Epilepside Nükleer Tıp Yöntemleri

Nuclear Medicine Methods in Epilepsy

Zehra Pınar Koç, Pınar Pelin Özcan Kara

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Öz

Epilepsi hastalarında nükleer tıp yöntemlerinden en yaygın kullanılanı ilaca dirençli epilepside cerrahi tedavi öncesi epileptik odak belirlenmesi amacıyla yapılan fonksiyonel görüntüleme çalışmalarıdır. Tc-99m işaretli hidroksimetilenpropilenamin oksim ile iktal veya interiktal dönemde yapılan tek foton emisyonu/bilgisayarlı tomografi ve interiktal dönemde yapılan florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi bu yöntemler arasında en ulaşılabilir durumda olanlardır. Bu bölümde epilepsi hastalarında yaygın olarak tercih edilen nükleer tıp yöntemlerinden, bunların kullanım alanlarından, avantajlarından ve sağladığı bilgilerden bahsedilerek bulgular güncel yayınların ışığında tartışılacaktır.

Anahtar kelimeler: Epilepsi, epileptik odak, SPECT, PET

Abstract

The most common nuclear medicine methods in epilepsy are the imaging methods that aim to determine the epileptic focus before the surgery in drug-resistant epilepsy. The most available methods are ictal and interictal Tc-99m HMPAO SPECT and interictal fluorodeoxyglucose positron emission tomography. In this review we will discuss about the Nuclear Medicine methods and the fields, advantages, and up-to date information provided by these methods in epilepsy patients with review of recent literature.

Keywords: Epilepsy, epileptic focus, SPECT, PET

Giriş

Epilepsi nöbetlerle karakterize bir hastalık olup hastaların önemli bir kısmı tedaviye dirençlidir veya bir noktada direnç kazanır. Bu nedenle epilepsi cerrahisi özellikle status epileptikus hastaları gibi bazı hastalar için gerekli bir tedavi yöntemidir (1). Hastalığa bağlı morbidite ve hatta mortalite, ilaçlara bağlı yan etkiler nedeniyle cerrahi tedavinin öneminin ve yaygınlığının artması kaçınılmazdır (2,3). Fonksiyonel görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere rağmen epileptik odağın tespiti hali hazırda zordur.

Nükleer tıp görüntüleme yöntemlerinden bu alanda kullanılanlar Tc-99m hidroksimetilenpropilenaminoksim (HMPAO) veya etilensisteindimer (ECD) ile beyin tek foton emisyon tomografi (SPECT) veya florodeoksiglukoz (FDG) ile beyin pozitron emisyon tomografidir (PET). Bunun

dışında diğer ajanlarla PET çalışmaları da yapmak mümkün olup ülkemizde geri ödeme kapsamında kullanılan yöntem FDG PET'dir. Görüntüleme çalışmaları enjeksiyon yapıldığı zaman aralığına göre iktal (nöbet anında), interiktal (nöbetsiz dönemde) veya postiktal (nöbetten hemen sonra) olarak tanımlanır. Tercihen iktal SPECT ve interiktal PET diğer yöntemlere göre daha bilgi vericidir. Ancak hastanın iktal dönemde yakalanarak enjeksiyon yapılması konusundaki teknik ve donanımsal eksiklikler nedeni ile iktal SPECT çalışmaları önemli zorluklar taşımaktadır. Bu derleme kapsamında şu konularda bilgiler vermeye çalışacağız: Epilepsi cerrahisinin tanımı ve endikasyonları, epilepsi cerrahisi öncesi odak belirleme çalışmaları (özellikle nükleer tıp yöntemleri) nükleer tıp görüntüleme yöntemlerinin endikasyonları, uygulama yöntemleri ve güncel literatür bilgileri.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Zehra Pınar Koç, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Tel.: +90 324 241 00 00-2524 **E-posta:** zehrapinarkoc@gmail.com

©Telif Hakkı 2016 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Epilepsi Cerrahisi

Epilepsi cerrahisi tanım olarak epilepsinin kontrolü, ilaca ihtiyacın azaltılması ve en azından epilepsi nöbetlerinin sayı ve yaygınlığının azaltılarak hastanın yaşam kalitesinin artırılması ve ilaca bağlı yan etkilerin azaltılması amacıyla epileptik odağın cerrahi olarak çıkartılmasıdır.

Endikasyonları

Epilepsi cerrahisinin endike olması için iki tane gereklilik vardır. Bunlardan birincisi kontrolsüz epilepsi olması ve ikincisi epileptik hastalığın çıkartılabilir özellikte olmasıdır. Kontrolsüz epilepsi; uygun iki antiepileptik ilaç ile iki yılda en az 20 nöbet olmasıdır (4,5).

Rezektabilitate cerrahi ile çıkartılabilir epileptik odak tanımlamasını kapsar. Cerrahi sonrası iyi yanıt gösteren epilepsi tipleri arasında mezial temporal lob epilepsisi, düşük gradeli tümörler, vasküler patolojiler, enfeksiyöz ve enflamatuvar patolojiler veya travma sonrası patolojiler ile özellikle manyetik rezonans (MR) bulgusu olmayan kortikal gelişimsel malformasyonlar (3) sayılabilir.

Mezial temporal lob epilepsisi en sık rastlanan tip olup hipokampal atrofi ve skleroz ile karakterizedir (3).

Cerrahi Öncesi Testler

Uzun dönem video elektroensefelografi (EEG), yüksek rezolüsyonlu MR, nörofizyolojik testler mutlaka yapılması gereken testlerdir. Opsiyonel metotlar arasında PET ve SPECT, fonksiyonel MR, MR spektroskopisi, magnetoensefelografi ve Wada testi (3) sayılabilir. MR nöbet başlangıç alanının tanımlanmasını sağlar (6).

Nükleer Tıp Testleri

SPECT ve PET cerrahi öncesi epileptik odağın tanımlanması için kullanılan nükleer tıp görüntüleme metotlarıdır. SPECT için kullanılan radyofarmasötikler Tc-99m HMPAO ve Tc-99m ECD'dir. PET görüntüleme için en yaygın olarak kullanılan radyoaktif madde F-18 FDG olup F-18 flumazenil (FMZ) de nöbet alanını gösterir hatta FDG'ye göre daha sınırlı bir alanda lokalize olmaktadır (7). Bu bölümde özel olarak diğer bir radyofarmasötik ismi belirtilmediği sürece PET'den kasıt F-18 FDG PET olarak anlaşılmalıdır.

Epilepsi Odağına Göre Alt Tipler

Epilepsi temporal ve ekstrapetal lob epilepsisi (TLE/ETLE) olmak üzere ikiye ayrılır. Özellikle hipokampal

atrofisi olan hastalarda olmak üzere (%100) PET temporal lob epilepsisinde sensitivitesi çok yüksek (%60-90) bir test iken ekstrapetal lob epilepside bu oran ancak %50'dir (8,9). MR negatif temporal lob epilepsi, ki bu grubun yaklaşık %16'sını kapsar, cerrahi başarısı daha düşük bir grup olmakla birlikte uzun dönem sonuçlar PET'nin bu grupta çok değerli bir metot olduğunu göstermektedir (10). (10). MR negatif grupta yapılan çalışmalar bu hastalarda PET'in önemini açık olarak ortaya koymaktadır (11). Hatta farklı bir radyofarmasötik madde olan F-18 FCWAY isimli ajan ile yapılan PET çalışmaları bu ajanın MR negatif grupta FDG'den daha faydalı olabileceğini göstermektedir (12). Temporal lob epilepsisi olan hastalarda en sık saptanan yapısal anomali hipokampal skleroz olup bu bulgu aynı zamanda iyi cerrahi sonucun da en güvenilir göstergesidir (7,13). Van Paesschen ve ark. bu bulgunun iktal hiperperfüzyon ve interiktal hipoperfüzyon alanı ile aynı alana denk geldiğini göstermişlerdir (14). Ancak iktal SPECT çalışması yapılan hastaların %1'inde frontal lob gibi alanlarda uzama yolları diye tanımlayabileceğimiz nöbet odağı dışında tutuluma neden olabilecek alanlar da tanımlanır (15,16). Bu tip bulgular SPECT çalışmalarında doğru alanın tanımlanmasını güçleştirmektedir. Bu nedenle analitik semikantitatif bazı metotlar kullanılır. Bunlardan bir tanesi subtraction ictal SPECT coregistered to MR (SISCOM) olup bu metotla lokalizasyon başarısının artırılabilirliği saptanmıştır (%39'dan %88'e) (17). MR negatif hastalarda yapılan bir çalışmada SPECT ve invaziv EEG kombinasyonunun cerrahi sonrası hastaların %83'ünde iyi sonuçlara neden olduğu gösterilmiştir (18). Başka bir çalışma ise çok modaliteli nöro-görüntüleme yöntemlerinin invaziv EEG'ye olan ihtiyacı ortadan kaldırarak rezeksiyon alanını da daraltabileceğini göstermiştir (19). Fokal kortikal displazi olgularında PET epileptik alanı fokal bir hipometabolizma alanı olarak MR bulgusu olan ve olmayan hastalarda tanımlanmaktadır (20).

Başarısız cerrahi sonrası yeniden opere edilecek hastalarda özellikle de diğer görüntüleme yöntemlerinin arada kaldığı olgularda nöro-görüntüleme çalışmaları mutlak gereklidir (21,22). Ancak eğer MR bulguları ile iktal kafatası EEG bulguları uyumlu ise PET yeni bir veri sağlamazken MR'ı normal ve EEG bulguları karmaşık ise PET bulguları iyi cerrahi sonuç için yüksek prediktif değere sahiptir (23,24). PET görüntülemenin başarısı tek taraflı hastalığa göre bilateral temporal lob epilepsisinde daha düşüktür ve bu hastalarda ek olarak derin EEG yapılması tavsiye edilmektedir (25). Ekstrapetal hastalıkta da doğrulama veya dışlama konusunda PET yardımcı olabilir (Şekil 1).

Daha önceki çalışmalarda PET'in hasta yönetimine katkısı %53 olarak bildirilirken bu oran başka serilerde %73'e kadar yükselmektedir (26,27). İnteriktal PET ile interiktal subdural EEG çalışmalarının kombine edilmesinin hasta sonuçlarını iyileştirdiği de raporlanmıştır (28). Yapılan çalışmalarda PET görüntülemesinde izlenen hipometabolizma alanının hasta sonuçları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (29,30) (Şekil 2).

İktal SPECT çalışmalarında doğru zamanı yakalamak çok zor olabilir ve iktal süreç kaçırıldığı zaman çok farklı perfüzyon paternleri ile karşılaşılabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda iktal SPECT'in sensitivitesinin enjeksiyon zamanına bağlı olduğu ve enjeksiyonun iktal evreden 20 dakika sonra yapıldığı olgularda sensitivitenin anlamlı ölçüde düştüğünü gösterilmiştir (31,32). Değerlendirme kriteri şudur: Karşı hemisferdeki aynı alana göre en az %15 daha farklı tutulum olmasıdır ve bu asimetrisinin bu fark değerlerine göre belirgin olması ile cerrahi başarısı arasında pozitif korelasyon mevcuttur (33). Sonuçta iktal SPECT için sensitivite %97-100; postiktal SPECT için %75-77 ve interiktal SPECT için %43-44 olarak bildirilmiştir (34). SPECT çalışmalarında kullanılabilecek iki ajan vardır; HMPAO ve ECD. ECD'nin yüksek kan akımında daha doğrusal ekstraksiyon ve daha uzun süre stabilizasyon zamanı (aküzyon gerçekleştirmek için daha uzun süre sağlar) gibi üstün özellikleri olsa da HMPAO'nun sensitivitesi daha yüksektir (34). F-18 FDG PET özellikle ekstrapetoral lob epilepsisinde iktal SPECT'e yakın sensitiviteye sahiptir (35,36). Ayrıca C-11 FMZ ile yapılan çalışmalar epileptik odak belirlemeye katkısı olabileceğini gösterse de MR'yi normal olan olgularda FMZ PET'in

FDG'ye göre yanlış pozitifliklerinin daha fazla olduğu da bildirilmektedir (37,38). Multiple tüberöz skleroz olgularında sorumlu tüberin tanımlanmasında C-11 alfametil L triptofan ile interiktal PET de umut vaat edici bir yöntem olarak bildirilmiştir (39). Parietal veya oksipital başlangıçlı olgularda iktal SPECT PET'e üstün olabilir (40). Ancak PET MR'ı normal olan hastalarda iktal SPECT'e üstündür (41). Ayrıca "statistical parametric mapping" gibi ek bazı kantifikasyon programlarından da faydalanmak mümkün olup bu programların sonuçları ile ilgili olumlu ve olumsuz çeşitli yayınlar mevcuttur (42,43,44,45). SPECT'in daha deneyimli değerlendiriciler tarafından değerlendirmesinin de %15-20 daha fazla başarı sağladığı da gösterilmiştir (46). Hatta van't Klooster ve ark. PET bulgularının yeniden değerlendirilmesinin tanısal gücü arttırdığını göstermiştir (42). TLE hastalarında MR bulguları mezial temporal skleroz olup bu genellikle atrofi, hipokampus gliozu ve hipokampusun boyutlarında azalma ve T2 ağırlıklı ve sıvı zayıflatılmış inversiyon kurtarma sekanslarında hipokampal hiperintensite ile birliktedir (47). Temporal lobun anteromedial katmanlarının ve amigdala ve hipokampusun çıkartılması hastaların %80'inde nöbetlerin gerilemesi ile sonuçlanır (48).

Şekil 1. On üç yıldır özellikle geceleri olan bilinç kaybının eşlik ettiği tonik klonik nöbet geçiren 14 yaşında erkek hasta; elektroensefalografi bulguları sol temporal lobla birlikte işaret ediyor. Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi görüntülerinde sol frontal lobda hipometabolizma ve manyetik rezonans görüntülerinde aynı alanda kortikal displastik alan tanımlanmış. Hastanın operasyon sonrası patolojisi diffüz astrositoma Dünya Sağlık Örgütü sınıf 2 olarak gelmiş

Şekil 2. Yirmi sekiz yaşında sol temporal hipokampal skleroz patolojisi olan hastanın interiktal pozitron emisyon tomografi görüntülerinde sol temporal hipometabolizma

MR infantil dönemde farmakorezistan epilepsinin en sık nedeni olan fokal kortikal displazi gibi durumlarda yetersiz kalmaktadır (49,50). Feng ve ark. MR negatif TLE olgularında hipokampal sklerozu olan hastalar ile benzer cerrahi başarısının PET ile sağlanabileceğini bildirmişlerdir (51). Chandra ve ark. iktal SPECT ve PET ile yaptıkları karşılaştırmalı çalışmada; SPECT için sensitivitenin ETLE hastalarında PET'e göre yüksek (33'e karşı %60) ve TLE grubunda düşük (66'ya karşılık %84) olduğunu bulmuşlardır (52). Ayrıca aynı araştırmacılar PET/SPECT ve MR/EEG bulgularının uyumlu olması durumunda cerrahi başarısının daha iyi olduğu sonucuna ulaşmıştır (52). Perissinotti ve ark. ise postoperatif sonuçlarla karşılaştırmalı değerlendirmelerinde SISCOM'un hastaların %67'sinde (36/54); PET (%57) ve MR'a (%39) göre daha başarılı olduğunu göstermiştir (48). Literatürde ETLE için PET'in sensitivitesi %45-92 aralığında bildirilmiştir (52). Bu düşüklüğün en önemli nedeni lezyon boyutlarının küçük olmasıdır (53,54). PET hastaların yaklaşık %50-70'inde tedavi planını değiştirmektedir (55). MR'de odak tespit edilen hastalarda epilepsi cerrahisi sonrası nöbetsizlik oranı 3 kat fazla olmasına rağmen cerrahi tedavi ile bu hastaların 1/3-1/4'ü yine başarısız olacak ve hastaların yaklaşık %40'ında antiepileptik ilaç kullanımı cerrahi sonrası dönemde devam edecektir (56,57,58). Chandra ve ark. yeni çalışmalarında iktal çıkartma SPECT ile interiktal PET kombinasyonunu içeren bir araştırma yaptılar ve bu iki modalitenin uyumlu olmasının özellikle temporal epilepsiden çok ekstratemporal epilepsilerde uzun dönem cerrahi sonrası daha iyi prognozu gösterdiğini bildirdiler (51). MR negatif olgularda PET ile anormal glukoz metabolizma alanı tanımlanarak minimal rezeksiyon yapılan olgularda da yeni bir çalışmada başarılı sonuçlar bildirilmiştir (59). İnteriktal PET; MR pozitif olguların %95'inde, MR'si sınırda olanların %69'unda ve negatif olanların %84'ünde nöbet odağını lateralize edebilmiştir (60). MR'ı normal veya uyumsuz olan olguların %53'ünde PET karar vermeyi sağlamıştır (61).

Multilobar rezeksiyon yapılan hastaların 10 yıllık takiplerinde hastaların ancak %41'inin nöbetsiz olduğu daha önce yayınlanmıştır (60). Cho ve ark. bu hasta grubunda yaptıkları 19 yıllık takipli çalışmada PET'in önemli prognostic faktör olarak tanımlarken SISCOM'un tek başına hem ilk yıl hem de son yılda prediktif olmadığını göstermiştir (62).

Lateral ve mezial temporal lob epilepsisi olan hastaların FDG PET bulgularının karşılaştırıldığı bir çalışmada lateral grupta hipometabolizmanın daha çok

ekstratemporal bölgelerde olma ve mezial temporal lob epilepsisinde temporal loba sınırlı olduğu görülmüş ve bu bulgunun bu iki grubu ayırt edici bir özellik olabileceğini göstermiştir (63).

Pozitron Emisyon Tomografisi/Manyetik Rezonans

Yeni olarak PET/MR cihazlarının kullanıma girmesi ile bu cihazların epileptik odağı belirleme açısından etkinliği ile ilgili sonuçlar ortaya çıkmaya başlamıştır. PET/MR ve PET/MR/SISCOM coregistrasyonlarının epilepsi odağı tespit etmek için karşılaştırıldığı bir çalışmada genelde tetkikler birbiriyle ve invaziv EEG sonuçlarıyla uyumlu bulunurken eğer SISCOM'daki hiperperfüzyon alanı PET/MR'daki hipometabolizma alanından daha büyükse veya tetkikler uyumsuzsa hastanın nöbetsiz kalma olasılığının daha düşük olduğunu gösterdiği tespit edilmiştir (64). Rubi ve ark. yaptıkları PET/MR çalışmasında PET bulgularına göre yeniden çekilen MR görüntülemelerde olguların %43'ünde küçük odakların saptanabildiği gösterilmiştir (53). Salamon ve ark. PET/MR çalışmasının kortikal displazi hastalarında EEG'si uyumsuz %33 olguda ek bulgu verebileceğini göstermiştir (65). PET/MR ile yapılan 29 olguluk bir seride ise tanısal etkinliği arttırabileceği yönünde sonuçlar elde edilmekle birlikte daha geniş serilerde çalışmalar yapmak önerilmektedir (66).

Sonuç

Nükleer tıp nöro-görüntüleme yöntemleri epileptik odak tespit edilmesinde son derece başarılı sonuçlar sağlamakta olup özellikle MR bulgusu olmayan olgularda çok faydalı ve gereklidir. Bu konuda deneyimli merkezlerde iktal SPECT ve interiktal SPECT kombinasyonu başarılı sonuçlar verirken interiktal PET sonuçları da bu kombinasyona yakın sonuçlar sağlayabilmektedir. PET/MR ise uygulanabilen merkezlerde bu alanda kullanılabilecek en uygun ve başarılı metot olarak umut vaat edicidir.

Teşekkür

Olgu örnekleri için Gazi Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Özgür Akdemir'e teşekkür ederim.

Kaynaklar

1. Kravljanc R, Jovic N, Djuric M, Jankovic B, Pekmezovic T. Outcome of status epilepticus in children treated in the intensive care unit: a study of 302 cases. *Epilepsia* 2011;52:358-363.

2. Ryvlin P, Rheims S. Epilepsy surgery: eligibility criteria and presurgical evaluation. *Dialogues Clin Neurosci* 2008;10:91-103.
3. Yalnizoglu D, Hirfanoglu T, Serdaroglu A, Turanlı G, Topcu M. Intractable epilepsy in childhood: presurgical evaluation and treatment. *Epilepsi* 2012;18(Suppl 1):7-14.
4. Berg AT, Vickrey BG, Langfitt JT, et al. The multicenter study of epilepsy surgery: recruitment and selection for surgery. *Epilepsia* 2003;44:1425-1433.
5. Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG, et al. Initial outcomes in the multicenter study of epilepsy surgery. *Neurology* 2003;61:1680-1685.
6. Schrader DV, Steinbok P, Conolly M. Urgent, respective surgery for medically refractory, convulsive status epilepticus. *Eur J Paediatr Neurol* 2009;13:10-17.
7. Vivash L, Gregoire MC, Lau EW, et al. 18F-flumazenil: a γ -aminobutyric acid A-specific PET radiotracer for the localization of drug-resistant temporal lobe epilepsy. *J Nucl Med* 2013;54:1270-1277.
8. Gaillard WD. Metabolic and functional neuroimaging. In: Wyllie E, editor. *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 1053-1066.
9. Ryvlin P, Bouvard S, Le Bars D, et al. Clinical utility of flumazenil-PET versus [18F]fluorodeoxyglucose-PET and MRI in refractory partial epilepsy. A prospective study in 100 patients. *Brain* 1998;121:2067-2081.
10. Yang PF, Pei JS, Zhang HY, et al. Long-term epilepsy surgery outcomes in patients with PET-positive, MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2014;41:91-97.
11. 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.
12. Carne RP, O'Brien TJ, Kilpatrick CJ, et al. 'MRI-negative PET-positive temporal lobe epilepsy (TLE) and mesial TLE differ with quantitative MRI and PET: a case control study. *BMC Neurol* 2007;7:16.
13. 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.
14. Van Paesschen W, Dupont P, Van Driel G, Van Billoen H, Maes A. SPECT perfusion changes during complex partial seizures in patients with hippocampal sclerosis. *Brain* 2003;126:1103-1111.
15. Kazemi NJ, Worrell GA, Stead SM, et al. Ictal SPECT statistical parametric mapping in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2010;74:70-76.
16. Stylianou P, Kimchi G, Hoffmann C, Blat I, Harnof S. Neuroimaging for patient selection for medial temporal lobe epilepsy surgery: Part 2 functional neuroimaging. *J Clin Neurosci* 2016;23:23-33.
17. O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, et al. Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus. *Neurology* 1998;50:445-454.
18. Siegel AM, Jobst BC, Thadani VM, et al. Medically intractable, localization-related epilepsy with normal MRI: presurgical evaluation and surgical outcome in 43 patients. *Epilepsia* 2001;42:883-888.
19. Gaillard WD, Cross JH, Duncan JS, et al. Epilepsy imaging study guideline criteria: commentary on diagnostic testing study guidelines and practice parameters. *Epilepsia* 2011;52:1750-1756.
20. Guerrini R, Duchowny M, Jayakar P, et al. Diagnostic methods and treatment options for focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 2015;56:1669-1686.
21. Granados AM, Orejuela JF, Rodriguez-Takeuchi SY. Neuroimaging evaluation in refractory epilepsy. *Neuroradiol J* 2015;28:529-535.
22. Bower RS, Wirrell EC, Eckel LJ, Wong-Kissel LC, Nickels KC, Wetjen NM. Repeat resective surgery in complex pediatric refractory epilepsy: lessons learned. *J Neurosurg Pediatr* 2015;16:94-100.
23. Cendes F, Li LM, Watson C, Andermann F, Dubeau F, Arnold DL. Is ictal recording mandatory in temporal lobe epilepsy? Not when the interictal electroencephalogram and hippocampal atrophy coincide. *Arch Neurol* 2000;57:497-500.
24. 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. *Seizure* 2007;16:509-520.
25. Benbadis SR, So NK, Antar MA, Barnett GH, Morris HH. The value of PET scan (and MRI and Wada test) in patients with bitemporal epileptiform abnormalities. *Arch Neurol* 1995;52:1062-1068.
26. Rathore C, Dickson JC, Teotonio R, Ell P, Duncan JS. The utility of 18F-fluorodeoxyglucose PET (FDG PET) in epilepsy surgery. *Epilepsy Research* 2014;108:1306-1314.
27. Uijl SG, Leijten FS, Arends JB, Parra J, van Huffelen AC, Moons KG. The added value of [18F]-fluoro-D-deoxyglucose positron emission tomography in screening for temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia* 2007;48:2121-2129.
28. Lee JJ, Kang WJ, Lee DS, et al. Diagnostic performance of 18F-FDG PET and ictal 99m Tc-HMPAO SPECT in pediatric temporal lobe epilepsy: quantitative analysis by statistical parametric mapping, statistical probabilistic anatomical map, and subtraction ictal SPECT. *Seizure* 2005;14:213-220.
29. 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.
30. Lamusuo S, Forss N, Ruottinen HM, et al. [18F]FDG-PET and whole-scalp MEG localization of epileptogenic cortex. *Epilepsia* 1999;40:921-930.
31. Lee SK, Lee SY, Yun CH, Lee HY, Lee JS, Lee DS. Ictal SPECT in neocortical epilepsies: clinical usefulness and factors affecting the pattern of hyperperfusion. *Neuroradiology* 2006;48:678-684.

32. Patil S, Biassoni L, Borgwardt L. Nuclear medicine in pediatric neurology and neurosurgery: epilepsy and brain tumors. *Semin Nucl Med* 2007;37:357-381.
33. Theodore WH. Positron emission tomography in the evaluation of seizure disorders. *Neurosci News* 1998;1:18-22.
34. Kim S, Mountz JM. SPECT Imaging of Epilepsy: An Overview and Comparison with F-18 FDG PET. *Int J Mol Imaging* 2011;2011:813028.
35. Shin HW, Jewells V, Sheikh A, et al. Initial experience in hybrid PET-MRI for evaluation of refractory focal onset epilepsy. *Seizure* 2015;31:1-4.
36. Ho SS, Berkovic SF, Berlangieri SU, et al. Comparison of ictal SPECT and interictal PET in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1995;37:738-745.
37. Savic I, Blomqvist G, Halldin C, Litton JE, Gulyas B. Regional increases in [11C]flumazenil binding after epilepsy surgery. *Acta Neurol Scand* 1998;97:279-286.
38. Koepp MJ, Hammers A, Labbe C, Woermann FG, Brooks DJ, Duncan JS. 11C-flumazenil PET in patients with refractory temporal lobe epilepsy and normal MRI. *Neurology* 2000;54:332-339.
39. Chugani DC, Chugani HT, Muzik O, et al. Imaging epileptogenic tubers in children with tuberous sclerosis complex using alpha-[11C]methyl-L-tryptophan positron emission tomography. *Ann Neurol* 1998;44:858-866.
40. Bouilleret V, Valenti MP, Hirsch E, Semah F, Namer JJ. Correlation between PET and SISCOM in temporal lobe epilepsy. *J Nucl Med* 2002;43:991-998.
41. Lee SK, Lee SY, Kim KK, Hong KS, Lee DS, Chung CK. Surgical outcome and prognostic factors of cryptogenic neocortical epilepsy. *Ann Neurol* 2005;58:525-532.
42. 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.
43. Kumar A, Juhasz 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.
44. 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.
45. 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.
46. Drzezga A, Arnold S, Minoshima S, et al. 18F-FDG PET studies in patients with extratemporal and temporal epilepsy: evaluation of an observer-independent analysis. *J Nucl Med* 1999;40:737-746.
47. Feng R, Hu J, Pan L, et al. Surgical treatment of MRI-negative temporal lobe epilepsy based on PET: a retrospective cohort study. *Stereotact Funct Neurosurg* 2014;92:354-359.
48. Perisicotti A, Setoain X, Aparicio J, et al. Clinical role of subtraction ictal SPECT coregistered to MR imaging and 18F-FDG PET in pediatric epilepsy. *J Nucl Med* 2014;55:1099-1105.
49. Carreno M, Lüders HO. General principles of presurgical evaluation. In: Lüders HD, Comair YG, editors. *Epilepsy Surgery*. 2nd Edition. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001. p. 185-200.
50. Lerner JT, Salamon N, Hauptman JS, et al. Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: a critical review and the UCLA experience. *Epilepsia* 2009;50:1310-1335.
51. 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 Research* 2014;108:1782-1789.
52. Desai A, Bekelis K, Thadani VM, et al. Interictal PET and ictal subtraction SPECT: sensitivity in the detection of seizure foci in patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia* 2013;54:341-350.
53. Rubi S, Setoain X, Donaire A, et al. Validation of FDG-PET/MR coregistration in nonlesional refractory childhood epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:2216-2224.
54. Kim YK, Lee DS, Lee SK, Chung CK, Chung JK, Lee MC. (18)F-FDG PET in localization of frontal lobe epilepsy: comparison of visual and SPM analysis. *J Nucl Med* 2002;43:1167-1174.
55. Ollenberger GP, Byrne AJ, Berlangieri SU, et al. Assessment of the role of FDG PET in the diagnosis and management of children with refractory epilepsy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:1311-1316.
56. Tellez-Zenteno JF, Hernandez 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.
57. Wiebe S, Jette N. Pharmacoresistance and the role of surgery in difficult to treat epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2012;8:669-677.
58. Wiebe S, Jette N. Epilepsy surgery utilization: who, when, where, and why? *Curr Opin Neurol* 2012;25:187-193.
59. Hyslop A, Miller I, Bhatia S, Resnick T, Duchowny M, Jayakar P. Minimally resective epilepsy surgery in MRI-negative children. *Epileptic Disord* 2015;17:263-274.
60. Iwasaki M, Jin K, Nakasato N, Tominaga T. Non-invasive Evaluation for Epilepsy Surgery. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2016;56:632-640.
61. Sarkis RA, Jehi L, Najm IM, Kotagal P, Bingaman WE. Seizure outcomes following multilobar epilepsy surgery. *Epilepsia* 2012;53:44-50.
62. Cho EB, Joo EY, Seo DW, Hong SC, Hong SB. Prognostic Role of Functional Neuroimaging after Multilobar Resection in Patients with Localization-Related Epilepsy. *PLoS One* 2015;10:0136565.

63. Joo EY, Seo DW, Hong SC, Hong SB. Functional neuroimaging findings in patients with lateral and mesio-lateral temporal lobe epilepsy; FDG-PET and ictal SPECT studies. *J Neurol* 2015;262:1120-1129.
64. 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.
65. 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.
66. Shin HW, Jewells V, Sheikh A, et al. Initial experience in hybrid PET-MRI for evaluation of refractory focal onset epilepsy. *Seizure* 2015;31:1-4.