

РОЛЬ РАДИОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДИК И ГИБРИДНОГО МЕТОДА ПЭТ-МРТ В ДИАГНОСТИКЕ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

М. Б. Долгушин, Т. М. Ростовцева [✉], А. В. Дуюнова, Р. В. Надеяев, М. М. Берегов

Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Результаты хирургического лечения пациентов с фармакорезистентной эпилепсией напрямую зависят от точности диагностики локализации эпилептогенного очага. Диагностический алгоритм при эпилепсии традиционно начинается с видео-ЭЭГ мониторинга и магнитно-резонансной томографии. У существенной части пациентов с фармакорезистентной эпилепсией с помощью этих методик не удается локализовать эпилептогенный очаг либо результаты этих исследований не согласуются между собой. В обзоре представлен анализ данных литературы о современных возможностях методов ОФЭКТ, ПЭТ и новой гибридной методики ПЭТ-МРТ в предоперационном планировании пациентов с фармакорезистентной эпилепсией.

Ключевые слова: эпилепсия, МРТ, ОФЭКТ, ПЭТ, ПЭТ-МРТ

Финансирование: работа выполнена в рамках НИР «Разработка показаний для применения гибридного метода ПЭТ-МРТ при планировании хирургического лечения у пациентов с эпилепсией», шифр: 03.02.VY.

Вклад авторов: все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Наибольший вклад распределен следующим образом: М. Б. Долгушин — концепция и план исследования; Т. М. Ростовцева, А. В. Дуюнова, Р. В. Надеяев — сбор и анализ данных; Т. М. Ростовцева, А. В. Дуюнова, М. М. Берегов — подготовка рукописи.

✉ **Для корреспонденции:** Татьяна Михайловна Ростовцева
ул. Островитянова, д. 1, стр. 10, 117513, г. Москва, Россия; rostovtsevat@mail.ru

Статья получена: 31.03.2023 **Статья принята к печати:** 14.05.2023 **Опубликована онлайн:** 01.06.2023

DOI: 10.47183/mes.2023.013

ROLE OF RADIOLOGY TECHNIQUES AND HYBRID PET-MRI TECHNIQUE IN THE DIAGNOSIS OF PHARMACORESISTANT EPILEPSY

Dolgushin MB, Rostovtseva TM [✉], Dyuunova AV, Nadelyaev RV, Beregov MM

Federal Center for Brain and Neurotechnologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

The surgical treatment outcome in patients with pharmacoresistant epilepsy directly depends on the epileptic focus localization accuracy. Conventional diagnostic algorithms for patients with epilepsy involve starting with video EEG monitoring and magnetic resonance imaging. It is not possible to localize epileptogenic foci with the use of these techniques in a large segment of patients with pharmacoresistant epilepsy, or the test results are discordant. The review provides the analysis of literature data on the current possibilities of SPECT, PET and new hybrid PET-MRI technique when used for preoperative planning in patients with refractory epilepsy.

Keywords: epilepsy, MRI, SPECT, PET, PET-MRI

Funding: the study was performed as part of the research project "Developing Indications for the Use of Hybrid PET-MRI When Planning Surgery in Patients With Epilepsy", code: 03.02.VY.

Author contribution: all authors contributed significantly to development of the concept, the study and manuscript writing, they read and approved the final version of the article before publishing. The most significant contributions are distributed as follows: Dolgushin MB — study concept and plan; Rostovtseva TM, Dyuunova AV, Nadelyaev RV Dyuunova AV, Nadelyaev RV — data acquisition and analysis; Rostovtseva TM, Dyuunova AV, Beregov MM — manuscript writing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Tatiana M. Rostovtseva
Ostovityanov, 1, bld. 10, 117513, Moscow, Russia; rostovtsevat@mail.ru

Received: 31.03.2023 **Accepted:** 14.05.2023 **Published online:** 01.06.2023

DOI: 10.47183/mes.2023.013

Эпилепсия — заболевание, характеризующееся повторяющимися эпилептическими припадками вследствие дисфункции мозговых структур, имеющей различную этиологию и локализацию. Частота встречаемости эпилепсии составляет 4–5 случаев на 1000 населения [1]. Несмотря на большое разнообразие применяемых противоэпилептических препаратов, до четверти пациентов (9–26%) остаются резистентными к противоэпилептической терапии [2, 3].

В лечении фармакорезистентной эпилепсии применяют такие инвазивные методики, как открытая хирургическая резекция, эндоскопическая дисконнекция, эмболизация, лазерная абляция, стереотаксическая радиохирургия гамма-ножом. Эффективность хирургического лечения достигает 55–80% и напрямую зависит от точности диагностики [4, 5]. Задачи хирургического лечения эпилепсии — контроль над приступами путем резекции эпилептогенной ткани и минимизация нейропсихологических и других неврологических нарушений за счет сохранения важных участков головного

мозга [6]. Точная локализация эпилептогенных участков и картирование их расположения по отношению к функционально значимым областям коры головного мозга являются неотъемлемой частью предоперационного обследования пациентов с фармакорезистентной эпилепсией при планировании хирургических вмешательств [7, 8]. Пациенты с эпилепсией, имеющие согласованные результаты ЭЭГ и МРТ, по данным различных авторов, полностью излечиваются после хирургического вмешательства в 30–90% случаев [9–11].

Диагностический алгоритм при эпилепсии традиционно начинается с видео-электроэнцефалографии (ЭЭГ) — неинвазивного и довольно доступного метода. При глубокой локализации очага и при быстро распространяющихся припадках использование скальповых электродов может быть недостаточным для точной локализации патологии [12].

МРТ является методом выбора для морфологического подтверждения функциональных изменений, выявленных при ЭЭГ, и позволяет идентифицировать целый спектр патологических изменений, способных вызывать

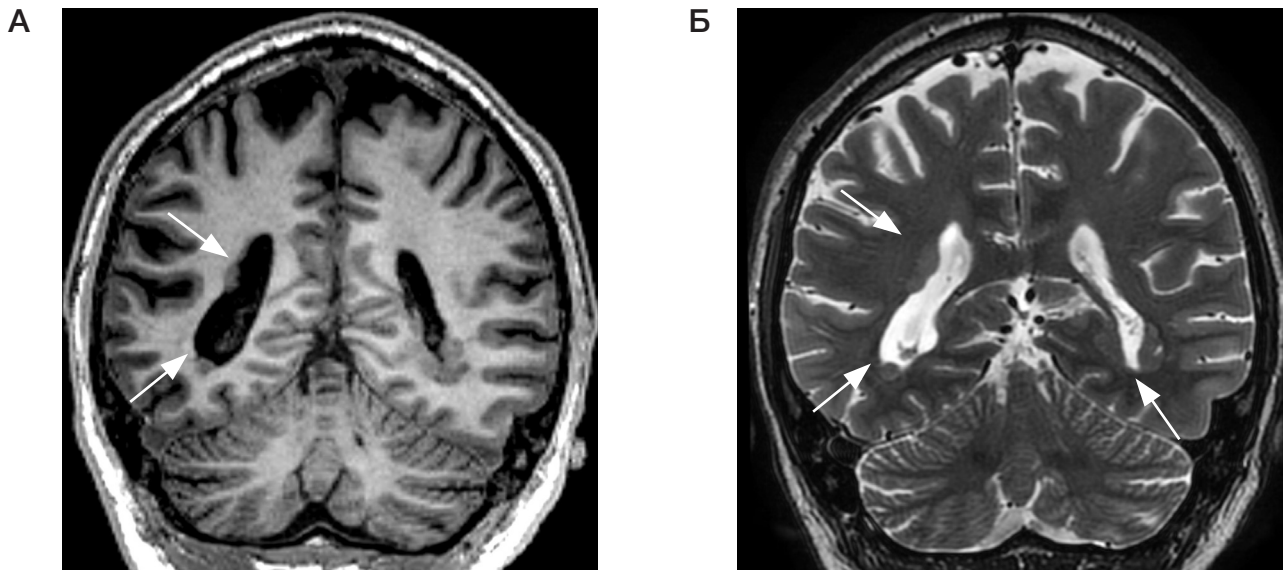


Рис. 1. МРТ головного мозга в косо-корональной плоскости: T1- взвешенные изображения (А) и T2-взвешенные изображения (Б). Множественные участки субэпендимальной узловой гетеротопии серого вещества (стрелки)

эпилептические припадки, такие как опухоли, сосудистые мальформации, фокальные кортикальные дисплазии, мезиальный темпоральный склероз, посттравматические и постинфарктные изменения в веществе мозга, аномалии кортикальной миграции и другие заболевания (рис. 1).

Следует отметить, что у 20–50% пациентов с фармакорезистентной эпилепсией точно локализовать эпилептогенный очаг с помощью МРТ и ЭЭГ не удается, либо результаты МРТ не согласуются с данными видео-ЭЭГ-мониторинга и клинической картиной. В таких случаях для уточнения локализации эпилептогенной зоны может быть использована интракраниальная ЭЭГ [9, 10, 13], дополнительную информацию могут также предоставить функциональная МРТ, МР-спектроскопия или методы радионуклидной диагностики ОФЭКТ и ПЭТ [3, 14]. МР-морфометрия (метод количественной оценки объемов различных участков мозга) можно применять как вспомогательную методику для уточнения локализации

эпилептогенного очага и для выявления изменения объемов участков мозга, напрямую не связанных с эпилептогенным очагом и в ряде случаев расположенных в контрлатеральном полушарии, что можно рассматривать в качестве фактора прогноза результатов хирургического лечения [15].

Функциональная МРТ тоже может быть использована с целью топической локализации первичной моторной и сенсорной коры, зон Вернике и Брока и аркуатного пучка по отношению к предполагаемой зоне резекции для оценки риска возникновения неврологического дефицита [16–18] (рис. 2).

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография

Для оценки церебральной перфузии широко применяют функциональный метод радионуклидной диагностики —

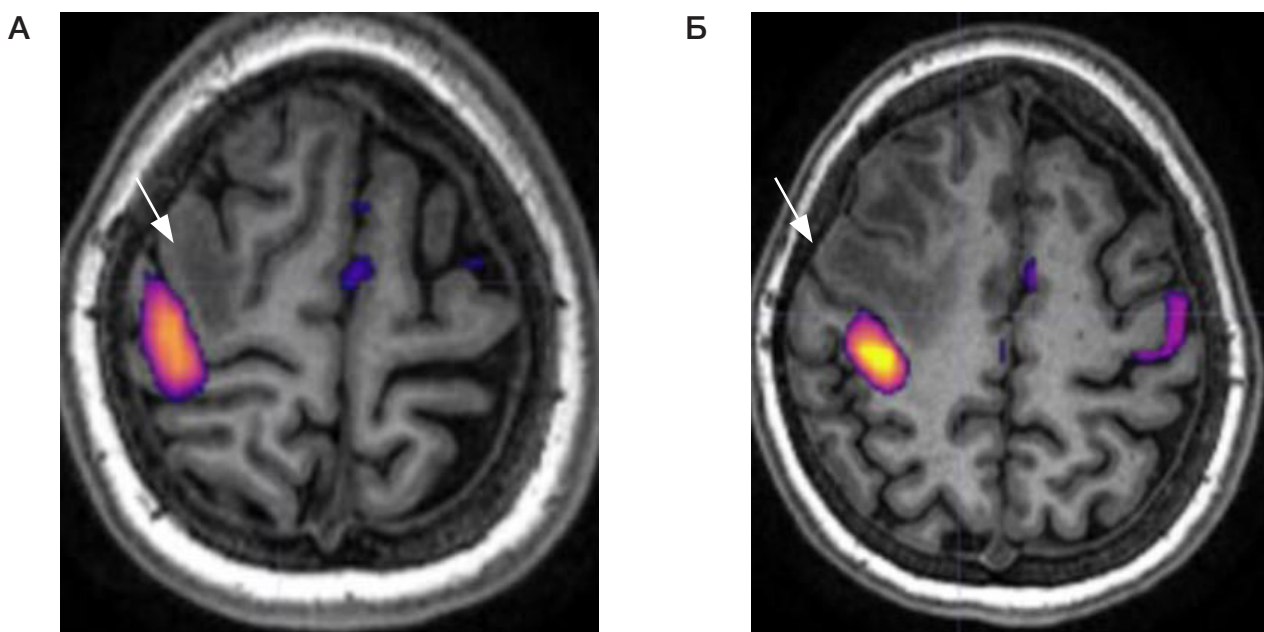


Рис. 2. Функциональная МРТ. Картирование моторной коры у пациента с рефрактерной эпилепсией (А, Б). Распределение зон активации при движении пальцами левой кисти отмечено наконечником стрелки, эпилептогенная зона отмечена стрелкой

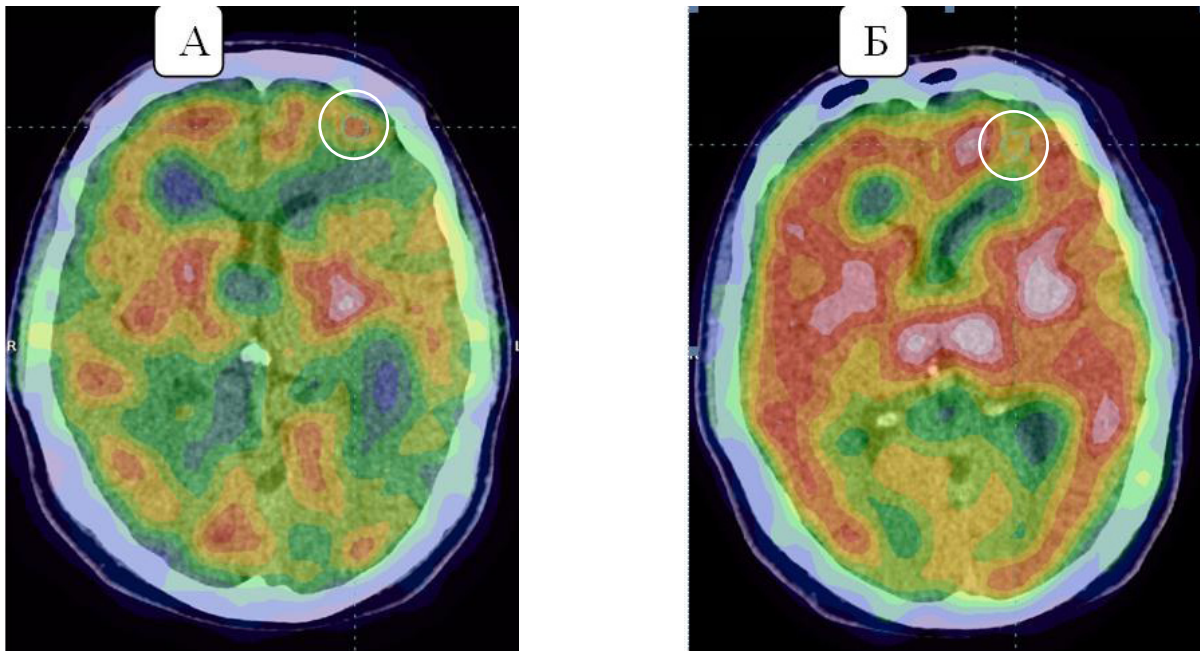


Рис. 3. Перфузионные карты ОФЭКТ (РФЛП 99mTc -Теоксим) пациента с рефрактерной эпилепсией в иктальный (А) и интериктальный (Б) периоды. В левой средней лобной извилине кольцевидным фокусом выделена зона гиперперфузии на изображениях, выполненных в иктальный период, соответствующая зоне гипоперфузии на изображениях, выполненных в интериктальном промежутке

однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) [19, 20]. Церебральная перфузия и метаболизм тесно связаны в большинстве физиологических и патологических процессов, скорость мозгового кровотока (CBF, от англ. *cerebral blood flow*) часто коррелирует с интенсивностью нейронной активности. По сравнению с ПЭТ с ^{18}F -ФДГ при исследовании мозга ОФЭКТ имеет меньшее пространственное, но большее временное разрешение и позволяет выявить очаг первичного возбуждения. В течение иктальной фазы увеличение нейронной активности приводит к увеличению метаболизма и показателей перфузии (CBF).

Региональный мозговой кровоток, измеряемый с помощью ОФЭКТ, рассматривают как косвенный маркер активности нейронов. Наиболее чувствительным и специфичным методом является вычитание из иктального ОФЭКТ интериктального с последующей корегистрацией с данными МРТ, с использованием 99mTc -гексаметилпропилен-аминоксима (НМРАО) либо 99mTc -этиленцистеин-диэтилового эфира (ECD) с параллельным мониторингом ЭЭГ [21]. Более широко распространена методика последовательной регистрации 99mTc -НМРАО ОФЭКТ и КТ в рамках одного исследования.

Вычислительные методики позволяют оценить разницу перфузионных показателей ОФЭКТ, полученных в иктальную и межиктальную фазы, а полученные результаты в дальнейшем корегистрируются с данными КТ или МРТ. Таким образом, ОФЭКТ позволяет уточнить наличие перфузионных изменений в патологических участках мозга, выявленных с помощью методов нейровизуализации, либо выявить МР-негативные области с аномальной перфузией [22–24] (рис. 3).

Эталонным радиофармацевтическим препаратом для оценки перфузии принято считать ^{133}Xe -ксенон, диффузионная способность которого позволяет измерить абсолютную скорость мозгового кровотока (CBF) в мм/мин на 100 г ткани. В то же время ^{133}Xe -ксенон имеет ряд недостатков, таких как быстрый клиренс, короткое время исследования и более низкое пространственное

разрешение, и потому имеет ограниченную область клинического применения. Ранее наравне с ^{133}Xe для оценки CBF находили применение ^{123}I -амины, однако способность к перераспределению накладывает те же ограничения, что и для методики с ^{133}Xe . На сегодняшний день вышеуказанные радиотрейсеры имеют главным образом историческое значение.

В настоящее время наиболее используемыми перфузионными радиотрейсерами являются меченные технецием соединения оксима 99mTc гексаметилпропиленамина (99mTc -НМРАО) и димера этилцистеината технеция (99mTc -ECD). Для этих радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) не характерно перераспределение, а первичное распределение пропорционально объемной скорости кровотока в момент инъекции независимо от колебаний кровотока, что позволяет проводить исследование в течение нескольких часов после инъекции [22].

Рекомендуемое время сканирования для оптимального соотношения сигнал-шум составляет 30–90 мин для 99mTc -НМРАО и 30–60 мин для 99mTc -ECD. 99mTc -НМРАО и 99mTc -ECD имеют схожие фармакокинетические показатели и сопоставимые чувствительность и специфичность в оценке перфузии мозга и локализации эпилептогенных очагов. Указанные радиотрейсеры имеют различия в механизме поглощения и дозиметрии, а также по-разному распределяются в веществе мозга: 99mTc -НМРАО больше накапливается в мозжечке, а для 99mTc -ECD характерно повышенное накопление в первичной зрительной коре. Особенности фармакокинетики 99mTc -ECD является более селективная фиксация в тканях головного мозга и более быстрая экскреция с мочой, позволяющая вводить более высокие дозы, в результате чего изображения имеют более высокое качество по сравнению с 99mTc -НМРАО. По некоторым данным, 99mTc -ECD обладает несколько большими чувствительностью и специфичностью, чем 99mTc -НМРАО [23]. В этой связи для исследований в динамике предпочтительно использовать один и тот же радиофармпрепарат, а также одинаковые параметры

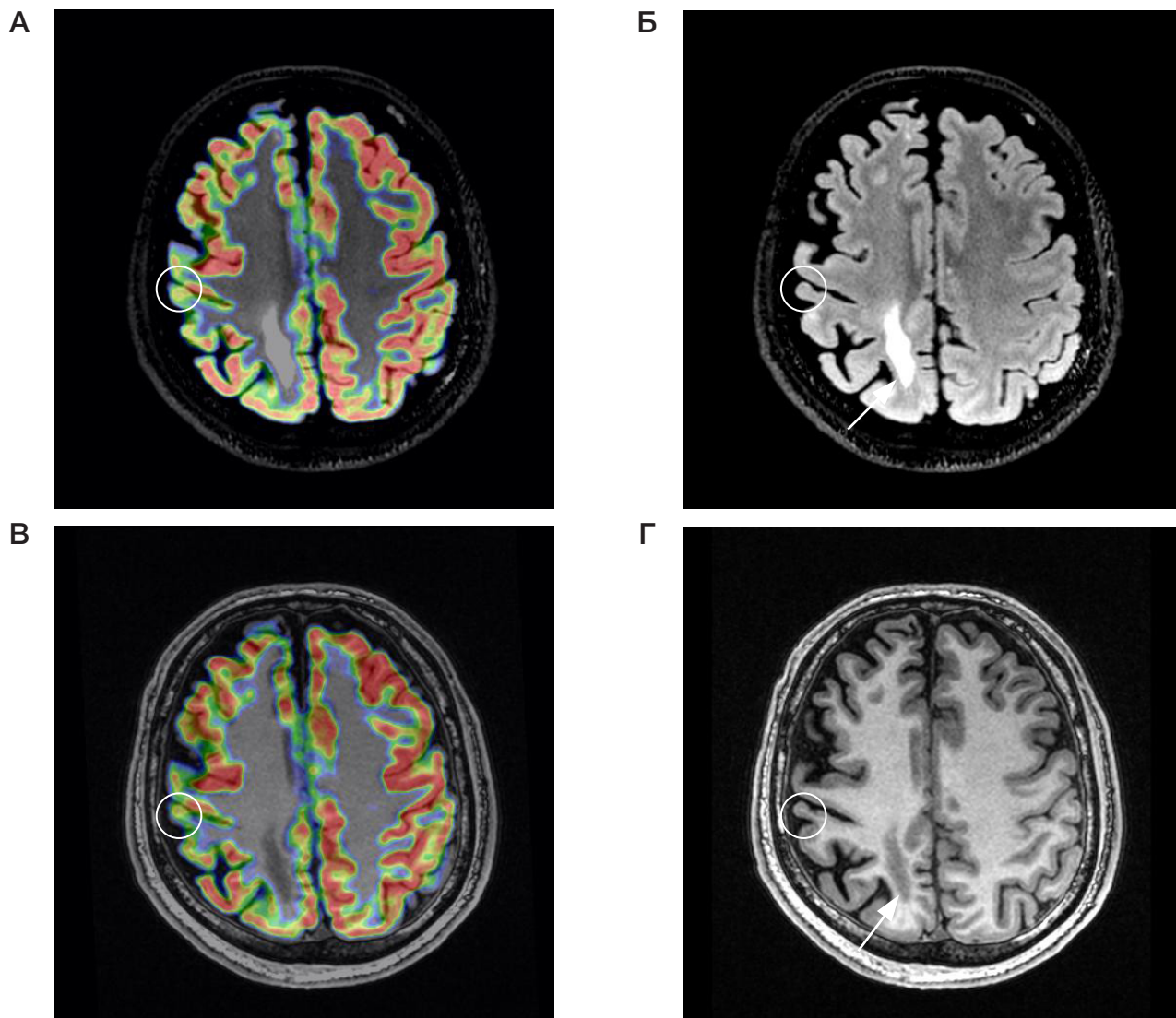


Рис. 4. ^{18}F -FDG-ПЭТ-МРТ головного мозга пациента с фармакорезистентной структурной фокальной эпилепсией с неудовлетворительными результатами хирургического лечения эпилепсии. **А, В.** Визуализируется область гипометаболизма в дорсолатеральных отделах коры правой лобной доли (выделено окружностью). МРТ в режимах FLAIR (**Б**), IR-FSPGR (**Г**) в аксиальной плоскости. В структуре зоны гипометаболизма визуализируется небольшой участок утолщения коры головного мозга, демонстрирующий гиперинтенсивный МР-сигнал на ИП FLAIR (выделено окружностью). В парамедианных отделах правой теменной доли определяется зона послеоперационных изменений (показано стрелкой)

сканирования [22]. Для того чтобы нивелировать влияние факторов внешней стимуляции на активацию мозга, во время инъекции радиотрейсеров, а также несколько минут до и после инъекции пациенту рекомендуется находиться в спокойной обстановке в тишине и с приглушенным светом. В тех случаях, когда пациент находится в ярко освещенном помещении с открытыми глазами, может быть обнаружено повышенное накопление РФЛП зрительной корой [23]. При исследовании в межиктальном периоде ЭЭГ-мониторинг начинают за 2 ч до инъекции и завершают не ранее, чем через 15 мин после нее, для того чтобы исключить возможное влияние эпилептического приступа на показатели перфузии: гиперперфузию в иктальную фазу и последующую гипоперфузию, которая может охватывать все полушарие большого мозга и даже распространяться контрлатерально. Кроме того, данные ЭЭГ-мониторинга используют для оценки биоэлектрической активности мозга в момент инъекции [20, 24]. При исследовании в иктальную фазу наиболее точно локализовать эпилептогенный очаг удается в случае, если РФЛП вводится не более чем через 20 с после эпилептического приступа. Исследования, выполненные при введении РФЛП через

45 с и более, приводят к большому числу неопределенных или даже ложных результатов [25–27].

Исследования, выполненные в иктальную и интериктальную фазы, оценивают визуально, в соответствии с опубликованными рекомендациями [23, 28], дополнительно измеряются количественные показатели с использованием ROI (от англ. region of interest), атласов нормального распределения $^{99\text{mTc}}$ -HMPAO и $^{99\text{mTc}}$ -ECD на основании данных здоровых добровольцев, воксельной морфометрии [23, 28]. В дальнейшем производится субтракция изображений: участки гиперперфузии, выявленные на изображениях, полученных в межиктальную фазу, вычитают из изображений, полученных в иктальный период.

Особый интерес представляет собой совмещенный протокол ОФЭКТ и МРТ (SISCOM, subtraction single photon emission CT coregistered to MRI), подразумевающий наложение субтракционных изображений ОФЭКТ на изображения МРТ, что позволяет уточнить анатомическую локализацию выявленных при ОФЭКТ изменений и увеличить точность интерпретации исследования [29]. По данным метаанализа, проведенного в 2016 г., при

корегистрации данных субтракции изображений ОФЭКТ с данными МРТ положительное прогностическое значение (PPV) в случае согласованности данных этих методов составляет 56% [30]. Помимо диагностики МР-негативных эпилептогенных очагов технология нашла применение при планировании частичной резекции эпилептогенных очагов пациентов с крупными зонами структурных изменений, что может позволить добиться установления контроля над припадками, кроме того, технология может быть применена при планировании повторного оперативного вмешательства у пациентов с неудовлетворительными результатами ранее проведенного хирургического лечения [30, 31].

Литературные данные, касающиеся сравнения диагностических возможностей ОФЭКТ и ПЭТ с [^{18}F]-ФДГ существенно различаются в зависимости от дизайна исследования, набора пациентов и опыта медицинского персонала. В ретроспективных исследованиях 2013 г. чувствительность ОФЭКТ достигала 87% [32, 33], что существенно превышало чувствительность ПЭТ, составившую 56%. Такие высокие значения чувствительности метода ОФЭКТ могут быть обусловлены более коротким временным промежутком между эпилептическим припадком и инъекцией радиотрейсера. При мультимодальном подходе к предоперационному обследованию пациентов с фармакорезистентной эпилепсией данные ОФЭКТ, и ПЭТ могут предоставить дополнительную информацию и дополняют друг друга [34].

Позитронная эмиссионная томография

Для визуализации и количественной оценки различных клеточных и биологических процессов, таких как перфузия и метаболизм, синтез белков и ДНК, экспрессия рецепторов и др., используют еще один метод радионуклидного исследования головного мозга — позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ). Особенность детекции ПЭТ-сканеров заключается в формировании изображения исключительно за счет пар противоположно направленных гамма-квантов, что обуславливает более высокое пространственное разрешение в сравнении с ОФЭКТ.

Стандартную подготовку пациента к ПЭТ-исследованию традиционно выполняют в соответствии с Европейскими рекомендациями 2021 г. [35]. Видео-ЭЭГ-мониторинг (систему расположения электродов «10–20») осуществляют в течение 2 ч до внутривенного введения радиотрейсера и в течение всего периода поглощения РФЛП, не менее 20 мин, для того чтобы убедиться в отсутствии эпилептических приступов во время исследования. Как минимум за 15 мин перед введением РФЛП пациент должен находиться в тихом темном помещении, в комфортном положении. Пациента необходимо проинструктировать о важности сохранения полного покоя перед исследованием: неподвижно лежать с закрытыми глазами, не разговаривать, не читать и не слушать музыку. При необходимости использования медикаментозной седации седативные препараты должны быть применены как можно позже, не менее чем через 20 мин после введения радиотрейсера, за несколько минут до сканирования. Для получения статических эмиссионных изображений сканирование начинают во временном промежутке между 30 и 60 мин после введения РФЛП [36]. Для исследований в динамике рекомендуется использовать один и тот же протокол сканирования, включая одинаковое время начала сканирования после введения РФЛП. Для нивелирования артефактов от движения пациентов, а

также при необходимости количественного анализа может быть выполнено динамическое сканирование в течение заданного временного интервала, оптимальное время начала динамического сканирования составляет 60–90 мин после инъекции РФЛП [35].

Существует большое количество радиотрейсеров, но наиболее широко для выявления эпилептогенных очагов в клинической практике применяют ^{18}F -фтордезоксиглюкозу. Ее использование позволяет косвенно оценить метаболизм на основании количественного изменения потребления глюкозы. Одно из существенных преимуществ ^{18}F -ФДГ — достаточно длительный период полураспада (110 мин). ПЭТ-сканирование выполняет в межкитальном периоде. Это обусловлено тем, что достаточная концентрация ^{18}F -ФДГ в веществе мозга достигается через 30–40 мин после инъекции и отражает суммационный метаболизм в течение этого периода. Такое длительное время накопления РФЛП не позволяет оценить непродолжительные нейронные процессы, такие как эпилептический приступ, как правило, длящийся одну или несколько минут [36].

Эпилептогенные очаги как при височной, так и при экстратемпоральной эпилепсии ассоциированы с участками снижения метаболизма глюкозы, размеры которых, как правило, превосходят размеры самих очагов. Зона гипометаболизма ^{18}F -ФДГ, вероятно, включает в себя область инициации и пропагации возбуждения, в связи с этим метод ПЭТ позволяет латерализовать и только приблизительно локализовать эпилептогенную зону, но точно установить область возникновения эпилептического припадка только с помощью ПЭТ, особенно при малых размерах очага, может быть затруднительно [37, 38].

В 10–43% случаев у пациентов с эпилепсией могут быть обнаружены дополнительные зоны гипометаболизма, чаще всего локализующиеся в ипсилатеральной лобной доле и, вероятно, индуцированные эпилептическим припадком. Кроме того, региональный гипометаболизм может быть вызван рядом других факторов, напрямую не связанных с эпилепсией: сопутствующими структурными изменениями в результате инфарктов, травм, инфекций и нейродегенеративных заболеваний, например болезни Альцгеймера. При интерпретации изображений ПЭТ следует учитывать, что при фокальных припадках, склонных к вторичной генерализации, можно наблюдать сниженную чувствительность эпилептогенных очагов к ^{18}F -ФДГ ПЭТ. В связи с этим интерпретацию ПЭТ исследований обязательно следует проводить при сопоставлении с клиническими данными и результатами ЭЭГ [39, 40].

Результаты ПЭТ с ^{18}F -ФДГ могут иметь значение для прогнозирования течения заболевания. Так, выявление зон гипометаболизма, ограниченных эпилептогенной зоной, было ассоциировано с более благоприятным послеоперационным исходом у пациентов с височной эпилепсией, в то же время у пациентов с эпилепсией экстратемпоральной локализации такой корреляции выявлено не было [41, 42]. Несоответствие между локализацией зоны гипометаболизма по данным ПЭТ, эпилептогенной зоной, обнаруженной с помощью ЭЭГ, и клинической картиной может быть предиктором неблагоприятного исхода хирургического лечения. Комбинированный анализ данных ПЭТ совместно с МРТ в случае согласованности данных этих методик позволяет выявить до 81–95% пациентов с благоприятным исходом хирургического лечения [43]. Причины противоречивых результатов достоверно не установлены, но существует гипотеза, что эти противоречия обусловлены быстрым распространением эпилептической

активности или длительным анамнезом эпилепсии [43, 44]. Данные исследований о чувствительности и специфичности позитронной эмиссионной томографии при предоперационном планировании пациентов с фармакорезистентной эпилепсией существенно различаются. По данным метаанализа, проведенного в 2007 г., положительное прогностическое значение (PPV) достигает 72–89% в зависимости от дизайна исследования [45].

ПЭТ. Антагонист центральных GABA-рецепторов

¹¹C-флумазенил (FMZ) — специфичный обратимо связывающийся антагонист центрального бензодиазепинового участка GABA-рецепторного комплекса. В одной из работ у 85% пациентов было отмечено снижением кортикального связывания ¹¹C-FMZ в эпилептогенном очаге [46]. У 55% пациентов были также выявлены зоны снижения кортикального связывания на удалении от эпилептогенного очага, что может затруднять диагностику. В других исследованиях отмечена меньшая распространенность участков накопления ¹¹C-FMZ эпилептогенными зонами по сравнению с участками гипометаболизма по данным ¹⁸F-FDG-ПЭТ, что потенциально может позволить с большей точностью локализовать эпилептогенные очаги [47, 48]. В метаанализе, проведенном в 2021 г., показатели чувствительности и специфичности ¹¹C-FMZ-ПЭТ составили 62% и 72% и были сопоставимы с показателями чувствительности и специфичности ¹⁸F-FDG-ПЭТ (66 и 71% соответственно). При этом была отмечена большая чувствительность ¹¹C-FMZ в подгруппе пациентов старше 30 лет с длительно существующей экстратемпоральной эпилепсией [48]. Результаты количественного анализа данных ПЭТ с ¹⁸F-FMZ и ¹⁸F-FDG-ПЭТ согласовывались с данными инвазивной ЭЭГ в 86% случаев и 71% случаев соответственно [49], что позволяет рассматривать обе эти методики в качестве неинвазивной диагностической альтернативы.

ПЭТ. Лиганды TSPO-рецепторов

Несмотря на то что первые исследования с TSPO-лигандами — биомаркерами нейронного воспаления — выполнены более 20 лет назад, новые радиотрейсеры до настоящего времени не нашли широкого применения в клинической практике. Результаты целого ряда исследований [50–52] подтверждают повышенное накопление TSPO-лигандов в эпилептогенном субстрате, что может отражать активацию микроглии и свидетельствовать о роли воспалительного процесса в патогенезе эпилепсии. В одном из исследований в течение недели после эпилептического статуса наблюдалось диффузное повышение уровня захвата TSPO-лигандов в веществе мозга, за исключением мозжечка. Авторы выдвигают предположение, что диффузное накопление РФЛП может быть отражением «эпилептической сети». В дальнейшем накопление TSPO-лигандов преимущественно локализовалось в участках мозга, типичных для локализации эпилептогенного очага, на фоне сохраняющегося низкоинтенсивного диффузного накопления [53]. Обнаруженная в ряде экспериментальных исследований корреляция экспрессии TSPO с результатами хирургического лечения, фармакорезистентностью и поведенческими расстройствами представляет научный интерес и требует дальнейшего изучения. TSPO-лиганды имеют потенциал в качестве препаратов для оценки

эффективности новых терапевтических стратегий, прогнозирования течения заболевания и выявления лекарственной устойчивости [54].

ПЭТ. Маркеры метаболизма и распределения рецепторов серотонина

Результаты патоморфологических исследований, свидетельствующие о повышении синтеза серотонина в эпилептогенной коре, в том числе у пациентов с фокальными кортикальными дисплазиями [55], обусловили необходимость поиска маркеров для его качественной и количественной оценки. Одним из таких маркеров является α -¹¹C-метил-*l*-триптофан (AMT), способный отслеживать метаболизм триптофана через серотонин/кинурениновый путь и выявлять эпилептогенные очаги в межкитальном периоде даже у пациентов с туберозным склерозом и кортикальными мальформациями, в основном типа IIB, в том числе при отсутствии участков гипометаболизма по данным ПЭТ с ¹⁸F-FDG. Чувствительность метода составляет около 70%, а специфичность приближается к 100% [56]. Эти исследования приобретают особое значение в диагностике эпилептогенности кортикальных туберов. Для туберозного склероза характерно выявление мультифокальных участков гипометаболизма, что существенно ограничивает применение ¹⁸F-FDG для оценки эпилептогенности каждого из них, в то время как подобная оценка могла бы привести к более селективным хирургическим вмешательствам, повышению эффективности и снижению рисков хирургического лечения. В исследовании, проведенном в 2013 г., у 68 из 95 пациентов с туберозным склерозом 1 и 2 типов данные ¹¹C-AMT-согласовались с данными иктальной видео-ЭЭГ, а у 28 из них удалось более точно локализовать эпилептогенные очаги. Помимо этого, применение ¹¹C-AMT-ПЭТ позволило установить эпилептогенные очаги у 10 из 17 пациентов с отсутствием отчетливых очагов эпилепсии по данным иктальной ЭЭГ [57]. По другим данным, в группе из 12 пациентов с туберозным склерозом чувствительность методики составила 17%, несмотря на высокую специфичность, достигавшую 100%, что позволило идентифицировать эпилептогенный очаг у 17% пациентов [58]. Небольшой опыт применения ПЭТ с α -¹¹C-метил-*l*-триптофаном (AMT) в том числе обусловлен малым периодом полураспада ¹¹C, составляющим около 20 мин, и, в этой связи, необходимостью использования циклотрона для его синтеза. Поэтому предметом научного поиска является поиск лигандов с более длительным периодом полураспада, в том числе на основе [18F], период полураспада которого составляет 110 мин. Один из таких лигандов, применяемых в научных исследованиях, — ¹⁸F-флуоро-бензамидоэтилпиперазин (¹⁸F-MPPF) — используют для исследования распределения рецепторов серотонина 5-гидрокситриптамина (5-HT1A), что позволяет выявить участки редукции синаптического серотонина в результате астроглиальной активации [59]. В одном из исследований 2018 г. накопление ¹⁸F-MPPF согласовывалось с данными ¹⁸F-FDG, а также со степенью выраженности эпилептических припадков и поведенческими расстройствами [60].

ПЭТ. Лиганды опиоидных рецепторов

Для исследования связывания различных типов опиоидных рецепторов используют следующие радиотрейсеры:

^{11}C -карфентанил (^{11}C -CFN) — агонист опиоидных рецепторов μ -типа; ^{11}C -N1'-метилналтриндол (^{11}C -MeNTI), связывающийся с δ -рецепторами; ^{11}C -дипренорфин (^{11}C -DPN) — неселективный агонист опиоидных рецепторов. Еще в 1988–1991 гг. сообщалось об изменении связывания μ - и δ -опиоидных рецепторов в постиктальном периоде в височной коре, ипсилатеральной эпилептогенному очагу [61–63]. Была отмечена меньшая распространенность участков повышения связывания радиотрейсеров с опиоидными рецепторами по сравнению с участками снижения поглощения ^{18}F -FDG. Позднее, в 2007 г. была выдвинута гипотеза об антиконвульсивном действии опиоидных пептидов и роли эндогенной опиоидной системы в контроле приступов [64]. В 2023 г. в группе пациентов с височной эпилепсией была выявлена корреляция изменений связывания ^{11}C -CFN с опиоидными рецепторами μ -типа с более высоким уровнем тревоги и депрессией, авторы предполагают, что потенциальным механизмом развития часто сопутствующих эпилепсии аффективных расстройств могут быть вызываемые эпилептическими припадками десенсбилизация и ингибирование опиоидных рецепторов [65].

ПЭТ/МРТ

Совмещенная позитронная эмиссионная томография и магнитная резонансная томография (ПЭТ/МРТ) — новая гибридная методика, позволяющая последовательно или одновременно оценить структурные и метаболические изменения головного мозга в рамках одного сканирования [66] (рис. 4). Этот гибридный безболезненный и малоинвазивный метод обладает высокой воспроизводимостью, позволяет снизить дозу облучения, не требует сложной и длительной подготовки к исследованию, имеет небольшое количество противопоказаний и возможных побочных реакций [67]. Его можно применять для картирования эпилептогенных зон при височной эпилепсии [68–70], а также при расположении зон эпилептической активности вне височных долей [71]. ПЭТ/МРТ обладает рядом преимуществ при обследовании пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. Среди прочего метод обладает потенциалом увеличить выявление фокальных кортикальных дисплазий (ФКД), которые в ряде случаев затруднительно обнаруживать на МРТ, в то время как хирургическое лечение этих мальформаций может привести к полному прекращению эпилептических приступов или существенно облегчить течение эпилепсии. Исследования эффективности гибридной методики ПЭТ/МРТ показали лучшие диагностические результаты и более точную идентификацию фокальных эпилептогенных очагов (в том числе у пациентов с рефрактерной эпилепсией) по сравнению с изолированным использованием ПЭТ или МРТ по отдельности, а также по сравнению с ПЭТ-КТ [71, 72].

В научных исследованиях последних лет для подтверждения этого предположения были использованы математические модели (статистический и корреляционный анализ), позволившие уточнить показания к назначению ПЭТ/МРТ с целью неинвазивной локализации эпилептогенных зон. По результатам этих исследований ПЭТ/МРТ может быть рекомендована пациентам с несогласующимися результатами МРТ и ЭЭГ без отчетливого эпилептогенного очага и пациентам с множественными патологическими участками. Результаты корреляционного анализа показали, что ПЭТ/МРТ может подтвердить МР-позитивные эпилептогенные очаги

и позволяет отличить пациентов, которым показано оперативное лечение, от неоперабельных пациентов. Техники постпроцессинга, такие как вычисление индекса асимметрии с использованием атласов мозга и анализ статистического параметрического картирования (SPM), могут количественно подтвердить визуальную оценку исследования ПЭТ/МРТ, а также предоставить дополнительную информацию для выбора тактики лечения [73]. Методика автоматического анализа внутривисочной метаболической асимметрии данных ПЭТ, выполненного после автоматической анатомической симметризации и корегистрации с данными МРТ (протокол PASCOM) независима от атласов ПЭТ здоровых добровольцев, более проста в применении и позволяет с большей точностью охарактеризовать и локализовать эпилептогенную зону [74].

Альтернативной неинвазивной методикой визуализации эпилептогенных зон является одновременное выполнение фМРТ и ЭЭГ. В исследованиях, опубликованных в 2012 г., положительная прогностическая значимость обнаружения межиктальной эпилептиформной активности и изменений BOLD-параметра в пределах 2 см от эпилептогенной зоны достигала 78%, в то время как отрицательная прогностическая значимость достигала 81% [74–77]. Методика совместного сбора данных ЭЭГ и фМРТ позволяет также различить изменения BOLD параметра в начале эпилептического приступа, во время распространения возбуждения и в предиктальный период [78].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К неотъемлемым этапам предоперационного обследования пациентов с фармакорезистентной эпилепсией относятся видео-ЭЭГ-мониторинг (для регистрации иктальной ЭЭГ и анализа эпилептиформных паттернов нейрофизиологом) и МРТ (для выявления морфологических изменений головного мозга). Результаты хирургического лечения напрямую зависят от точности локализации эпилептогенного субстрата диагностическими методиками. В то же время результаты МРТ и видео-ЭЭГ-мониторинга не всегда согласуются между собой, в ряде случаев недостаточно выполнения МРТ и ЭЭГ, как для точной локализации эпилептогенного очага, так и для того, чтобы отличить «операбельные» эпилептогенные очаги от «неоперабельных».

Несмотря на значительное количество публикаций, результаты которых демонстрируют преимущества использования однофотонной эмиссионной и позитронной эмиссионной томографии, а также гибридного метода ПЭТ/МРТ при отборе кандидатов для хирургического лечения, оптимальный план предоперационного обследования пациентов с фармакорезистентной эпилепсией до настоящего времени остается предметом научных споров. Алгоритм выбора радиоизотопной методики или их комбинации при различных заболеваниях, приводящих к фармакорезистентной эпилепсии, требует дальнейшего изучения.

Метод ОФЭКТ/КТ в настоящее время позволяет количественно оценить разницу перфузионных изменений в патологических участках мозга в иктальную и межиктальную фазы с возможностью последующей корегистрации с МРТ для уточнения эпилептогенного характера выявленных структурных изменений мозга либо локализации МР-негативных областей с аномальной перфузией.

ПЭТ применяют в основном в межиктальную фазу, и в этой связи требуется меньшая по сравнению с ОФЭКТ/КТ подготовка. Метод позволяет латерализовать и локализовать область инициации и распространения возбуждения. Сочетанный анализ данных ПЭТ с данными МРТ и ЭЭГ может быть эффективен при оценке резектабельности эпилептогенной зоны и прогнозировании результата хирургического лечения. Дальнейшие исследования лигандов рецепторов транслокаторного белка TSPO, опиоидных рецепторов и маркеров метаболизма серотонина представляют большой научный интерес. Применение этих лигандов обладает потенциалом к увеличению специфичности выявления эпилептогенного субстрата и селективности хирургического лечения, особенно у пациентов с фокальными кортикальными дисплазиями и туберозным склерозом, а также может

изменить представления о патогенетическом механизме эпилепсии и часто сочетающихся с ней аффективных расстройств.

Гибридный метод ПЭТ/МРТ в том числе с самой доступной молекулой ^{18}F -ФДГ потенциально способен внести значительный вклад в разработку алгоритма предоперационного обследования пациентов с фармакорезистентной эпилепсией и позволит уточнить наличие эпилептогенных зон в случае сомнительных результатов МРТ, очагов малых размеров и неоднозначных метаболических паттернов. Одним из перспективных направлений развития этого метода является внедрение в клиническую практику корреляционного анализа, полученные количественные данные могут быть полезными при определении возможности хирургического лечения пациентов с фармакорезистентной эпилепсией.

Литература

- Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol*. 2003; 16: 165–70.
- Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med*. 2011; 365: 919–26.
- Sirven JI. Epilepsy: a spectrum disorder. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015; 5: a022848.
- Jette N, Wiebe S. Update on the surgical treatment of epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2013; 26: 201–7.
- Ivanovic J, Larsson PG, Østby Y, et al. Seizure outcomes of temporal lobe epilepsy surgery in patients with normal MRI and without specific histopathology. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017; 159: 757–66.
- Мужикина Н. В., Королева Н. Ю., Касумов В. Р., Пушной П. В., Коротков А. Д., Котомин И. А., Киреев М. В. Клинический случай пациентки с фокальной корковой дисплазией IIa, прилежащей к речевому центру: диагностический и лечебный алгоритмы. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2022; 14 (4): 344–54.
- Collaborators, G.B.D.E. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019; 18, 357–75.
- Duncan JS, Winston GP, Koepp MJ, Ourselin S. Brain imaging in the assessment for epilepsy surgery. *Lancet Neurol*. 2016; 15: 420–33.
- Engel J, Jr. Surgery for Seizures. *N Engl J Med*. 1996; 334: 647–53.
- Télez-Zenteno JF, Ronquillo LH, Moien-Afshari F, Wiebe S. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res*. 2010; 89: 310–8.
- 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: 311–8.
- Spencer SS, Williamson PD, Bridgers SL, Mattson RH, Cicchetti DV, Spencer DD. Reliability and accuracy of localization by scalp ictal EEG. *Neurology*. 1985; 35: 1567–75.
- Taussig D, Montavont A, Isnard J. Invasive EEG explorations. *Neurophysiol Clin*. 2015; 45: 113–9.
- Bernasconi A, Bernasconi N, Bernhardt BC, Schrader D. Advances in MRI for “cryptogenic” epilepsies. *Nat Rev Neurol*. 2001; 7: 99–108.
- Keller SS, Cresswell P, Denby C, Wiesmann U, Eldridge P, Baker G, et al. Persistent seizures following left temporal lobe surgery are associated with posterior and bilateral structural and functional brain abnormalities. *Epilepsy Res*. 2007; 74: 131–9.
- Nelson L, Lapsiwala S, Haughton VM, Noyes J, Sadrzadeh AH, Moritz CH, Meyerand ME, Badie B. Preoperative mapping of the supplementary motor area in patients harboring tumors in the medial frontal lobe. *J Neurosurg*. 2002; 97 (5): 1108–14.
- Gaillard WD, Balsamo L, Xu B, McKinney C, Papero PH, Weinstein S, et al. fMRI language task panel improves determination of language dominance. *Neurology*. 2004; 26; 63 (8): 1403–8.
- Sabsevitz DS, Swanson SJ, Hammeke TA, Spanaki MV, Possing ET, Morris GL. 3rd, et al. Use of preoperative functional neuroimaging to predict language deficits from epilepsy surgery. *Neurology*. 2003; 60 (11): 1788–92.
- Norden AD, Blumenfeld H. The role of subcortical structures in human epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2002; 3 (3): 219–31.
- Rowe CC, Berkovic SF, Austin MC, McKay WJ, Bladin PF. Patterns of postictal cerebral blood flow in temporal lobe epilepsy: qualitative and quantitative analysis. *Neurology*. 1991; 41: 1096–3.
- Meneka Kaur Sidhua B, John S, Dunkana B, Josemir Sander. Neuroimaging in epilepsy. *Current opinion Neurology*. 2018; 31: 000–000.
- Neirinckx RD, Canning LR, Piper IM, Nowotnik DP, Pickett RD, Holmes RA, et al. Technetium-99m d,l-HM-PAO: a new radiopharmaceutical for SPECT imaging of regional cerebral blood perfusion. *J Nucl Med*. 1987; 28 (2): 191–202.
- Kapucu OL, Nobili F, Varrone A, Booij J, Vander Borgh T, Någren K, Darcourt J, et al. EANM procedure guideline for brain perfusion SPECT using 99mTc-labelled radiopharmaceuticals, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009; 36 (12): 2093–102.
- Rowe CC, Berkovic SF, Sia ST, Austin M, McKay WJ, Kalnins RM, et al. Localization of epileptic foci with postictal single photon emission computed tomography. *Ann Neurol*. 1989; 26 (5): 660–8.
- Spanaki MV, Zubal IG, MacMullan J, Spencer SS. Perictal SPECT localization verified by simultaneous intracranial EEG. *Epilepsia*. 1999; 40 (3): 267–74.
- Hogan RE, Lowe VJ, Bucholz RD. Triple-technique (MR imaging, single-photon emission CT, and CT) coregistration for image-guided surgical evaluation of patients with intractable epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999; 20 (6): 1054–8.
- Van Paesschen W, Dupont P, Sunaert S, Goffin K, Van Laere K. The use of SPECT and PET in routine clinical practice in epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2007; 20 (2): 194–202.
- Juni JE, Waxman AD, Devous MD Sr, Tikofsky RS, Ichise M, Van Heertum RL, et al. Society for Nuclear Medicine. Procedure guideline for brain perfusion SPECT using (99m) Tc radiopharmaceuticals 3.0. *J Nucl Med Technol*. 2009; 37 (3): 191–5.
- Kaiboriboon K, Lowe VJ, Chantarujikapong SI, Hogan RE. The usefulness of subtraction ictal SPECT coregistered to MRI in single- and dual-headed SPECT cameras in partial epilepsy. *Epilepsia*. 2002; 43 (4): 408–14.
- Chen T, Guo L. The role of SISCOM in preoperative evaluation for patients with epilepsy surgery: A meta-analysis. *Seizure*. 2016; 41: 43–50.
- Карпов О. Э., Бронов О. Ю., Вахромеева М. Н., Зюев А. А.,

- Вахрамеева А. Ю., Маринец А. А. Протокол SISCOM в диагностике эпилепсии (первые данные). Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. 2018; 13 (3): 75–78.
32. Ahnlike JA, Rosén I, Lindén-Mickelsson Tech P, Källén K. Does SISCOM contribute to favorable seizure outcome after epilepsy surgery? *Epilepsia*. 2007; 48 (3): 579–88.
 33. Desai A, Bekelis K, Thadani VM, Roberts DW, Jobst BC, Duhaime AC, et al. Interictal PET and ictal subtraction SPECT: sensitivity in the detection of seizure foci in patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia*. 2013; 54 (2): 341–50.
 34. Perry MS, Bailey L, Freedman D, Donahue D, Malik S, Head H, et al. Coregistration of multimodal imaging is associated with favourable two-year seizure outcome after paediatric epilepsy surgery. *Epileptic Disord*. 2017; 19 (1): 40–48.
 35. Guedj E, Varrone A, Boellaard R, Albert NL, Barthel H, van Berckel B, et al. Correction to: EANM procedure guidelines for brain PET imaging using [18F]FDG, version 3. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 May; 49 (6): 2100–1. DOI: 10.1007/s00259-022-05755-3. Erratum for: *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 Jan; 49 (2): 632–51. PMID: 35254483; PMCID: PMC9016017.
 36. Barrington SF, Koutroumanidis M, Agathonikou A, Marsden PK, Binnie CD, Polkey CE, et al. Clinical value of "ictal" FDG-positron emission tomography and the routine use of simultaneous scalp EEG studies in patients with intractable partial epilepsies. *Epilepsia*. 1998; 39 (7): 753–66.
 37. 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: 1306–14.
 38. Mendes Coelho VC, Morita ME, Amorim BJ, et al. Automated online quantification method for 18F-FDG positron emission tomography/CT improves detection of the epileptogenic zone in patients with pharmacoresistant epilepsy. *Front Neurol*. 2017; 8: 453.
 39. Takaya S, Hanakawa T, Hashikawa K, Ikeda A, Sawamoto N, Nagamine T, et al. Prefrontal hypofunction in patients with intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2006; 67 (9): 1674–6. DOI: 10.1212/01.wnl.0000242628.26978.e2.
 40. Wong CH, Bleasel A, Wen L, Eberl S, Byth K, Fulham M, et al. The topography and significance of extratemporal hypometabolism in refractory mesial temporal lobe epilepsy examined by FDG-PET. *Epilepsia*. 2010; 51 (8): 1365–73.
 41. Henry TR, Sutherland WW, Engel J Jr, et al. Interictal cerebral metabolism in partial epilepsies of neocortical origin. *Epilepsy Res*. 1991; 10: 174–82.
 42. da Silva EA, Chugani DC, Muzik O, Chugani HT. Identification of frontal lobe epileptic foci in children using positron emission tomography. *Epilepsia*. 1997; 38: 1198–208.
 43. 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 (6): 509–20.
 44. Sadzot B, Debets RM, Maquet P, et al. Regional brain glucose metabolism in patients with complex partial seizures investigated by intracranial EEG. *Epilepsy Res*. 1992; 12: 121–9.
 45. Chan TLH, Romsa J, Steven DA, Burneo JG. Refractory epilepsy: the role of positron emission tomography. *Canadian Journal of Neurological Sciences. Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*. 2017; 45 (01): 30–34. DOI: 10.1017/cjn.2017.244.
 46. Koepp MJ, Hammers A, Labbé C, Woermann FG, Brooks DJ, Duncan JS. 11C-flumazenil PET in patients with refractory temporal lobe epilepsy and normal MRI. *Neurology*. 2000.
 47. Juhász C, Buth A, Chugani DC, Kupsky WJ, Chugani HT, Shah AK, et al. Successful surgical treatment of an inflammatory lesion associated with new-onset refractory status epilepticus. *Neurosurgical Focus FOC*. 2013; 34 (6): E5. Retrieved Mar 21, 2023.
 48. Niu N, Xing H, Wu M, Ma Y, Liu Y, Ba J, et al. Performance of PET imaging for the localization of epileptogenic zone in patients with epilepsy: a meta-analysis. *European Radiology*. 2021; 31 (8): 6353–66. DOI: 10.1007/s00330-020-07645-4.
 49. Avendaño-Estrada A, Velasco F, Velasco AL, Cuellar-Herrera M, Saucedo-Alvarado PE, Marquez-Franco R, et al. Quantitative analysis of [18F]FFMZ and [18F]FDG PET studies in the localization of seizure onset zone in drug-resistant temporal lobe epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2019; 97 (4): 232–40.
 50. Gershen LD, Zanotti-Fregonara P, Dustin IH, Liow JS, Hirvonen J, Kreisl WC, et al. Neuroinflammation in temporal lobe epilepsy measured using positron emission tomographic imaging of translocator protein. *JAMA Neurol*. 2015; 72 (8): 882–8. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.0941. Erratum in: *JAMA Neurol*. 2015; 72 (8): 950.
 51. Günther L, Lindner S, Rominger A, Keck M, Salvamoser JD, Albert NL, et al. Identification of brain regions predicting epileptogenesis by serial [18F]GE-180 positron emission tomography imaging of neuroinflammation in a rat model of temporal lobe epilepsy. *Neuroimage Clin*. 2017; 15: 35–44.
 52. Dickstein LP, Liow JS, Austermuehle A, Zoghbi S, Inati SK, Zaghoul K, et al. Neuroinflammation in neocortical epilepsy measured by PET imaging of translocator protein. *Epilepsia*. 2019; 60 (6): 1248–54.
 53. Brackhan, Mirjam & Bascuñana, Pablo & Postema, Johannes & Ross, Tobias & Bengel, Frank & Bankstahl, et al. Serial quantitative TSPO-targeted PET reveals peak microglial activation up to 2 weeks after an epileptogenic brain insult. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2016; 57. DOI: 10.2967/jnumed.116.172494.
 54. Boullieret V, Dedeurwaerdere S. What value can TSPO PET bring for epilepsy treatment? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2021.
 55. Trotter S, Evrard B, Vignal JP, Scarabin JM, Chauvel P. The serotonergic innervation of the cerebral cortex in man and its changes in focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res*. 1996; 25: 79–106.
 56. Kumar A, Asano E, Chugani HT. α -[¹¹C]-methyl-L-tryptophan PET for tracer localization of epileptogenic brain regions: clinical studies. *Biomark Med*. 2011; 5 (5): 577–84.
 57. Chugani HT, Luat AF, Kumar A, Govindan R, Pawlik K, Asano E. α -[¹¹C]-Methyl-L-tryptophan--PET in 191 patients with tuberous sclerosis complex. *Neurology*. 2013; 81 (7): 674–80. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a08f3f. Epub 2013 Jul 12.
 58. Rubí S, Costes N, Heckemann RA, Bouvard S, Hammers A, Martí Fuster B, et al. Positron emission tomography with α -[¹¹C]methyl-L-tryptophan in tuberous sclerosis complex-related epilepsy. *Epilepsia*. 2013.
 59. Merlet I, Ostrowsky K, Costes N, Rylvlin P, Isnard J, Faillenot I, et al. 5-HT_{1A} receptor binding and intracerebral activity in temporal lobe epilepsy: an [18F]MPPF-PET study. *Brain*. 2004; 127 (Pt 4): 900–13.
 60. Di Liberto V, van Dijk RM, Brendel M, Waldron AM, Möller C, Koska I, et al. Imaging correlates of behavioral impairments: An experimental PET study in the rat pilocarpine epilepsy model. *Neurobiology of Disease*. 2018; 118: 9–21.
 61. Frost JJ, Mayberg HS, Fisher RS, Douglass KH, Dannals RF, Links JM, et al. Mu-opiate receptors measured by positron emission tomography are increased in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 1988; 23: 231–7.
 62. Madar I, Lesser RP, Krauss G, Zubieta JK, Lever JR, Kinter CM, et al. Imaging of delta- and mu-opioid receptors in temporal lobe epilepsy by positron emission tomography. *Ann Neurol*. 1997; 41: 358–67.
 63. Mayberg HS, Sadzot B, Meltzer CC, Fisher RS, Lesser RP, Dannals RF, et al. Quantification of mu and non-mu opiate receptors in temporal lobe epilepsy using positron emission tomography. *Ann Neurol*. 1991; 30: 3–11.
 64. Hammers A, Asselin MC, Hinz R, et al. Upregulation of opioid receptor binding following spontaneous epileptic seizures. *Brain*. 2007; 130: 1009–16.
 65. Sone D, Galovic M, Myers J, Leonhardt G, Rabiner I, Duncan JS, et al. Contribution of the μ -opioid receptor system to affective disorders in temporal lobe epilepsy: A bidirectional relationship? *Epilepsia*. 2022 Nov 15.
 66. Ding YS, Chen BB, Glielmi C, Friedman K, Devinsky O. A pilot study in epilepsy patients using simultaneous PET/MR. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; 4: 459–70.
 67. 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.
68. 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.
 69. Shang K, Wang J, Fan X, Cui B, Ma J, Yang H, et al. Clinical value of hybrid TOF-PET/MR imaging-based multiparametric imaging in localizing seizure focus in patients with MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Am J Neuroradiol*. 2018; 39: 1791–8.
 70. Sun K, Ren Z, Yang D, Wang X, Yu T, Ni D, et al. Voxel-based morphometric MRI post-processing and PET/MRI co-registration reveal subtle abnormalities in cingulate epilepsy. *Epilepsy Res*. 2021; 171: 106568.
 71. Traub-Weidinger T, Muzik O, Sundar LKS, Aull-Watschinger S, Beyer T, Hacker M, et al. Utility of absolute quantification in non-lesional extratemporal lobe epilepsy using FDG PET/MR imaging. *Front Neurol*. 2020; 11: 54.
 72. Kikuchi K, Togao O, Yamashita K, Momosaka D, Nakayama T, Kitamura Y, et al. Diagnostic accuracy for the epileptogenic zone detection in focal epilepsy could be higher in FDG-PET/MRI than in FDG-PET/CT. *Eur Radiol*. 2021; 31: 2915–22.
 73. Borbély K, Emri M, Kenessey I, Tóth M, Singer J, Barsi P, et al. PET/MRI in the presurgical evaluation of patients with epilepsy: a concordance analysis. *Biomedicines*. 2022; 10 (5): 949.
 74. Aslam S, Damodaran N, Rajeshkannan R, Sarma M, Gopinath S, Pillai A. Asymmetry index in anatomically symmetrized FDG-PET for improved epileptogenic focus detection in pharmacoresistant epilepsy. *J Neurosurg*. 2022; 138 (3): 828–36.
 75. Meletti S, Vignoli A, Benuzzi F, Avanzini P, Ruggieri A, Pugnaghi M, et al. Ictal involvement of the nigrostriatal system in subtle seizures of ring chromosome 20 epilepsy. *Epilepsia*. 2012; 53: e156–e160.
 76. Chaudhary UJ, Carmichael DW, Rodionov R, Thornton RC, Bartlett P, Vulliemoz S, et al. Mapping preictal and ictal haemodynamic networks using video-electroencephalography and functional imaging. *Brain J Neurol*. 2012; 135: 3645–63.
 77. Vaudano AE, Carmichael DW, Salek-Haddadi A, Ramp S, Stefan H, Lemieux L, et al. Networks involved in seizure initiation: A reading epilepsy case studied with EEG-fMRI and MEG. *Neurology*. 2012; 79: 249–53.
 78. Coan AC, Chaudhary UJ, Grouiller F, Campos BM, Perani S, De Ciantis A, et al. EEG-fMRI in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87: 642–49.

References

1. Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol*. 2003; 16: 165–70.
2. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med*. 2011; 365: 919–26.
3. Sirven JI. Epilepsy: a spectrum disorder. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015; 5: a022848.
4. Jette N, Wiebe S. Update on the surgical treatment of epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2013; 26: 201–7.
5. Ivanovic J, Larsson PG, Østby Y, et al. Seizure outcomes of temporal lobe epilepsy surgery in patients with normal MRI and without specific histopathology. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017; 159: 757–66.
6. Muzhikina NV, Koroleva NYu, Kasumov VR, Pushnoj PV, Korotkov AD, Kotomin IA, Kireev MV. Klinicheskij sluchaj pacientki s fokal'noj korkovoj displaziej IIa, prilozhashhej k rechevomu centru: diagnosticheskij i lechebnyj algoritmy. Ehplepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya. 2022; 14 (4): 344–54. Russian.
7. Collaborators, G.B.D.E. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019; 18: 357–75.
8. Duncan JS, Winston GP, Koeppe MJ, Ourselin S. Brain imaging in the assessment for epilepsy surgery. *Lancet Neurol*. 2016; 15: 420–33.
9. Engel J, Jr. Surgery for Seizures. *N Engl J Med*. 1996; 334: 647–53.
10. Téllez-Zenteno JF, Ronquillo LH, Moien-Afshari F, Wiebe S. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res*. 2010; 89: 310–8.
11. 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: 311–8.
12. Spencer SS, Williamson PD, Bridgers SL, Mattson RH, Cicchetti DV, Spencer DD. Reliability and accuracy of localization by scalp ictal EEG. *Neurology*. 1985; 35: 1567–75.
13. Taussig D, Montavont A, Isnard J. Invasive EEG explorations. *Neurophysiol Clin*. 2015; 45: 113–9.
14. Bernasconi A, Bernasconi N, Bernhardt BC, Schrader D. Advances in MRI for “cryptogenic” epilepsies. *Nat Rev Neurol*. 2001; 7: 99–108.
15. Keller SS, Cresswell P, Denby C, Wiesmann U, Eldridge P, Baker G, et al. Persistent seizures following left temporal lobe surgery are associated with posterior and bilateral structural and functional brain abnormalities. *Epilepsy Res*. 2007; 74: 131–9.
16. Nelson L, Lapsiwala S, Haughton VM, Noyes J, Sadrzadeh AH, Moritz CH, Meyerand ME, Badie B. Preoperative mapping of the supplementary motor area in patients harboring tumors in the medial frontal lobe. *J Neurosurg*. 2002; 97 (5): 1108–14.
17. Gaillard WD, Balsamo L, Xu B, McKinney C, Papero PH, Weinstein S, et al. fMRI language task panel improves determination of language dominance. *Neurology*. 2004; 26; 63 (8): 1403–8.
18. Sabsevitz DS, Swanson SJ, Hammeke TA, Spanaki MV, Possing ET, Morris GL. 3rd, et al. Use of preoperative functional neuroimaging to predict language deficits from epilepsy surgery. *Neurology*. 2003; 60 (11): 1788–92.
19. Norden AD, Blumenfeld H. The role of subcortical structures in human epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2002; 3 (3): 219–31.
20. Rowe CC, Berkovic SF, Austin MC, McKay WJ, Bladin PF. Patterns of postictal cerebral blood flow in temporal lobe epilepsy: qualitative and quantitative analysis. *Neurology*. 1991; 41: 1096–3.
21. Meneka Kaur Sidhua B, John S, Dunkana B, Josemir Sander. Neuroimaging in epilepsy. *Current opinion Neurology*. 2018; 31: 000–000.
22. Neirinckx RD, Canning LR, Piper IM, Nowotnik DP, Pickett RD, Holmes RA, et al. Technetium-99m d,l-HM-PAO: a new radiopharmaceutical for SPECT imaging of regional cerebral blood perfusion. *J Nucl Med*. 1987; 28 (2): 191–202.
23. Kapucu OL, Nobili F, Varrone A, Booi J, Vander Borgh T, Någren K, Darcourt J, et al. EANM procedure guideline for brain perfusion SPECT using 99mTc-labelled radiopharmaceuticals, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009; 36 (12): 2093–102.
24. Rowe CC, Berkovic SF, Sia ST, Austin M, McKay WJ, Kalnins RM, et al. Localization of epileptic foci with postictal single photon emission computed tomography. *Ann Neurol*. 1989; 26 (5): 660–8.
25. Spanaki MV, Zubal IG, MacMullan J, Spencer SS. Periictal SPECT localization verified by simultaneous intracranial EEG. *Epilepsia*. 1999; 40 (3): 267–74.
26. Hogan RE, Lowe VJ, Bucholz RD. Triple-technique (MR imaging, single-photon emission CT, and CT) coregistration for image-guided surgical evaluation of patients with intractable epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999; 20 (6): 1054–8.
27. Van Paesschen W, Dupont P, Sunaert S, Goffin K, Van Laere K. The use of SPECT and PET in routine clinical practice in epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2007; 20 (2): 194–202.
28. Juni JE, Waxman AD, Devous MD Sr, Tikofsky RS, Ichise M, Van Heertum RL, et al. Society for Nuclear Medicine. Procedure guideline for brain perfusion SPECT using (99m) Tc radiopharmaceuticals 3.0. *J Nucl Med Technol*. 2009; 37 (3): 191–5.
29. Kaiboriboon K, Lowe VJ, Chantarujikapong SI, Hogan RE. The usefulness of subtraction ictal SPECT coregistered to MRI in single- and dual-headed SPECT cameras in partial epilepsy.

- Epilepsia. 2002; 43 (4): 408–14.
30. Chen T, Guo L. The role of SISCOM in preoperative evaluation for patients with epilepsy surgery: A meta-analysis. *Seizure*. 2016; 41: 43–50.
 31. Karpov OЕh, Bronov OYU, Vaxromeeva MN, Zuev AA, Vaxrameeva AYU, Marinec AA. Protokol SISCOM v diagnostike ehpilepsii (pervye dannye). *Vestnik Nacional'nogo mediko-xirurgicheskogo Centra im. N. I. Pirogova*. 2018; 13 (3): 75–78. Russian.
 32. Ahnlike JA, Rosén I, Lindén-Mickelsson Tech P, Källén K. Does SISCOM contribute to favorable seizure outcome after epilepsy surgery? *Epilepsia*. 2007; 48 (3): 579–88.
 33. Desai A, Bekelis K, Thadani VM, Roberts DW, Jobst BC, Duhaime AC, et al. Interictal PET and ictal subtraction SPECT: sensitivity in the detection of seizure foci in patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia*. 2013; 54 (2): 341–50.
 34. Perry MS, Bailey L, Freedman D, Donahue D, Malik S, Head H, et al. Coregistration of multimodal imaging is associated with favourable two-year seizure outcome after paediatric epilepsy surgery. *Epileptic Disord*. 2017; 19 (1): 40–48.
 35. Guedj E, Varrone A, Boellaard R, Albert NL, Barthel H, van Berckel B, et al. Correction to: EANM procedure guidelines for brain PET imaging using [18F]FDG, version 3. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 May; 49 (6): 2100–1. DOI: 10.1007/s00259-022-05755-3. Erratum for: *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 Jan; 49 (2): 632–51. PMID: 35254483; PMCID: PMC9016017.
 36. Barrington SF, Koutroumanidis M, Agathonikou A, Marsden PK, Binnie CD, Polkey CE, et al. Clinical value of "ictal" FDG-positron emission tomography and the routine use of simultaneous scalp EEG studies in patients with intractable partial epilepsies. *Epilepsia*. 1998; 39 (7): 753–66.
 37. 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: 1306–14.
 38. Mendes Coelho VC, Morita ME, Amorim BJ, et al. Automated online quantification method for 18F-FDG positron emission tomography/CT improves detection of the epileptogenic zone in patients with pharmacoresistant epilepsy. *Front Neurol*. 2017; 8: 453.
 39. Takaya S, Hanakawa T, Hashikawa K, Ikeda A, Sawamoto N, Nagamine T, et al. Prefrontal hypofunction in patients with intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2006; 67 (9): 1674–6. DOI: 10.1212/01.wnl.0000242628.26978.e2.
 40. Wong CH, Bleasel A, Wen L, Eberl S, Byth K, Fulham M, et al. The topography and significance of extratemporal hypometabolism in refractory mesial temporal lobe epilepsy examined by FDG-PET. *Epilepsia*. 2010; 51 (8): 1365–73.
 41. Henry TR, Sutherland WW, Engel J Jr, et al. Interictal cerebral metabolism in partial epilepsies of neocortical origin. *Epilepsy Res*. 1991; 10: 174–82.
 42. da Silva EA, Chugani DC, Muzik O, Chugani HT. Identification of frontal lobe epileptic foci in children using positron emission tomography. *Epilepsia*. 1997; 38: 1198–208.
 43. 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 (6): 509–20.
 44. Sadzot B, Debets RM, Maquet P, et al. Regional brain glucose metabolism in patients with complex partial seizures investigated by intracranial EEG. *Epilepsy Res*. 1992; 12: 121–9.
 45. Chan TLH, Romsa J, Steven DA, Burneo JG. Refractory epilepsy: the role of positron emission tomography. *Canadian Journal of Neurological Sciences. Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*. 2017; 45 (01): 30–34. DOI: 10.1017/cjn.2017.244.
 46. Koeppe MJ, Hammers A, Labbé C, Woermann FG, Brooks DJ, Duncan JS. 11C-flumazenil PET in patients with refractory temporal lobe epilepsy and normal MRI. *Neurology*. 2000.
 47. Juhász C, Buth A, Chugani DC, Kupsky WJ, Chugani HT, Shah AK, et al. Successful surgical treatment of an inflammatory lesion associated with new-onset refractory status epilepticus. *Neurosurgical Focus FOC*. 2013; 34 (6): E5. Retrieved Mar 21, 2023.
 48. Niu N, Xing H, Wu M, Ma Y, Liu Y, Ba J, et al. Performance of PET imaging for the localization of epileptogenic zone in patients with epilepsy: a meta-analysis. *European Radiology*. 2021; 31 (8): 6353–66. DOI: 10.1007/s00330-020-07645-4.
 49. Avendaño-Estrada A, Velasco F, Velasco AL, Cuellar-Herrera M, Saucedo-Alvarado PE, Marquez-Franco R, et al. Quantitative analysis of [18F]FFMZ and [18F]FDG PET studies in the localization of seizure onset zone in drug-resistant temporal lobe epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2019; 97 (4): 232–40.
 50. Gershen LD, Zanutti-Fregonara P, Dustin IH, Liow JS, Hirvonen J, Kreisl WC, et al. Neuroinflammation in temporal lobe epilepsy measured using positron emission tomographic imaging of translocator protein. *JAMA Neurol*. 2015; 72 (8): 882–8. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.0941. Erratum in: *JAMA Neurol*. 2015; 72 (8): 950.
 51. Günther L, Lindner S, Rominger A, Keck M, Salvamoser JD, Albert NL, et al. Identification of brain regions predicting epileptogenesis by serial [18F]GE-180 positron emission tomography imaging of neuroinflammation in a rat model of temporal lobe epilepsy. *Neuroimage Clin*. 2017; 15: 35–44.
 52. Dickstein LP, Liow JS, Austermuehle A, Zoghbi S, Inati SK, Zaghoul K, et al. Neuroinflammation in neocortical epilepsy measured by PET imaging of translocator protein. *Epilepsia*. 2019; 60 (6): 1248–54.
 53. Brackhan, Mirjam & Bascuñana, Pablo & Postema, Johannes & Ross, Tobias & Bengel, Frank & Bankstahl, et al. Serial quantitative TSPO-targeted PET reveals peak microglial activation up to 2 weeks after an epileptogenic brain insult. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2016; 57. DOI: 10.2967/jnumed.116.172494.
 54. Boullieret V, Dedeurwaerdere S. What value can TSPO PET bring for epilepsy treatment? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2021.
 55. Trottier S, Evrard B, Vignal JP, Scarabin JM, Chauvel P. The serotonergic innervation of the cerebral cortex in man and its changes in focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res*. 1996; 25: 79–106.
 56. Kumar A, Asano E, Chugani HT. α -[¹¹C]-methyl-L-tryptophan PET for tracer localization of epileptogenic brain regions: clinical studies. *Biomark Med*. 2011; 5 (5): 577–84.
 57. Chugani HT, Luat AF, Kumar A, Govindan R, Pawlik K, Asano E. α -[¹¹C]-Methyl-L-tryptophan--PET in 191 patients with tuberous sclerosis complex. *Neurology*. 2013; 81 (7): 674–80. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a08f3f. Epub 2013 Jul 12.
 58. Rubi S, Costes N, Heckemann RA, Bouvard S, Hammers A, Martí Fuster B, et al. Positron emission tomography with α -[¹¹C]methyl-L-tryptophan in tuberous sclerosis complex-related epilepsy. *Epilepsia*. 2013.
 59. Merlet I, Ostrowsky K, Costes N, Ryvlin P, Isnard J, Faillenot I, et al. 5-HT_{1A} receptor binding and intracerebral activity in temporal lobe epilepsy: an [18F]MPPF-PET study. *Brain*. 2004; 127 (Pt 4): 900–13.
 60. Di Liberto V, van Dijk RM, Brendel M, Waldron AM, Möller C, Koska I, et al. Imaging correlates of behavioral impairments: An experimental PET study in the rat pilocarpine epilepsy model. *Neurobiology of Disease*. 2018; 118: 9–21.
 61. Frost JJ, Mayberg HS, Fisher RS, Douglass KH, Dannals RF, Links JM, et al. Mu-opiate receptors measured by positron emission tomography are increased in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 1988; 23: 231–7.
 62. Madar I, Lesser RP, Krauss G, Zubieta JK, Lever JR, Kinter CM, et al. Imaging of delta- and mu-opioid receptors in temporal lobe epilepsy by positron emission tomography. *Ann Neurol*. 1997; 41: 358–67.
 63. Mayberg HS, Sadzot B, Meltzer CC, Fisher RS, Lesser RP, Dannals RF, et al. Quantification of mu and non-mu opiate receptors in temporal lobe epilepsy using positron emission tomography. *Ann Neurol*. 1991; 30: 3–11.
 64. Hammers A, Asselin MC, Hinz R, et al. Upregulation of opioid receptor binding following spontaneous epileptic seizures. *Brain*. 2007; 130: 1009–16.
 65. Sone D, Galovic M, Myers J, Leonhardt G, Rabiner I, Duncan JS, et al. Contribution of the μ -opioid receptor system to affective disorders in temporal lobe epilepsy: A bidirectional relationship? *Epilepsia*. 2022 Nov 15.

66. Ding YS, Chen BB, Glielmi C, Friedman K, Devinsky O. A pilot study in epilepsy patients using simultaneous PET/MR. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; 4: 459–70.
67. 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.
68. 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.
69. Shang K, Wang J, Fan X, Cui B, Ma J, Yang H, et al. Clinical value of hybrid TOF-PET/MR imaging-based multiparametric imaging in localizing seizure focus in patients with MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Am J Neuroradiol*. 2018; 39: 1791–8.
70. Sun K, Ren Z, Yang D, Wang X, Yu T, Ni D, et al. Voxel-based morphometric MRI post-processing and PET/MRI co-registration reveal subtle abnormalities in cingulate epilepsy. *Epilepsy Res*. 2021; 171: 106568.
71. Traub-Weidinger T, Muzik O, Sundar LKS, Aull-Watschinger S, Beyer T, Hacker M, et al. Utility of absolute quantification in non-lesional extratemporal lobe epilepsy using FDG PET/MR imaging. *Front Neurol*. 2020; 11: 54.
72. Kikuchi K, Togao O, Yamashita K, Momosaka D, Nakayama T, Kitamura Y, et al. Diagnostic accuracy for the epileptogenic zone detection in focal epilepsy could be higher in FDG-PET/MRI than in FDG-PET/CT. *Eur Radiol*. 2021; 31: 2915–22.
73. Borbély K, Emri M, Kenessey I, Tóth M, Singer J, Barsi P, et al. PET/MRI in the presurgical evaluation of patients with epilepsy: a concordance analysis. *Biomedicines*. 2022; 10 (5): 949.
74. Aslam S, Damodaran N, Rajeshkannan R, Sarma M, Gopinath S, Pillai A. Asymmetry index in anatomically symmetrized FDG-PET for improved epileptogenic focus detection in pharmacoresistant epilepsy. *J Neurosurg*. 2022; 138 (3): 828–36.
75. Meletti S, Vignoli A, Benuzzi F, Avanzini P, Ruggieri A, Pugnaghi M, et al. Ictal involvement of the nigrostriatal system in subtle seizures of ring chromosome 20 epilepsy. *Epilepsia*. 2012; 53: e156–e160.
76. Chaudhary UJ, Carmichael DW, Rodionov R, Thornton RC, Bartlett P, Vulliemoz S, et al. Mapping preictal and ictal haemodynamic networks using video-electroencephalography and functional imaging. *Brain J Neurol*. 2012; 135: 3645–63.
77. Vaudano AE, Carmichael DW, Salek-Haddadi A, Rampp S, Stefan H, Lemieux L, et al. Networks involved in seizure initiation: A reading epilepsy case studied with EEG-fMRI and MEG. *Neurology*. 2012; 79: 249–53.
78. Coan AC, Chaudhary UJ, Grouiller F, Campos BM, Perani S, De Ciantis A, et al. EEG-fMRI in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87: 642–49.