara superioridad respecto al análisis visual para la localización de la ZE^{71,89-92}. En nuestro estudio el análisis visual fue superior a SPM con un 70% (21/30) versus 36,7% (11/30) de estudios correctamente localizadores de la ZE, respectivamente. No obstante, estos resultados podrían atribuirse al hecho de que únicamente usamos dos dinteles con SPM, uno de los cuales es muy restrictivo y, como observamos en el primer artículo, el rendimiento diagnóstico de SPM depende de los dinteles escogidos para realizar el análisis, teniendo en cuenta que las combinaciones de los valores de p y k deben ser inversamente más o menos restrictivas. En el segundo trabajo, para comparar con los resultados de PET-analysis, decidimos usar la metodología empleada en los estudios previos, en los que únicamente se usaron uno o dos dinteles, así como los valores de p y k más usados, que como se ha mencionado anteriormente son un valor de $p < 0,05$ (corregido) y $p < 0,001$ (no corregido) con un

valor de k que oscila entre 20 y 100 vóxeles (con mayor frecuencia 50 y 100 vóxeles)^{80,86–88,92,93}. Por consiguiente, en el segundo artículo usamos los siguientes dos dinteles: una $p < 0,05$ (corregida) con un tamaño mínimo de cluster $k=50$ y una $p < 0,001$ (no corregida) con un tamaño mínimo de cluster $k=100$, siendo esta última combinación de dinteles una de las cuatro que usamos en nuestro primer trabajo y etiquetamos como C3.

En este estudio de validación, PET-analysis demostró ser superior a SPM, obteniendo un 66,7% (20/30) versus 36,7% (11/30) de estudios correctamente localizadores de la ZE, respectivamente. Los mejores resultados obtenidos con PET-analysis podrían atribuirse al uso de dinteles optimizados que pueden variarse en tiempo real. Uno de los dinteles que usamos en el análisis con SPM ($p < 0,05$ corregida con $k=50$) tuvo muy malos resultados, ya que era un dintel muy restrictivo; en el primer trabajo, ya observamos que en el estudio de la epilepsia no deberían usarse p corregidas, porque aumenta la probabilidad de que prácticamente ningún vóxel sobreviva al análisis estadístico. El otro dintel que usamos en el análisis con SPM ($p < 0,001$ no corregida con $k=100$) tuvo unos resultados mejores (36,7% de detección de la ZE), pero aun así inferiores a los obtenidos con PET-analysis; este dintel, etiquetado como C3 en el primer artículo, demostró ser el segundo mejor dintel para la detección de la ZE con un 40% (8/20) de estudios correctamente localizadores en el grupo de pacientes operados. Estos resultados obtenidos con C3 en ambos trabajos muestran que los hallazgos de SPM son similares independientemente de que los estudios PET sean normales, dudosos o claramente patológicos al análisis visual. Por otro lado, otros cambios metodológicos aplicados en el preprocesado de las imágenes de PET-analysis, que podrían explicar los diferentes resultados obtenidos entre nuestro programa y SPM, son el uso del software libre Elastix para la normalización espacial y una máscara de sustancia gris en la comparación con la T de Student, que también aplicamos en nuestro primer trabajo.

Sin embargo, los resultados de PET-analysis fueron similares a los obtenidos mediante el análisis visual, aunque PET-analysis obtuvo una concordancia ligeramente superior con la ZE postquirúrgica ($\kappa=0,643$ versus $\kappa=0,622$, respectivamente). De acuerdo con los resultados de Zhu et al.⁹⁴, consideramos que los métodos de postprocesado deben ser usados como herramienta complementaria al análisis visual. Estos autores reportaron que la interpretación visual combinada con el análisis con SPM detectó más pacientes con un metabolismo de ^{18}F -FDG anormal en sus estudios PET en comparación con el análisis visual de forma exclusiva. En nuestro trabajo, cuatro pacientes que tuvieron estudios PET negativos al análisis visual o incorrectamente localizadores de la ZE y además RM no lesional (Tabla 1, pacientes 19, 22, 27 y 30), tuvieron estudios PET correctamente localizadores con las técnicas de postprocesado, en uno de los cuales (paciente 19) únicamente mediante PET-analysis. No obstante, por otro lado,

dos pacientes que tenían estudios PET correctamente localizadores de la ZE al análisis visual y con la RM (Tabla 1, pacientes 9, 11 y 13), tuvieron estudios incorrectamente localizadores con PET-analysis. Por lo tanto, PET-analysis o SPM no deberían utilizarse de forma exclusiva para la interpretación de los estudios PET, sino como herramienta complementaria objetiva de apoyo. Cabe destacar que, a pesar de que la interpretación de los resultados de SPM se considere independiente al observador, como se ha comentado en el apartado anterior, pueden aparecer varias áreas hipometabólicas tras el análisis, por lo que el médico nuclear que interpreta el estudio debe decidir qué región podría corresponder con la ZE. La elección de la presunta localización de la ZE puede resultar más o menos compleja y, como ya se ha comentado con anterioridad, actualmente todavía no se han establecido unos criterios estándar con este propósito. Este factor, sumado al hecho de que pueden aparecer varias áreas hipometabólicas en diferentes lóbulos, particularmente cuando se usan dinteles más permisivos, podría disminuir la confianza del observador a la hora de asignar la localización de la ZE. Los dinteles de PET-analysis pueden modularse de forma dinámica en tiempo real, de manera que el observador puede aplicar dinteles más restrictivos para disminuir el número de clusters y, por tanto, aumentar la confianza para asignar la presunta localización de la ZE entre otras áreas hipometabólicas presentes (*figura 10*). En otras palabras, disminuyendo el número de clusters el rango de error también disminuye y, por consiguiente, la fiabilidad de la prueba aumenta. De hecho, encontramos que el número de clusters en PET-analysis se asociaba con el nivel de confianza y la proporción de estudios correctamente localizadores. Aunque la media del número de clusters obtenido con PET-analysis era ligeramente superior a la de SPM (3,2 respecto 2,6 clusters por estudio, respectivamente), hubo un aumento de la confianza del observador con PET-analysis, con un nivel elevado y medio de confianza en 13/30 (43,3%) y 13/30 (43,3%) de los estudios, respectivamente, en relación a un 10/30 (33,3%) y 6/30 (20%) con SPM. Este mayor nivel de confianza con PET-analysis podría explicarse por el hecho de que los observadores pueden variar los parámetros de segmentación en función de las áreas hipometabólicas aparecidas con los dinteles escogidos previamente y, en consecuencia, usar unos dinteles más o menos permisivos para el siguiente análisis, todo ello en una misma sesión y únicamente invirtiendo escasos segundos para la segmentación de los diferentes dinteles. Es importante mencionar que el test estadístico, que es una comparación mediante una T de Student, únicamente se realiza una vez por paciente, por lo que no es pertinente aplicar una corrección estadística por comparaciones múltiples por el hecho de usar varios dinteles con PET-analysis. De acuerdo con los resultados de nuestros dos trabajos, y también con nuestra experiencia clínica diaria, el mejor abordaje en la epilepsia sería el uso de múltiples dinteles (con p no corregidas), ya que algunas áreas hipometabólicas pueden ser muy pequeñas o con

leve disminución del metabolismo respecto al resto del córtex cerebral, por lo que puede que no sobrevivan al análisis paramétrico (figura 11). En definitiva, SPM es un programa genérico diseñado para el procesamiento de múltiples patologías con diferentes pruebas de neuroimagen y PET-analysis fue creado específicamente para analizar estudios PET en pacientes con epilepsia.

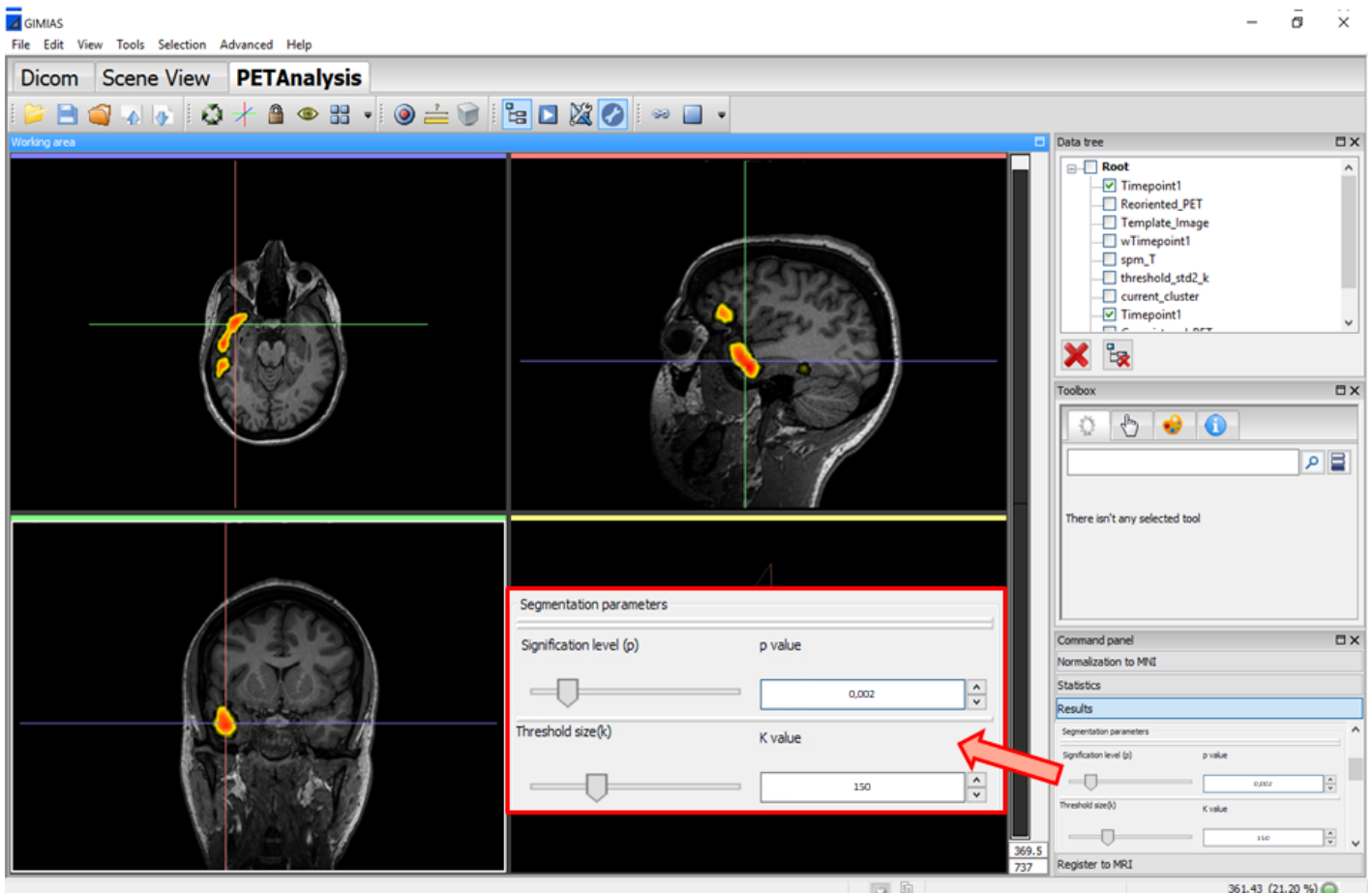


Figura 10. Interfaz gráfica de PET-analysis

El recuadro rojo es una ampliación del panel de comandos usado para modificar los dinteles mediante el deslizamiento de dos barras horizontales (representan p y k).

Este estudio no está exento de algunas limitaciones, siendo la primera un posible sesgo de selección inherente al diseño retrospectivo del estudio en un grupo muy seleccionado de pacientes. Sin embargo, al tratarse de un estudio de validación de un programa, todos los casos incluidos debían tener una lesión epileptógena conocida y por este motivo únicamente se podían incluir pacientes operados libres de crisis epilépticas durante un largo periodo de seguimiento, ya que únicamente bajo estas circunstancias puede definirse la ZE. Otra limitación implícita en un análisis paramétrico es que existe la posibilidad de que la captación y distribución cerebral de ^{18}F -FDG varíe entre individuos y estas diferencias pueden estar relacionadas o no con la ZE y/o la red epileptógena. Para validar este nuevo programa, la

mayoría de los pacientes que se incluyeron tenían áreas hipometabólicas evidentes al análisis visual que se correspondían con la ZE con el objetivo de confirmar que PET-analysis era capaz de detectar estos hipometabolismos inequívocos. Próximos trabajos deberían determinar si PET-analysis es útil también para la detección de la ZE de forma prospectiva en un grupo más heterogéneo de pacientes, incluyendo una mayor muestra de casos con áreas hipometabólicas más sutiles que podrían pasar desapercibidas al análisis visual. El uso de aplicaciones objetivas como PET-analysis podría ayudar al neurólogo y al neurocirujano a identificar la ZE, pero deberían considerarse junto a otras modalidades de imagen y a otras pruebas diagnósticas como los tests neuropsicológicos y el vídeo-EEG, todas ellas realizadas y analizadas en el marco de un comité especializado multidisciplinar.

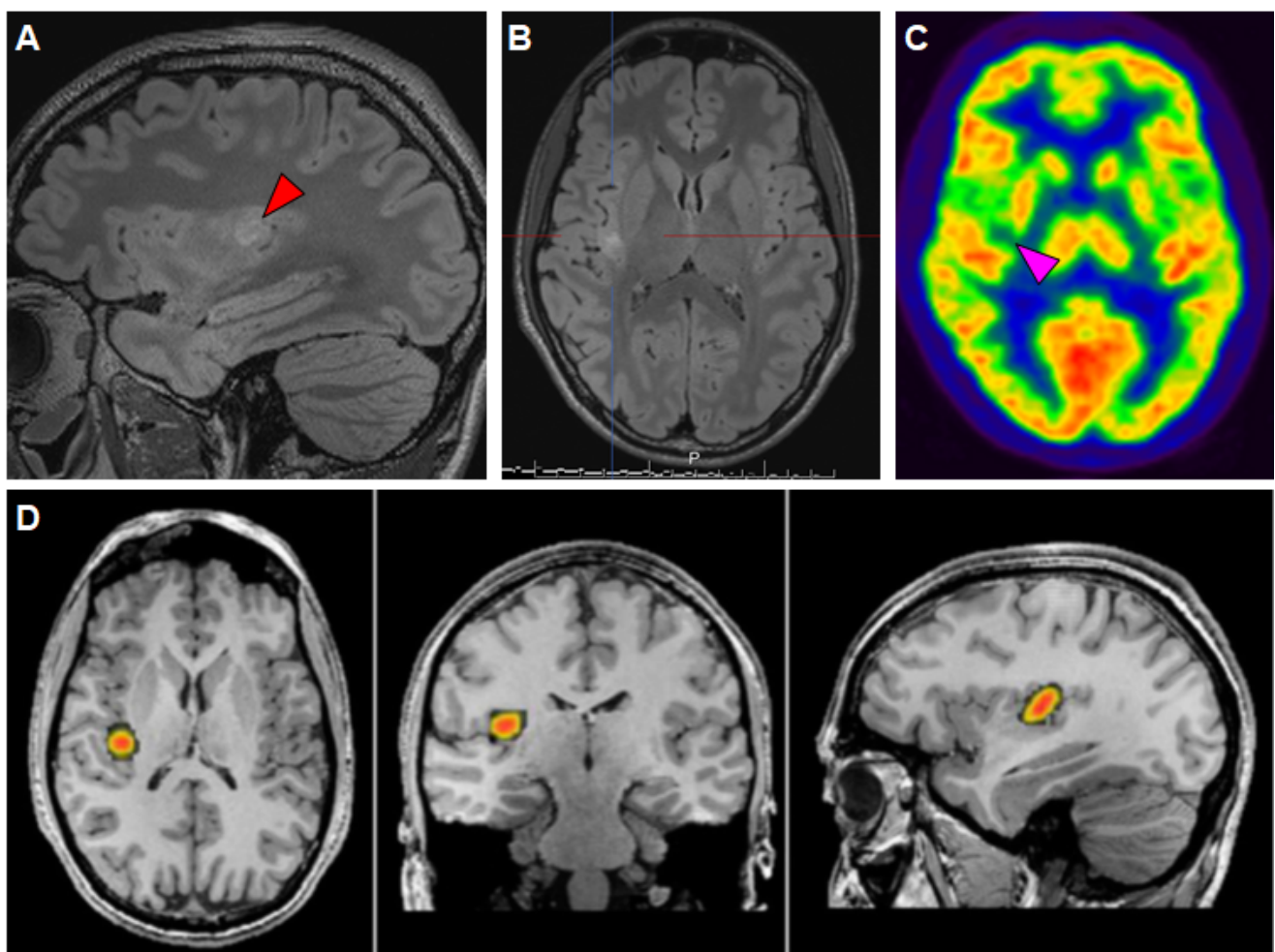


Figura 11. Procesado de un estudio PET con PET-analysis⁹⁸

Secuencias de RM potenciadas en FLAIR en el plano sagital (A) y axial (B) en las que se observa un foco de hiperseñal en el córtex insular posterior derecho (flecha roja) sugestivo de DCF. En la PET (C) no se observaron alteraciones al análisis visual. No obstante, con PET-analysis (D) se identificó un área hipometabólica en la ínsula posterior derecha que se correspondía con la ZE ($p < 0,001$ y $k = 100$). Esta área se visualizó sutilmente a posteriori en un segundo análisis visual (C, flecha rosa).

En conclusión, PET-analysis es un programa robusto para la localización de la ZE en estudios PET realizados a pacientes con epilepsia farmacorresistente. Este nuevo software mostró mejores resultados que SPM con un procesado dinámico de las imágenes, que permite el uso de varios dinteles de segmentación de forma rápida, sencilla y en tiempo real. PET-analysis tiene además una interfaz gráfica de usuario más intuitiva y amigable para médicos. Aunque este programa debería ser testado en una muestra de pacientes mayor y menos seleccionada, los resultados de este trabajo muestran la utilidad de PET-analysis como una herramienta objetiva complementaria al análisis visual para la detección de la ZE.

Este trabajo aporta evidencia científica que podría potenciar y extender el papel de la PET en la valoración prequirúrgica de la epilepsia farmacorresistente, contribuyendo a la creación de posibles algoritmos para el empleo de las pruebas de neuroimagen funcional. La futura optimización y validación clínica de este nuevo método de procesamiento de imágenes PET-analysis determinará su posible rol dentro del complejo proceso de identificación prequirúrgica de la ZE.

6 | Conclusiones

1. La PET con ^{18}F -FDG cuantificada con programas informáticos es de gran utilidad como prueba complementaria para la detección de la zona epileptógena en pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento farmacológico que son valorados para cirugía.
2. El análisis cuantificado de la PET con el programa SPM mediante el uso de dinteles optimizados permite aumentar la detección de la zona epileptógena en estudios PET normales o dudosos al análisis visual. El mejor abordaje metodológico para la segmentación de los mapas paramétricos es la utilización de valores de p permisivos y tamaños de cluster restrictivos.
3. Se ha desarrollado y validado un nuevo programa informático, PET-analysis, que plantea un nuevo método de procesamiento de imágenes PET con análisis paramétrico. PET-analysis ha demostrado ser una herramienta útil para la correcta identificación de la zona epileptógena, con un procesado dinámico de las imágenes PET que permite el uso de varios dinteles de segmentación de forma rápida, sencilla y en tiempo real.
4. La PET cuantificada con los programas informáticos SPM y PET-analysis ha demostrado ser un método objetivo complementario al análisis visual, de gran utilidad para la detección de la zona epileptógena. PET-analysis ha mostrado mejores resultados que SPM en un grupo seleccionado de pacientes con epilepsia farmacorresistente.
5. La PET cuantificada con los programas informáticos SPM y PET-analysis es una prueba de neuroimagen complementaria a la RM y que tiene un gran valor para la detección de la zona epileptógena, particularmente en los casos en los que la RM no muestra lesiones o es discordante con las otras pruebas diagnósticas de primera línea.

7 | Bibliografía

1. García-Ramos R, Pastor AG, Masjuan J, Sánchez C, Gil A. FEEN: Informe sociosantario FEEN sobre la epilepsia en España. *Neurologia*. 2011;26:548–555.
2. Aguilar-Amat JM, Álvarez-Pineda J, Bargalló N, et al. Guía oficial de practica clínica en epilepsia. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. Ediciones SEN; 2012.
3. French JA. Refractory Epilepsy: Clinical Overview. *Epilepsia*. 2007;48:3–7.
4. Anyanwu C, Motamedi GK. Diagnosis and surgical treatment of drug-resistant epilepsy. *Brain Sci*. 2018;8.
5. Kwan P, Brodie MJ. Early Identification of Refractory Epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342:314–319.
6. Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain*. 2005;128:1188–1198.
7. Engel J. Another Good Reason to Consider Surgical Treatment for Epilepsy More Often and Sooner. *Arch Neurol*. 2011;68:707–708.
8. Engel J. Why Is There Still Doubt to Cut It Out? *Epilepsy Curr*. 2013;13:198–204.
9. Fisher RS, Cross JH, D’Souza C, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58:531–542.
10. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A Randomized, Controlled Trial of Surgery for Temporal-Lobe Epilepsy. *N Engl J Med*. 2001;345:311–318.
11. Engel J, McDermott MP, Wiebe S, et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307:922–930.
12. Lowe AJ, David E, Kilpatrick CJ, et al. Epilepsy surgery for pathologically proven hippocampal sclerosis provides long-term seizure control and improved quality of life. *Epilepsia*. 2004;45:237–242.
13. Durnford AJ, Rodgers W, Kirkham FJ, et al. Very good inter-rater reliability of Engel and ILAE epilepsy surgery outcome classifications in a series of 76 patients. *Seizure*. 2011;20:809–812.

14. Jobst BC, Cascino GD. Resective Epilepsy Surgery for Drug-Resistant Focal Epilepsy: A Review. *JAMA*. 2015;313:285–293.
15. Sherman EMS, Wiebe S, Fay-mcclymont TB, et al. Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery : Systematic review and pooled estimates. *Epilepsia*. 2011;52:857–869.
16. Hermann B, Davies K, Foley K, Bell B. Visual Confrontation Naming Outcome After Standard Left Anterior Temporal Lobectomy with Sparing Versus Resection of the Superior Temporal Gyrus: A Randomized Prospective Clinical Trial. *Epilepsia*. 1999;40:1070–1076.
17. Delev D, Oehl B, Steinhoff BJ, et al. Surgical Treatment of Extratemporal Epilepsy: Results and Prognostic Factors. *Neurosurgery*. 2018;0:1–11.
18. de Tisi J, Bell GS, Peacock JL, et al. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *Lancet*. 2011;378:1388–1395.
19. Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG, et al. Predicting long-term seizure outcome after resective epilepsy surgery: the multicenter study. *Neurology*. 2005;65:912–918.
20. Rowland NC, Englot DJ, Cage TA, Sughrue ME, Barbaro NM, Chang EF. A meta-analysis of predictors of seizure freedom in the surgical management of focal cortical dysplasia. *J Neurosurg*. 2012;116:1035–1041.
21. Rates and predictors of long-term seizure freedom after frontal lobe epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*. 2012;116:1042–1048.
22. MF Reiser, H Hricak MK. MRI in epilepsy. Urbach H, editor. *MRI epilepsy* Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2013.
23. Lüders HO, Najm I, Nair D, Widdess-Walsh P, Bingman W. The epileptogenic zone: general principles. *Epileptic Disord*. 2006;8 Suppl 2:S1-9.
24. Setoain X, Carreño M, Pavía J, Martí-Fuster B, Campos F, Lomeña F. PET y SPECT en la epilepsia. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2014;33:165–174.
25. Moosa ANV, Wyllie E. Focal epileptogenic lesions. *Handb Clin Neurol*. 2013:493–510.
26. Delalande O, Bulteau C, Dellatolas G, et al. Vertical parasagittal hemispherotomy. *Oper Neurosurg*. 2007;60:19–32.
27. Aronica E, Mühlebner A. Neuropathology of epilepsy. *Handb Clin Neurol*. 2017;145:193–216.
28. Dash GK, Rathore C, Jeyaraj MK, Wattamwar P, Sarma SP, Radhakrishnan K. Predictors of seizure outcome following resective surgery for drug-resistant epilepsy associated with focal gliosis. *J Neurosurg*. 2018 [In press].
29. Hauptman JS, Mathern GW. Surgical treatment of epilepsy associated with cortical

- dysplasia: 2012 update. *Epilepsia*. 2012;53:98–104.
30. Chassoux F, Landré E, Mellerio C, et al. Type II focal cortical dysplasia: electroclinical phenotype and surgical outcome related to imaging. *Epilepsia*. 2012;53:349–358.
 31. Chang EF, Wang DD, Barkovich AJ, et al. Predictors of seizure freedom after surgery for malformations of cortical development. *Ann Neurol*. 2011;70:151–162.
 32. Ryvlin P, Cross JH, Rheims S. Epilepsy surgery in children and adults. *Lancet Neurol*. 2014;13:1114–1126.
 33. Lee JJ, Lee SK, Lee S-Y, et al. Frontal lobe epilepsy: clinical characteristics, surgical outcomes and diagnostic modalities. *Seizure*. 2008;17:514–523.
 34. Lee SK, Lee SY, Kim K-K, Hong K-SH, Lee D-S, Chung C-K. Surgical outcome and prognostic factors of cryptogenic neocortical epilepsy. *Ann Neurol*. 2005;58:525–532.
 35. Chandra PS, Vaghania G, Bal CS, et al. Role of concordance between ictal-subtracted SPECT and PET in predicting long-term outcomes after epilepsy surgery. *Epilepsy Res*. 2014;108:1782–1789.
 36. Kaiboriboon K, Malkhachroum AM, Zrik A, et al. Epilepsy surgery in the United States: Analysis of data from the National Association of Epilepsy Centers. *Epilepsy Res*. 2015;116:105–109.
 37. Skoch J, Adelson PD, Bhatia S, et al. Subdural grid and depth electrode monitoring in pediatric patients. *Epilepsia*. 2017;58:56–65.
 38. Taussig D, Montavont A, Isnard J. Invasive EEG explorations. *Neurophysiol Clin Neurophysiol*. 2015;45:113–119.
 39. Wong CH, Birkett J, Byth K, et al. Risk factors for complications during intracranial electrode recording in presurgical evaluation of drug resistant partial epilepsy. *Acta Neurochir*. 2009;151:37–50.
 40. Koepp MJ, Woermann FG. Imaging structure and function in refractory focal epilepsy. *Lancet Neurol*. 2005;4:42–53.
 41. Bronen RA, Fulbright RK, Spencer DD, et al. Refractory epilepsy: comparison of MR imaging, CT, and histopathologic findings in 117 patients. *Radiology*. 1996;201:97–105.
 42. Skjei KL, Dlugos DJ. The Evaluation of Treatment-Resistant Epilepsy. *Semin Pediatr Neurol*. 2011;18:150–170.
 43. Gaillard WD, Chiron C, Helen Cross J, et al. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50:2147–2153.
 44. Phal PM, Usmanov A, Nesbit GM, et al. Qualitative comparison of 3-T and 1.5-T MRI in the evaluation of epilepsy. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191:890–895.
 45. Ergün EL, Saygi S, Yalnizoglu D, Oguz KK, Erbas B. SPECT-PET in epilepsy and clinical

- approach in evaluation. *Semin Nucl Med.* Elsevier; 2016;46:294–307.
46. Fitsiori A, Hiremath S, Boto J, Garibotto V, Vargas M. Morphological and Advanced Imaging of Epilepsy: Beyond the Basics. *Children.* 2019;6:43.
 47. Téllez-Zenteno JF, Hernández Ronquillo L, Moien-Afshari F, Wiebe S. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res.* 2010;89:310–318.
 48. Duncan JS. Imaging in the surgical treatment of epilepsy. *Nat Publ Gr [online serial]. Nature.* 2010;6:537–550.
 49. Duncan JS, Winston GP, Koepp MJ, Ourselin S. Brain imaging in the assessment for epilepsy surgery. *Lancet Neurol.* 2016;15:420–433.
 50. Kim H, Harrison A, Kankirawatana P, et al. Major white matter fiber changes in medically intractable neocortical epilepsy in children: a diffusion tensor imaging study. *Epilepsy Res.* 2013;103:211–220.
 51. Binder JR, Sabsevitz DS, Swanson SJ, Hammeke TA, Raghavan M, Mueller WM. Use of preoperative functional MRI to predict verbal memory decline after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia.* 2008;49:1377–1394.
 52. Abou-Khalil B. An update on determination of language dominance in screening for epilepsy surgery: the Wada test and newer noninvasive alternatives. *Epilepsia.* 2007;48:442–455.
 53. Binder JR. Functional MRI is a valid noninvasive alternative to Wada testing. *Epilepsy Behav.* 2011;20:214–222.
 54. la Fougère C, Rominger a, Förster S, Geisler J, Bartenstein P. PET and SPECT in epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav.* 2009;15:50–55.
 55. Kumar A, Chugani HT. The Role of Radionuclide Imaging in Epilepsy, Part 1: Sporadic Temporal and Extratemporal Lobe Epilepsy. *J Nucl Med Technol.* 2017;45:14–21.
 56. Devous MD, Thisted RA, Morgan GF, Leroy RF, Rowe CC. SPECT brain imaging in epilepsy: a meta-analysis. *J Nucl Med.* 1998;39:285–293.
 57. Martí Fuster B, Esteban O, Planes X, et al. FocusDET, a new toolbox for SISCOP analysis. Evaluation of the registration accuracy using Monte Carlo simulation. *Neuroinformatics.* 2013;11:77–89.
 58. So EL, O'Brien TJ. Peri-ictal single-photon emission computed tomography: principles and applications in epilepsy evaluation. *Handb Clin Neurol.* 2012;107:425–436.
 59. Kumar A, Semah F, Chugani HT, Theodore WH. Epilepsy diagnosis: positron emission tomography. *Handb Clin Neurol.* 2012;107:409–424.
 60. Rathore C, Dickson JC, Teotónio R, Ell P, Duncan JS. The utility of 18F-

- Fluorodeoxyglucose PET (FDG PET) in epilepsy surgery. *Epilepsy Res.* 2014;108:1306–1314.
61. Vinton AB, Carne R, Hicks RJ, et al. The extent of resection of FDG-PET hypometabolism relates to outcome of temporal lobectomy. *Brain.* 2007;130:548–560.
 62. Stanišić M, Coello C, Ivanović J, et al. Seizure outcomes in relation to the extent of resection of the perifocal fluorodeoxyglucose and flumazenil PET abnormalities in anteromedial temporal lobectomy. *Acta Neurochir.* 2015;157:1905–1916.
 63. Pittau F, Grouiller F, Spinelli L, Seeck M, Michel CM, Vulliemoz S. The Role of Functional Neuroimaging in Pre-Surgical Epilepsy Evaluation. *Front Neurol.* 2014;5:31.
 64. Chassoux F, Artiges E, Semah F, et al. Determinants of brain metabolism changes in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2016;57:907–919.
 65. Willmann O, Wennberg R, May T, Woermann FG, Pohlmann-Eden B. The contribution of 18F-FDG PET in preoperative epilepsy surgery evaluation for patients with temporal lobe epilepsy A meta-analysis. *Seizure.* 2007;16:509–520.
 66. Gok B, Jallo G, Hayeri R, Wahl R, Aygun N. The evaluation of FDG-PET imaging for epileptogenic focus localization in patients with MRI positive and MRI negative temporal lobe epilepsy. *Neuroradiology.* 2013;55:541–550.
 67. LoPinto-Khoury C, Sperling MR, Skidmore C, et al. Surgical outcome in PET-positive, MRI-negative patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2012;53:342–348.
 68. Yang P-F, Pei J-S, Zhang H-J, et al. Long-term epilepsy surgery outcomes in patients with PET-positive, MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2014;41:91–97.
 69. Yıldırım Capraz I, Kurt G, Akdemir Ö, et al. Surgical outcome in patients with MRI-negative, PET-positive temporal lobe epilepsy. *Seizure.* 2015;29:63–68.
 70. Rubí S, Setoain X, Donaire A, et al. Validation of FDG-PET/MRI coregistration in nonlesional refractory childhood epilepsy. *Epilepsia.* 2011;52:2216–2224.
 71. Chassoux F, Rodrigo S, Semah F, Beuvon F. FDG-PET improves surgical outcome in negative MRI Taylor-type focal cortical dysplasias. *Neurology.* 2010;75:2168–2175.
 72. Salamon N, Kung J, Shaw SJ, et al. FDG-PET/MRI coregistration improves detection of cortical dysplasia in patients with epilepsy. *Neurology.* 2008;71:1594–1601.
 73. Ergün EL, Saygi S, Yalnizoglu D, Oguz KK, Erbas B. SPECT-PET in Epilepsy and Clinical Approach in Evaluation. *Semin Nucl Med.* 2016;46:294–307.
 74. Theodore WH, Gaillard WD, De Carli C, Bhatia S, Hatta J. Hippocampal volume and glucose metabolism in temporal lobe epileptic foci. *Epilepsia.* 2001;42:130–132.
 75. O'Brien TJ, Newton MR, Cook MJ, et al. Hippocampal atrophy is not a major determinant of regional hypometabolism in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.*

- 1997;38:74–80.
76. Hogan RE, Carne RP, Kilpatrick CJ, et al. Hippocampal deformation mapping in MRI negative PET positive temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:636–640.
 77. Lippé S, Poupon C, Cachia A, et al. White matter abnormalities revealed by DTI correlate with interictal grey matter FDG-PET metabolism in focal childhood epilepsies. *Epileptic Disord*. 2012;14:404–413.
 78. Burch J, Hinde S, Palmer S, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of technologies used to visualise the seizure focus in people with refractory epilepsy being considered for surgery: a systematic review and decision-analytical model. *Health Technol Assess*. 2012;16:1–157, iii–iv.
 79. Uijl SG, Leijten FSS, Arends JBAM, Parra J, van Huffelen AC, Moons KGM. The Added Value of [18F]-Fluoro-D-deoxyglucose Positron Emission Tomography in Screening for Temporal Lobe Epilepsy Surgery. *Epilepsia*. 2007;48:2121–2129.
 80. van't Klooster M a, Huiskamp G, Zijlmans M, et al. Can we increase the yield of FDG-PET in the preoperative work-up for epilepsy surgery? *Epilepsy Res*. 2014;108:1095–1105.
 81. Brodbeck V, Spinelli L, Lascano AM, et al. Electroencephalographic source imaging: a prospective study of 152 operated epileptic patients. *Brain*. 2011;134:2887–2897.
 82. Lin TW, de Aburto MAK, Dahlbom M, et al. Predicting seizure-free status for temporal lobe epilepsy patients undergoing surgery: prognostic value of quantifying maximal metabolic asymmetry extending over a specified proportion of the temporal lobe. *J Nucl Med*. 2007;48:776–782.
 83. Ohta Y, Nariai T, Ishii K, et al. Voxel- and ROI-based statistical analyses of PET parameters for guidance in the surgical treatment of intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Ann Nucl Med*. 2008;22:495–503.
 84. Soma T, Momose T, Takahashi M, et al. Usefulness of extent analysis for statistical parametric mapping with asymmetry index using inter-ictal FGD-PET in mesial temporal lobe epilepsy. *Ann Nucl Med*. 2012;26:319–326.
 85. Friston KJ, Frith D, Liddle PF, Dolan RJ, Lammertsma AA. The Relationship Between Global and Local Changes in PET Scans. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1990;10:458–466.
 86. Kim YK, Lee DS, Lee SK, Chung CK, Chung J-K, Lee MC. (18)F-FDG PET in localization of frontal lobe epilepsy: comparison of visual and SPM analysis. *J Nucl Med*. 2002;43:1167–1174.
 87. Kumar A, Juhász C, Asano E, Sood S, Muzik O, Chugani HT. Objective detection of epileptic foci by 18F-FDG PET in children undergoing epilepsy surgery. *J Nucl Med*.

- 2010;51:1901–1907.
88. Kim MA, Heo K, Choo MK, et al. Relationship between bilateral temporal hypometabolism and EEG findings for mesial temporal lobe epilepsy: analysis of 18F-FDG PET using SPM. *Seizure*. 2005;15:56–63.
 89. Wong CH, Bleasel A, Wen L, et al. The topography and significance of extratemporal hypometabolism in refractory mesial temporal lobe epilepsy examined by FDG-PET. *Epilepsia*. 2010;51:1365–1373.
 90. Lee DS, Lee JS, Kang KW, et al. Disparity of Perfusion and Glucose Metabolism of Epileptogenic Zones in Temporal Lobe Epilepsy Demonstrated by SPM / SPAM Analysis on 15O Water PET, [18 F] FDG-PET, and [99mTc]-HMPAO SPECT. *Epilepsia*. 2001;42:1515–1522.
 91. Lee JJ, Kang WJ, Lee DS, et al. Diagnostic performance of 18F-FDG PET and ictal 99mTc-HMPAO SPET in pediatric temporal lobe epilepsy: quantitative analysis by statistical parametric mapping, statistical probabilistic anatomical map, and subtraction ictal SPET. *Seizure*. 2005;14:213–220.
 92. Archambaud F, Boullieret V, Hertz-Pannier L, et al. Optimizing statistical parametric mapping analysis of 18F-FDG PET in children. *EJNMMI Res. EJNMMI Research*; 2013;3:2.
 93. Plotkin M, Amthauer H, Merschhemke M, et al. Use of statistical parametric mapping of 18F-FDG-PET in frontal lobe epilepsy. *Nuklearmedizin*. 2003;42:190–196.
 94. Zhu Y, Wu S, Hou H, et al. Glucose Metabolic Profile by Visual Assessment Combined with SPM Analysis in Pediatric Patients with Epilepsy. *J Nucl Med*. 2017;58:1293–1299.
 95. Shan ZY, Leiker AJ, Onar-Thomas A, et al. Cerebral glucose metabolism on positron emission tomography of children. *Hum Brain Mapp*. 2014;35:2297–2309.
 96. Nelissen N, Van Paesschen W, Baete K, et al. Correlations of interictal FDG-PET metabolism and ictal SPECT perfusion changes in human temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Neuroimage*. 2006;32:684–695.
 97. Fernández S, Donaire a., Serès E, et al. PET/MRI and PET/MRI/SISCOM coregistration in the presurgical evaluation of refractory focal epilepsy. *Epilepsy Res*. 2015;111:1–9.
 98. Sánchez-Izquierdo N, Perissinotti A, Donaire A, Niñerola-Baizán A, Mayoral M, Setoain X. Detección del foco epileptógeno mediante dos nuevos métodos de procesamiento de imágenes SPECT y PET cerebral: PET-Analysis y PISCOM. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2019 [In press].

