

Univerzita Karlova

2. lékařská fakulta

Studijní program: Neurovědy



MUDr. Vlastimil Šulc

Funkční a strukturální konektivita lidského neokortexu v epileptochirurgii

Functional and structural connectivity of human neocortex in
epileptosurgery

Disertační práce

Vedoucí závěrečné práce: doc. MUDr. Daniel Hořínek, Ph. D.

Konzultant: prof. MUDr. Petr Marusič, Ph. D.

Praha, 2020

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 13.05.2020

MUDr. Vlastimil Šulc

Identifikační záznam:

ŠULC, Vlastimil. *Funkční a strukturální konektivita lidského neokortexu v epileptochirurgii. [Functional and structural connectivity of human neocortex in epileptosurgery].* Praha, 2020. 89 stran, počet příloh 4. Disertační práce (Ph. D.) Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta, Neurologická klinika. Vedoucí závěrečné práce: doc. MUDr. Daniel Hořínek, Ph.D..

Klíčová slova: epilepsie, epileptochirurgie, SPECT, PET, MRI-negativní epilepsie, iEEG, ECoG

Key words: epilepsy, epilepsy surgery, SPECT, PET, MRI-negative epilepsy, iEEG, ECoG

OBSAH

ABSTRAKT	8
1. ÚVOD	12
2. CÍLE PRÁCE A HYPOTÉZY	16
2.1. Hodnocení přínosu neinvazivních vyšetření a jejich vztah k příznivým epileptochirurgickým výsledkům a nETLE	16
2.2. Hodnocení přínosu SPM-SPECT u neselektované populace pacientů s MRI negativní fokální epilepsií.....	16
2.3. Hodnocení významu interiktálního skalpového EEG a intraoperační ECoG u pacientů s MRI-negativní TLE.....	16
2.4. Hodnocení endovaskulárních záznamových technik intrakraniálního širokopásmové EEG monitorování	16
3. METODIKA	17
3.1. Metodika hodnocení přínosu neinvazivních vyšetření a jejich vztah k vynikajícím epileptochirurgickým výsledkům	17
3.1.1. <i>Studijní protokol a výběr pacientů</i>	17
3.1.2. <i>Předoperační vyšetření</i>	17
3.1.3. <i>Analýza dat</i>	19
3.2. Metodika hodnocení přínosu SPM-SPECT u pacientů s MRI-negativní fokální epilepsií.....	20
3.2.1. <i>Studijní protokol a výběr pacientů</i>	20
3.2.2. <i>Studovaná populace</i>	20
3.2.3. <i>Kontrolní subjekty</i>	21
3.2.4. <i>Data SPECT pacientů</i>	21
3.2.5. <i>Zpracování dat</i>	22
3.2.6. <i>Perfuzní mapy</i>	24
3.2.7. <i>Hodnocení</i>	26
3.2.8. <i>Statistická analýza</i>	26
3.3. Metodika hodnocení významu interiktálního skalpového EEG a intraoperační ECoG u pacientů s MRI-negativní TLE	26
3.3.1. <i>Výběr pacientů</i>	26
3.3.2. <i>Neurozobrazování</i>	27
3.3.3. <i>Skalpové EEG</i>	29
3.3.4. <i>Celková anestezie</i>	29
3.3.5. <i>Intraoperační ECoG</i>	30
3.3.6. <i>Operační výkon a pooperační výsledky</i>	30
3.3.7. <i>Statistická analýza</i>	30
3.4. Metodika hodnocení endovaskulárních záznamových technik intrakraniálního širokopásmové EEG monitorování.....	31
3.4.1. <i>Chirurgický výkon</i>	31

3.4.2. <i>Elektrofyzologie</i>	32
3.4.3. <i>Analýza dat</i>	32
4. VÝSLEDKY	33
4.1. Výsledky hodnocení přínosu neinvazivních vyšetření a jejich vztah k příznivým epileptochirurgickým výsledkům	33
4.1.1. <i>Charakteristika pacientů</i>	33
4.1.2. <i>Interiktální skalpové EEG</i>	33
4.1.3. <i>Iktální semiologie a skalpové EEG</i>	33
4.1.4. <i>SPECT</i>	33
4.1.5. <i>Výběr kandidátů intrakraniálního EEG a pooperační výsledky</i>	33
4.1.6. <i>Intrakraniální monitorování, chirurgický výkon a histologie</i>	35
4.1.7. <i>Chirurgické výsledky</i>	36
4.2. Výsledky hodnocení přínosu SPM-SPECT u neselektované populace pacientů s MRI-negativní fokální epilepsií	37
4.2.1. <i>Lokalizační hodnota</i>	37
4.2.2. <i>Dominantní hyperperfuzní fokus</i>	37
4.2.3. <i>Shoda hodnotitelů</i>	37
4.2.4. <i>Epileptochirurgické výsledky a histologie</i>	38
4.3. Výsledky hodnocení významu interiktálního skalpového EEG a intraoperativní ECoG u pacientů s MRI-negativní TLE	39
4.3.1. <i>Charakteristika pacientů</i>	39
4.3.2. <i>Výsledky epileptochirurgického výkonu</i>	40
4.4. Výsledky hodnocení endovaskulárních záznamových technik intrakraniálního širokopásmové EEG monitorování.....	44
5. DISKUZE	47
5.1. Diskuze k hodnocení přínosu neinvazivních vyšetření a jejich vztahu k příznivým epileptochirurgickým výsledkům	47
5.2. Diskuze k hodnocení přínosu SPM-SPECT u populace pacientů s MRI-negativní fokální epilepsií.....	48
5.3. Diskuze k hodnocení významu interiktálního skalpového EEG a intraoperační ECoG u pacientů s MRI-negativní TLE	50
5.4. Diskuze k hodnocení endovaskulárních záznamových technik intrakraniálního širokopásmové EEG monitorování.....	52
6. ZÁVĚR	54
6.1. Závěr k hodnocení přínosu neinvazivních vyšetření a jejich vztahu k příznivým epileptochirurgickým výsledkům	54
6.2. Závěr k hodnocení přínosu SPM-SPECT u populace pacientů s MRI-negativní fokální epilepsií.....	54
6.3. Závěr k hodnocení významu interiktálního skalpového EEG a intraoperační ECoG u pacientů s MRI-negativní TLE	54

6.4. Závěr k hodnocení endovaskulárních záznamových technik intrakraniálního širokopásmové EEG monitorování.....	54
SEZNAM PUBLIKACÍ.....	65
PŘÍLOHY.....	67
function hawk_spm_fix_yale_controls.....	67
function spm_control_normalization_yale	68
function mri_spect_preprocessing	75
function hawk_spm_spect_norealign	82

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ATL	Anterior Temporal Lobectomy/ Přední temporální lobektomie
ECoG	Elektrokortikografie
EEG	Elektroencefalografie
ETLE	Extra Temporal Lobe Epilepsy/ Extratemporální epilepsie
FLAIR	Fluid-Attenuated Inversion Recovery/ T2 vážená MR sekvence s potlačením signálu tekutiny (likvoru)
FWHM	Full-Width at Half-Maximum
HFO	High Frequency Oscillations/ Vysokofrekvenční oscilace
iEEG	Intrakraniální EEG
IED	Interictal Epileptiform Discharges/ Interiktální epileptiformní výboje
IQR	Interquartile Range/ Mezikvartilní intervaly
IRB	Institutional Review Board/ Etická komise
ISAS	Ictal-Interictal SPECT Analyzed by SPM/ Iktální-interiktální SPECT analyzovaný pomocí SPM
MEG	Magnetoencefalografie
MRI	Magnetická rezonance
nETLE	MRI-negativní extratemporální epilepsie
nTLE	MRI-negativní epilepsie temporálního laloku
PET	Pozitronová emisní tomografie
RMS	Root Mean Square/ Efektivní hodnota
SISCOM	Subtraction Ictal-interictal SPECT COregistered to MRI/ Subtrakce iktálního a interiktálního SPECT s MRI koregistrací
SPECT	Single Photon Emission Computed Comography/ Jednofotonová emisní tomografie
SPM	Statistical Parametric Mapping
STATISCOM	Statistical Ictal SPECT Coregistered to MRI/ Statistický iktální SPECT s MRI koregistrací
SUDEP	Sudden Unexpected Death in Epilepsy/ Náhlá neočekávaná smrt u pacienta s epilepsií
TLE	Temporal Lobe Epilepsy/ Epilepsie temporálního laloku.

ABSTRAKT

Předkládaný autoreferát dizertační práce se zabývá prognostickými faktory ovlivňujícími příznivý pooperační výsledek u pacientů podstupujících chirurgickou léčbu epilepsie a možnostmi vylepšení používaných metod při lokalizaci epileptogenní léze. Tato práce vychází z výsledků čtyř publikovaných studií.

První studie se zabývala hodnocením faktorů ovlivňujících dlouhodobé výsledky epileptochirurgických výkonů u MRI-negativní (neleziózní) extratemporální epilepsie (nETLE). Cílem práce bylo zhodnotit přínos neinvazivních diagnostických testů a jejich souvislost s příznivým chirurgickým výsledkem ve skupině pacientů s nETLE. Pomocí univariační analýzy bylo prokázáno, že lokalizované interiktální epileptiformní výboje (IED) na skalpovém EEG byly spojeny s příznivým chirurgickým výsledkem. Diagnostickou obtížností této skupiny pacientů zdůrazňuje že, ačkoli devět z 24 pacientů podstupujících resekční výkon mělo příznivý výsledek, a pouze devět z 85 pacientů s nETLE dosáhlo takového příznivého výsledku.

Druhá práce se zabývala hodnocením přínosu statistického zpracování SPECT (Jednofotonová emisní tomografie) oproti tradičním metodám hodnocení pomocí prosté subtrakce u pacientů s MRI-negativní fokální epilepsií temporálního laloku (nTLE) a MRI-negativní extratemporální epilepsií (nETLE). Interiktální a iktální SPECT skeny, před resekčním epileptochirurgickým výkonem byly analyzovány pomocí SISCOM (Subtraction Ictal-interictal SPECT COregistered to MRI) a pomocí SPM metod. Zaslepení hodnotitelé měli za úkol označit místo nejpravděpodobnějšího místa původu záchvatů. U pacientů s nTLE i nETLE byla hyperperfuzní ložiska detekovatelná pomocí SPM metod častěji lokalizována v místě resekce chirurgického zákroku ve srovnání se metodou SISCOM. U skupiny pacientů s MRI-negativní fokální epilepsií ukázaly SPM metody zpracování přesnější lokalizaci SPECT hyperperfuze do místa chirurgického výkonu a vyšší shodu mezi hodnotiteli než metoda SISCOM. Tyto výsledky ukazují přínos statistického hodnocení SPECT.

Třetí studie se zabývala významem skalpového EEG a intraoperační elektrokortikografie (ECoG) při vyšetřování pacientů s nTLE podstupujících standardní přední temporální resekce s amygdalohipokampektomií (ATL), významem detekce interiktálních epileptiformních výbojů (IED) na intraoperační elektrokortikografii (ECoG) a jejich vztahu k příznivým epileptochirurgickým výsledkům. Práce ukázala, že jednostranné IED na předoperačním skalpovém EEG a úplná resekce tkáně generující IED na klidové ECoG jsou spojeny s lepšími výsledky standardní ATL u pacientů s nTLE.

Poslední studie se zabývala možnostmi využití intravaskulárních EEG elektrod. Ke stanovení využitelnosti intravaskulárních přístupů k získání širokopásmového intrakraniálního EEG záznamu byl do sinus sagittalis superior anestetizovaných prasat umístěn spolu s subdurálními elektrodami, intravaskulární katetr s makro- a mikroelektrodami k záznamu epileptiformní aktivity indukované přímou kortikální injekcí penicilinu a také odpovědi na elektrickou stimulaci. Intravaskulární makro- i mikroelektrody zaznamenaly IED s podobnou velikostí a tvarem, což naznačuje, že

intravaskulární elektrody mohou poskytovat lokalizační informace ohledně místa vzniku záchvatů. Elektrická stimulace ukázala, že intravaskulární elektrody poskytují dostatečnou přesnost záznamu vysokofrekvenčních fyziologických (neepileptiformních) událostí v široce snímaném pásmu.

Výsledky uvedených studií dokládají, že pacienti s MRI negativní temporální i extratemporální epilepsií představují pro epileptochirurgii velkou diagnostickou i terapeutickou výzvu. Provedené studie se zabývaly zpřesněním stávajících metod k lokalizaci a určení rozsahu resekce epileptogenního ložiska, které mohou být přínosné při plánování epileptochirurgických výkonů u dalších pacientů. Kombinace těchto modalit může epileptochirurgické výkony učinit bezpečnější a více dostupné pacientům u kterých dosud chyběla lokalizační hypotéza nutná k naplánování výkonu. Poslední část práce se zabývá inovativními možnostmi využití vaskulárního systému k exploraci oblastí mozku, které jsou v současné době explorovány transkraniálními přístupy.

Klíčová slova: epilepsie, epileptochirurgie, SPECT, PET, MRI-negativní epilepsie, iEEG, ECoG

ABSTRACT

The presented dissertation deals with prognostic factors influencing a favorable postoperative outcome in patients undergoing surgical treatment of epilepsy and the possibilities of improving the methods used in the localization of epileptogenic lesions. This work is based on the results of four published studies.

The first study evaluated the factors influencing the long-term outcomes of epilepsy surgery in MRI-negative (nonlesional) extratemporal lobe epilepsy (nETLE). The aim of the study was to evaluate the benefit of non-invasive diagnostic tests and their relationship with a favorable surgical outcome in a group nETLE patients. Univariate analysis showed that localized interictal epileptiform discharges (IEDs) on the scalp EEG were associated with a favorable surgical outcome. Diagnostic difficulty in this group of patients is highlighted by the fact that, although 9 of 24 patients undergoing surgery had a favorable outcome, and only nine of 85 patients with nETLE achieved such a favorable outcome.

The second work evaluated the benefit of SPECT (Single Photon Emission Tomography) statistical processing over traditional subtraction methods in patients with MRI-negative temporal lobe epilepsy (nTLE) and MRI-negative extratemporal epilepsy (nETLE). 49 consecutive patients who underwent interictal and ictal SPECT before resection were identified. Interictal and ictal SPECT scans were analyzed using SISCOM (Subtraction Ictal-Interictal SPECT Coregistered with MRI) and using SPM. Blinded reviewers were asked to identify the location where the seizures were most likely to originate from. In both nTLE and nETLE patients, hyperperfusion foci detectable by SPM methods were more frequently localized to the site of resection compared to the SISCOM method. In the group of patients with MRI-negative epilepsy, SPM methods showed a better localization value of SPECT hyperperfusion to the surgical site and a higher agreement between reviewers than the SISCOM method. These results show the benefit of SPECT statistical processing.

The third study looked at the importance of scalp EEG and intraoperative electrocorticography (ECoG) in the examination of patients with nTLE undergoing standard anterior temporal lobectomy with amygdalohippocampectomy (ATL), the importance of detecting interictal epileptiform discharges (IED) and its connection to a favorable surgical outcome. Our work showed that unilateral IEDs on scalp and complete resection of IED-generating tissue in baseline, non-opioid induced intraoperative ECoG were associated with favorable outcomes.

The last study dealt with the possibilities of using intravascular EEG electrodes. To determine the utility of intravascular approaches to obtain broadband intracranial EEG recording, an intravascular catheter with macro- and micro-electrodes was inserted into the superior sagittal sinus of anesthetized pigs together with standard clinical subdural electrodes to record epileptiform activity induced by direct cortical penicillin injection. and to record responses to electrical stimulation. Intravascular macro- and micro-electrodes recorded IEDs of similar size and shape, suggesting that intravascular

electrodes may provide location information about seizure location. Electrical stimulation shown that intravascular electrodes provided sufficient fidelity to record high-frequency physiological (non-epileptiform) events.

The results of these studies demonstrate that patients with MRI-negative temporal and extratemporal epilepsy represent a major diagnostic and therapeutic challenge for epilepsy surgery. Studies aimed to improve current diagnostic methods to localize epileptogenic focus. Combination of these modalities can help to ensure safe and successful surgery and to make it more accessible to patients who until now lacked localization hypothesis to plan an epilepsy surgery. The last part of our work describes use of innovative methods in accessing brain regions by means of vascular system, areas that are currently being explored by more conventional transcranial approaches.

Key words: epilepsy, epilepsy surgery, SPECT, PET, MRI-negative epilepsy, iEEG, ECoG

1. ÚVOD

Funkční a strukturální konektivita lidského neokortexu a funkční zobrazování v epileptochirurgii je široké téma. V předkládané práci jsme se zabývali identifikací potenciálně využitelných či elektrofyziologických a neurozobrazovacích metod v léčbě epilepsie. Publikované práce je souhrnem čtyř publikovaných prací, které vycházejí z dlouhodobé spolupráce s Neurologickou klinikou Mayo Clinic a absolvované stáže v rámci postgraduálního studia.

Iktální stav je charakterizován hypersynchronními výboji neuronů v epileptogenní zóně, které vedou ke vzniku klinicky popsatelného epileptického záchvatu. Nově popsané strukturální i funkční změny, které charakterizují epileptogenní zónu u pacientů s fokální epilepsií vedly k posunu paradigmatu od izolovaných zón k epileptogenním sítím (Jeha 2018). Tyto sítě jsou charakterizovány funkčními a strukturálními změnami, které jsou zobrazitelné různými metodami. Lokalizačně nejpřínosnější metodou je MRI a pacienti s epileptogenní lézí vizualizovatelnou pomocí MRI mají vyšší šanci na příznivý epileptochirurgický výsledek (Sylaja et al. 2004; Holmes et al. 2000a; Radhakrishnan et al. 1998; Chapman et al. 2005; Jeha et al. 2007). Na druhou stranu existuje celá skupina pacientů s fokální epilepsií, kteří mají normální nález na MRI a u kterých se epileptogenní zóna (sít') identifikuje až s pomocí dalších metod. Kromě pacientů jednoznačně MRI-negativních (neleziózních) existují ještě další s nevýraznými změnami na MRI, kde až konvergence s ostatními invazivními i neinvazivními metodami potvrdí zvažovanou lézi. MRI je také schopná zobrazit strukturální konektivitu pomocí difuzního tensorového zobrazování (DTI) čehož se využívá v epileptochirurgii při plánování resekčních výkonů s cílem ušetřit funkčně významné svazky jako jsou pyramidová dráha nebo fasciculus arcuatus. Funkční konektivita epileptického i normálního mozku je zobrazitelná pomocí fMRI a jejich modifikací jako je resting state fMRI (Barnett et al. 2017). Lokalizace epileptogenní sítě pomocí těchto specializovaných MRI metod je problémem aktuálního výzkumu, předkládaná práce se jí však nezabývá.

Elektrofyziologické metody (EEG a iEEG) umožňují popisovat změny s vysokým časovým rozlišením, ale prostorové rozlišení je limitované. Rozlišené prostého skalpového EEG se pohybuje okolo pěti až devíti centimetrů (Nunez et al. 1994), ale i tak se ukazuje, že lokalizované interiktální epileptiformní výboje jsou pozitivním prediktivním faktorem příznivého epileptochirurgického výsledky (Holmes et al. 2000b). Nové metody hustšího pokrytí skalpu elektrodami (tzv. high density EEG) přinášejí další lokalizační informaci (Babiloni et al. 2001) v této práci se však jimi nezabýváme. Invazivní EEG monitorování je nejpřímější metodou záznamu epileptické aktivity, vzhledem k neopomenutelné morbiditě však nelze elektrodami pokrýt celý mozek a pro přesné cílení lokalizace je nezbytná dostatečná lokalizační hodnota neinvazivních metod jako je MRI, PET nebo SPECT.

SPECT vyšetření umožňuje zobrazit funkční změny dané hyperaktivitou epileptických neuronů, která vede v době probíhajícího záchvat (iktální) k relativní lokalizované hyperperfuzi oproti stavu mimo záchvatu (interiktální). Na iktálních snímcích jsou pak zobrazeny funkčně propojené oblasti mozku, které se podílejí na šíření a generování záchvatů.

PET umožňuje zobrazit metabolické změny epileptogenní tkáně, které nemusí být zobrazitelné na strukturálním MRI vyšetření. Metabolické změny popisované u pacientů s epilepsií spočívají v relativním hypometabolismu interiktálně podmíněném neuronální dysfunkcí (Jackson et al. 2017). Tyto změny jsou často mnohem rozsáhlejší, než je velikost vlastní epileptogenní zóny, kterou je nutné resekovat k dosažení příznivého epileptochirurgického výsledku. Změny metabolismu v těchto oblastech se dokonce mohou po úspěšném epileptochirurgickém výsledku normalizovat (Spanaki et al. 2000). V našich studiích jsme se touto metodou nezabývali. Epileptochirurgická léčba farmakorezistentní fokální epilepsie představuje potenciálně vysoce účinnou léčbu pro pacienty s epileptogenní lézí identifikovatelnou pomocí magnetické rezonance (MRI-pozitivní) (Engel 1996). V případech, kdy MRI nedokáže epileptogenní lézi detekovat (MRI-negativní) je pravděpodobnost příznivého epileptochirurgického výsledku významně nižší (Bell et al. 2009; Bien et al. 2009; Cascino et al. 1992a; Jeha et al. 2007; Téllez-Zenteno et al. 2010) a existuje velká skupina pacientů, kteří přestože podstoupili invazivní intrakraniální EEG (iEEG) monitorování, nakonec nebyli vhodnými kandidáty na resekční epileptochirurgický výkon.

Literárně udávané šance na příznivý epileptochirurgický výsledek u MRI-negativní epilepsie se pohybují od 41 % do 65 % pro temporální lalok (Bell et al. 2009; Holmes et al. 2000a; Radhakrishnan et al. 1998; Sylaja et al. 2004) a 29 % až 56 % u extratemporální epilepsie (Bien et al. 2009; Jeha et al. 2007; Chapman et al. 2005; Mosewich et al. 2000; Smith et al. 1997). Práce zabývající se výsledky u extratemporální epilepsie však vychází z relativně malého počtu vysoce selektovaných pacientů s krátkým, většinou jednoročním, sledováním – 17 pacientů (Smith et al. 1997), 26 pacientů (Mosewich et al. 2000), 43 pacientů (Siegel et al. 2001), 43 pacientů (Dorward et al. 2011), 10 pacientů (Chapman et al. 2005), 18 pacientů (Jeha et al. 2007), 7 pacientů (Bien et al. 2009). S výjimkou jedné (Bien et al. 2009) žádná z těchto studií neposkytuje údaje o původní kohortě pacientů zvažovaných pro resekční epileptochirurgický výkon. Dále tyto studie neuvádí počet pacientů, kteří sice podstoupili dlouhodobé intrakraniální EEG monitorování, ale kteří nakonec nebyli vhodnými kandidáty resekčního výkonu.

Publikované výsledky tedy vychází z již vysoce selektované skupiny pacientů, a nemusí tak reflektovat reálnou pravděpodobnost příznivého výsledku ještě před zvažováním intrakraniálním EEG monitorováním. Tyto informace jsou přitom velmi užitečné při rozhodování o dalším postupu a informování pacientů.

V případě absence jasné anatomické léze detekovatelné na MRI, vychází neinvazivní lokalizace epileptogenní zóny ze semiologie záchvatů, skalpového EEG a funkčních

neurozobrazovacích vyšetření jako je SPECT a PET. Faktory v minulosti nejčastěji asociované s příznivými výsledky epileptochirurgie u MR-negativní extratemporální epilepsie zahrnují lokalizované interiktální epileptiformní výboje (IED) (Holmes et al. 2000b), fokální iktální rychlou aktivitu na skalpovém nebo intrakraniálním EEG (Park et al. 2002; Worrell et al. 2002; Zakaria et al. 2012), a lokalizovanou SPECT abnormitu (O'Brien et al. 2000). Jiné práce však žádné prediktivní faktory nenalezly (Chapman et al. 2005; Schiller et al. 1998a; 1998b).

Iktální SPECT je rutinně používaným nástrojem v předoperační lokalizaci místa vzniku záchvatů, a jeho lokalizační hodnota byla dále vylepšena subtrakcí iktálního a interiktálního nálezu s následnou koregistrací na MRI (metoda SISCOM) (O'Brien et al. 2000; Cascino et al. 2004). Využití metody SISCOM vedlo v prospektivní studii ke změně rozhodovacího i plánovacího procesu u zvažovaného epileptochirurgického výkonu. Tyto změny spočívaly v rozhodnutí k intrakraniální monitoraci u pacientů, kteří původně nebyli k výkonu zvažováni, nebo rovnou k provedení výkonu bez nutnosti použití intrakraniálních elektrod (Tan et al. 2008). SISCOM však ve svém hodnocení nezohledňuje fyziologickou variabilitu průtoku krve mozkem, která vykazuje výraznou asymetrii v různých oblastech. Statistické parametrické mapování (SPM) bylo v minulosti využito ke stanovení statistické významnosti perfuzních změn u pacientů s epilepsií ve srovnání s kontrolní skupinou zdravých dobrovolníků (Friston et al. 1994; Brinkmann et al. 2000; Chang et al. 2002). Práce (McNally et al. 2005) ukázala, že iktální-interiktální SPECT analyzovaný pomocí SPM (ISAS) dokáže identifikovat oblast místa vzniku záchvatů až u 83 % případů s dobře lokalizovanou (MRI-pozitivní) neokortikální epilepsií a až u 71 % případů s meziální temporální sklerózou. Další studie (Kazemi et al. 2010) ukázala, že statistický iktální SPECT koregistrovaný k MRI (STATISCOM) byl citlivější než SISCOM pro lokalizaci záchvatů u temporální epilepsie (TLE) a určení podtypu TLE bylo spojeno s příznivějšími výsledky epileptochirurgie.

Skalповé i intrakraniální EEG hraje důležitou roli ve výběru vhodných chirurgických kandidátů. Zatímco jednostranný nebo lokalizovaný začátek záchvatů na skalpovém EEG je spojován s příznivými výsledky (Tatum et al. 2008; Steinhoff et al. 1995), je vztah interiktálních epileptiformních výbojů (IED) a příznivého epileptochirurgického výsledků méně jasný. Intraoperační elektrokortikografie (ECoG) je v některých epileptochirurgických centrech běžnou součástí resekčních výkonů. Její prognostická hodnota při resekčních výkonech u TLE je však nejasná. Některá data naznačují, že ECoG může být užitečná při modifikaci rozsahu chirurgického přístupu (Luther et al. 2011; Mckhann et al. 2000; San-Juan et al. 2011) nebo ve výběru pacientů, kteří mohou operováni přímo, bez nutnosti dlouhodobého intrakraniálního monitorování (Luther et al. 2011). Jiné studie toto však nepodporují (Cascino et al. 1995; Schwartz et al. 1997). Využití ECoG v epileptochirurgii nebylo dosud u kohorty pacientů s MRI-negativní TLE rozsáhleji zkoumáno. Většina studií hodnotila ECoG u epilepsie s nálezem MRI léze, včetně meziální temporální sklerózy (MTS) (San-Juan et al. 2011; Tripathi et al. 2010;

Van Gompel et al. 2009), obsahovala heterogenní skupinu pacientů (Jayakar et al. 2008; Mckhann et al. 2000; San-Juan et al. 2011; Cascino et al. 1995; Asano et al. 2009), nebo zahrnovala relativně malý počet pacientů (Sylaja et al. 2004; Luther et al. 2011).

Zlatý standard v lokalizaci epileptogenní zóny jsou invazivní techniky intrakraniálního subdurálního EEG záznamu (Engel 1996). Tyto techniky jsou spojeny s nezanedbatelnou morbiditou, nepohodlím, i vysokými finančními náklady v důsledku invazivních chirurgických zákroků vyžadujících následně dlouhodobé EEG monitorování. Rizika spojená s tímto vyšetřením tak mohou vést k nedostatečnému využití této metody v léčbě farmakorezistentní fokální epilepsie, která je v mnoha případech dobře chirurgicky léčitelná (Van Gompel et al. 2008).

Velký pokrok ve využití endovaskulárních technik v kardiologii vyvolal v průběhu několika desetiletí snahu získat intrakraniální elektrofyziologické záznamy a krátkodobé intrakraniální záznamy byly u pacientů v minulosti získány z karotidy (Penn et al. 1973), střední mozkové tepny (Boniface a Antoun 1997) a žil temporálního laloku (García-Asensio et al. 1999). Dlouhodobé záznamy pak byly získány z kavernózního sinu (Kunieda et al. 2000). Tyto studie ukázaly praktičnost žilních i arteriálních záznamů, zejména v oblasti výzkumu epilepsie pro akutní a chronické záznamy, avšak s relativně nízkým frekvenčním rozsahem zaznamenávané aktivity (obvykle méně než 100 Hz), a nezkoumaly frekvenční rozsah fyziologických signálů, ani zda je možné zachytit mozkovou aktivitu na mikroelektrodách umístěných v mozkových cévách. Nedávný vývoj v intrakraniálním monitorování, zejména v oblasti výzkumu epilepsie, ukázal význam záznamů ve vyšších frekvencích (Bragin et al. 1999) a na menších prostorových škálách (Stead et al. 2010). Z těchto výzkumů však není jasné, zda vysokofrekvenční záznamy (> 100 Hz) nebo záznamy z mikroelektrod umístěných v cévách jsou degradovány endotelem nebo okolními pohybujícími se krevními elementy.

Intravaskulární přístupy mohou umožnit méně invazivní přístup k epileptogenním ložiskům a větší možnosti dosažení různých mozkových struktur než implantace subdurálního gridu, která je omezena povrchovými cévními a kostními strukturami. V současné době je neurochirurgické použití endovaskulárních technik omezeno na neelektrofyziologické výkony, jako je například okluzivní léčba vaskulárních malformací a cévního zásobení nádorů, udržování vaskulární průchodnosti stentingem a cílené podávání farmakoterapie (Jeon a Kwon 2008). Další pokroky v nanotechnologiích by umožnily velmi přesný, dlouhodobý vaskulární přístup, který by byl schopen dosáhnout mnohem většího pokrytí intrakraniálních cév, než které je dostupné současnými intravaskulárními katetrovými technologiemi (Llinás et al. 2005; Watanabe et al. 2009).

2. CÍLE PRÁCE A HYPOTÉZY

2.1. Hodnocení přínosu neinvazivních vyšetření a jejich vztah k příznivým epileptochirurgickým výsledkům a nETLE

Cílem první práce bylo vyhodnotit přínos neinvazivních vyšetření v chirurgickém řešení epilepsie a jejich vztah k příznivým epileptochirurgickým výsledkům (definovaných jako pomocí Engelovy škály I-IIA) ve skupině pacientů s farmakorezistentní nETLE.

Naše hypotéza byla, že pacienti s nETLE představují složitější skupinu pacientů s menší šancí na příznivý epileptochirurgický výsledek než pacienti s MRI lézí a že značná část vyšetřovaných pacientů epileptochirurgický výkon nakonec nepodstoupí. Další hypotézou bylo, že vyšší shoda v předoperačních vyšetřeních bude asociovaná s příznivým epileptochirurgickým výsledkem

2.2. Hodnocení přínosu SPM-SPECT u neselektované populace pacientů s MRI negativní fokální epilepsií

Cílem druhé práce bylo určit senzitivitu a specifitu SPM-SPECT u neselektované populace pacientů s MRI-negativní fokální epilepsií temporálního laloku (nTLE) a MRI-negativní fokální extratemporální epilepsií (nETLE).

Naší hypotézou bylo, že zpracování s využitím kontrolní skupiny povede k vyšší lokalizační hodnotě metody SPECT u nTLE i nETLE.

2.3. Hodnocení významu interiktálního skalpového EEG a intraoperační ECoG u pacientů s MRI-negativní TLE

Cíle třetí práce bylo objasnit význam interiktálního EEG a intraoperační ECoG v chirurgické léčbě MRI-negativní TLE, včetně jednostranných nebo bilaterálních nezávislých IED na předoperačním skalpovém EEG a intraoperačním interiktálním ECoG.

Naší hypotézou bylo, že jednostranně souhlasné IED na předoperačním skalpovém EEG i kompletní resekce oblasti generující IED v intraoperační ECoG u nELTE bude asociovaná s příznivým pooperačním výsledkem.

2.4. Hodnocení endovaskulárních záznamových technik intrakraniálního širokopásmové EEG monitorování

Cílem čtvrté práce bylo určit, zda endovaskulární přístupy mohou být použitelné i pro elektrofyziologické záznamy v diagnostice epilepsie. Porovnali jsme záznamy na standardních povrchových elektrodách a na intravaskulární elektrodě uložené v sinus sagittalis superior anestezovaných prasat.

Naší hypotézou bylo, že elektrofyziologické záznamy z intravaskulárních elektrod budou srovnatelné záznamům ze subdurálních gridů.

3. METODIKA

3.1. Metodika hodnocení přínosu neinvazivních vyšetření a jejich vztah k vynikajícím epileptochirurgickým výsledkům

3.1.1. Studijní protokol a výběr pacientů

Po získání souhlasu od etické komise Mayo Clinic jsme retrospektivně identifikovali 85 konsekutivních pacientů, kteří podstoupili standardizované předoperační vyšetření pro farmakorezistentní epilepsii nETLE mezi lednem 1997 a prosincem 2002. Z dostupné dokumentace byly zjištěny základní patientské charakteristiky – věk v době zvažovaného výkonu, délka trvání epilepsie, pohlaví, přítomnost febrilních záchvatů, úraz hlavy s bezvědomím, zánětů mozku a rodinná anamnéza epilepsie (Tabulka 1.).

3.1.2. Předoperační vyšetření

Standardizované neinvazivní předoperační vyšetření ve všech případech zahrnovalo neuropsychologické vyšetření, MRI mozku v protokolu pro epilepsie (Jack 1995), interiktální a iktální skalpové EEG a SPECT. Všichni pacienti absolvovali dlouhodobé video-EEG monitorování pomocí 31 skalpových elektrod k zachycení jejich obvyklých záchvatů. 1,5-T MRI v protokolu epilepsie zahrnovala 1,6 mm T1-váženou sekvenci (spoiled gradient echo) v koronální rovině a 4 mm FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery) sekvenci v koronální rovině. Pacienti, kteří podstoupili epileptochirurgický výkon a pacienti s video-EEG potvrzenou temporální nebo generalizovanou epilepsií, byli vyloučeni. Pacienti s abnormálním MRI nálezem byli vyloučeni, s výjimkou těch s nespecifickými změnami bílé hmoty. Interiktální epileptiformní výboje byly hodnoceny jako lokalizované, pokud se vyskytovaly pouze nad jedním mozkovým lalokem. Iktální EEG bylo hodnoceno jako lokalizující, pokud byl začátek záchvatu lokalizován pouze nad jedním mozkovým lalokem. Pacienti s výhradně temporálními interiktálními nebo iktálními výboji byli ze studie vyloučeni. SPECT byl definován jako lokalizovaný, pokud výsledek SISCOM ukazoval pouze jedno nebo jedno jasně dominantní ložisko hyperperfuze (O'Brien et al. 2000). Engelova klasifikace (Tabulka 2.) byla použita k identifikaci příznivého (třídy IA-D a IIA) a nepříznivého (třídy IIB-D, III a IV) výsledku epileptochirurgického výkonu (Engel 1987).

	Původní kohorta pacientů				Operovaní pacienti			
	Kandidáti pro iEEG (n = 47)	Vyřazení (n = 38)	hodnota p	OR (95% CI)	Příznivý výsledek (n = 9)	Nepříznivý výsledek (n = 15)	hodnota p	OR (95% CI)
Ženy	20 (43 %)	20 (53 %)	0,17	0,49 (0,18-1,31)	3 (33 %)	7 (47 %)	0,68	0,59 (0,07-4,15)
Děti (<18 let)	22 (47 %)	11 (29 %)	0,12	0,50 (0,17-1,25)	4 (44 %)	9 (60 %)	0,68	0,54 (0,07-3,79)
Rizikové faktory	5 (11 %)	5 (13 %)	0,75	0,79 (0,17-3,74)	0 (0 %)	3 (20 %)	0,27	0,00 (0,00-3,99)
Věk vzniku epilepsie (průměr, SD)	8 (6,0)	11 (12,6)	0,11		7 (4,6)	8 (5,4)	0,78	
Věk při vyšetřování (průměr, SD)	21 (12,3)	26 (15,7)	0,13		20 (10,6)	20 (14,1)	0,96	
Lokalizující interiktální EEG	16 (34 %)	6 (16 %)	0,08	2,72 (0,87-9,64)	7 (78 %)	5 (33 %)	0,09	6,39 (0,81-85,67)
Lokalizující iktální EEG	26 (55 %)	14 (37 %)	0,13	2,10 (0,81-5,60)	7 (78 %)	8 (53 %)	0,39	2,92 (0,37-38,08)
Lokalizující SISCO	35 (74 %)	23 (61 %)	0,24	1,89 (0,68-5,32)	7 (78 %)	12 (80 %)	0,99	0,88 (0,08-12,98)
Lateralizující semiologie	30 (64 %)	21 (55 %)	0,51	1,42 (0,54-3,74)	4 (44 %)	13 (87 %)	0,06	0,14 (0,01-1,22)
Konkordance předoperačních vyšetření (průměr, SD)	2,36 (0,92)	1,87 (1,02)	0,03		2,78 (0,67)	2,60 (0,91)	0,40	

Tabulka 1. Přehled skupiny pacientů a jejich vztah k příznivým epileptochirurgickým výsledkům u pacientů nETLE. OR (Odds ratio, poměr šancí), SD (Standard deviation, směrodatná odchylka), CI (Confidential interval, konfidenční interval), iEEG (intrakraniální EEG)

- I – Bez omezujících záchvatů (s výjimkou časných záchvatů v prvních týdnech po operaci)
- A. Zcela bez záchvatů od operace
 - B. Pouze neomezující SPS (aury) od operace
 - C. Několik větších záchvatů krátce po operaci, ale dále 2 roky bez záchvatů
 - D. Pouze generalizované záchvaty při vysazení terapie
- II – Vzácné omezující záchvaty („téměř bez záchvatů“)
- A. Iniciálně bez záchvatů, nyní vzácné záchvaty
 - B. Vzácné omezující záchvaty od operace
 - C. Zpočátku častější záchvaty, ale dále 2 roky jen vzácné omezující záchvaty
 - D. Pouze noční záchvaty
- III – Významné zlepšení kvality života (vyžaduje posouzení nejen redukce počtu záchvatů, ale i zhodnocení kvality života a kognitivních funkcí)
- A. Významná redukce počtu záchvatů
 - B. Pacient s delší bezzáchvatovou periodou po operaci (delší než 2 roky), ale s následným zhoršením
- IV – Bez významného zlepšení kvality života
- A. Signifikantní redukce počtu záchvatů
 - B. Stav beze změny
 - C. Zhoršení frekvence a/nebo charakteru záchvatů

Tabulka 2. Engelova klasifikace pooperačního výsledku

3.1.3. Analýza dat

K vyhodnocení potenciálního ovlivnění u pacientů s fokálním EEG nebo SISCOM nálezem spočívajícím ve vyšší míře selekce těchto pacientů pro intrakraniální EEG, jsme provedli dvě analýzy. Nejprve byla analyzována celá kohorta 85 pacientů k určení korelace výsledků neinvazivních předoperačních vyšetření a jejich vlivu na selekci pacienta pro intrakraniální EEG. Podobná analýza byla také provedena pro 24 pacientů, kteří podstoupili resekční výkon k určení vztahu sledovaných proměnných a příznivého chirurgického výsledku. V předoperačním vyšetření jsme se zaměřili zejména na význam semiologie záchvatů, lokalizované IED, lokalizované iktální výboje ve skalpovém EEG, lokalizované výsledky SISCOM. Dále jsme se zaměřili na klinické informace – zejména věk (děti vs dospělí) a rizikové faktory (úraz hlavy s bezvědomím, rodinná anamnéza epilepsie, výskyt febrilních záchvatů). U skupiny pacientů, kteří podstoupili resekční výkon, jsme také zkoumali význam lokalizace resekce a výsledek histologie. Pro hodnocení statistické významnosti byly použity Fisherův přesný test a Mann-Whitneyho U test. Statistická významnost byla definována jako $p < 0,05$.

3.2. Metodika hodnocení přínosu SPM-SPECT u pacientů s MRI-negativní fokální epilepsií.

3.2.1. Studijní protokol a výběr pacientů

Studie byla schválena etickou komisí Mayo Clinic (Institutional Review Board, IRB) a informovaný souhlas pro SPECT vyšetření byl získán od 30 kontrolních subjektů bez anamnézy neurologického onemocnění. Tyto snímky byly použity jako kontrolní populace ke srovnání s pacienty s epilepsií v analýze SPM. Pacienti s epilepsií, kteří podstoupili vyšetření SPECT, souhlasili s využitím jejich dat v retrospektivních klinických studiích.

3.2.2. Studovaná populace

Selekční kritéria byla (1) diagnóza farmakorezistentní fokální epilepsie, (2) epileptochirurgická resekce pravděpodobného epileptogenního ložiska, (3) SPECT data dostatečné pro analýzu SISCOM, STATISCOM a ISAS, (4) MR-negativní předoperační MRI v protokolu pro epilepsie, (5) věk 10 a starší. Další post hoc analýza byla provedena u pacientů s příznivým epileptochirurgickým výsledkem definovaným jako úplné vymizení záchvatů nebo výskyt pouze neomezujících záchvatů s minimálním obdobím jednoho roku sledování po operaci. Na základě těchto kritérií jsme retrospektivně identifikovali 49 případů MRI-negativní epilepsie (21 případů MRI-negativní temporální a 28 případů MRI negativní extratemporální epilepsie) vyšetřených mezi lednem 1997 a prosincem 2005 na Mayo Clinic, Rochester, MN (tabulka 3). Předoperační vyšetření zahrnovalo ve všech případech anamnézu a neurologické vyšetření, standardní a spánkové EEG, MRI mozku v protokolu epilepsie, dlouhodobé video-EEG monitorování se zachycením typického záchvatu a iktální a interiktální SPECT vyšetření. Výsledky těchto vyšetření byly prezentovány na multidisciplinárním epileptochirurgickém semináři, kde bylo rozhodnuto na základě dostupných vyšetření o vhodnosti operačního řešení. SPM-SPECT analýza v době rozhodování a operace nebyla dostupná. Všichni pacienti s TLE podstoupili standardizovanou přední temporální lobektomii (10 vpravo, 11 vlevo). Pacienti s extratemporální epilepsií (ETLE) podstoupili fokální kortikální resekci (22 frontální, 1 okcipitální, 5 parietální). Úspěšnost operace byla hodnocena na základě dostupné lékařské dokumentace a poštovním nebo telefonickým kontaktem s pacienty.

	Temporální epilepsie (n = 21)	Extratemporální epilepsie (n = 28)	hodnota p
Ženy (počet, procenta)	14 (67 %)	12 (43 %)	>0,05
Věk (průměr, rozpětí)	34 (13-52)	24 (10-62)	0,003
Aplikace radiofarmaka od začátku záchvatu (průměr, rozpětí)	6 s (11-45)	23 s (4-187)	>0,05
Generalizované záchvaty (poměr)	9/21 (43 %)	11/28 (37 %)	>0,05
Příznivý výsledek (poměr)*	13/17 (76 %)	9/23 (38 %)	0,027

Tabulka 3. Charakteristika studované populace u pacientů s MRI-negativní fokální epilepsií, kteří podstoupili resekci a měli SPECT data dostatečná pro analýzu SISCO, STATISCOM a ISAS, * Příznivý výsledek byl hodnocen pouze u pacientů s více než ročním sledováním

3.2.3. Kontrolní subjekty

30 zdravých subjektů bylo celkem dvakrát vyšetřeno ve dvou po sobě následujících dnech pomocí SPECT v období mezi červnem a srpnem 2007 (věk 18 až 39; 15 mužů, 15 žen; 16 praváků, 3 leváci, stranová preference neznámá u 11 jedinců). Tato data tvořila základ k vytvoření reprezentace normální variability mozkové perfuze pomocí SPM. Snímky byly získány na gama kameře systému Elscint Helix s dvěma hlavice (Elscint, Haifa, Izrael) s kolimátory s vysokým rozlišením. Projekce byly získány na matici 128 × 128 pixelů a 360 ° oběhu, které vytvořili 120 zobrazení ve 3 ° intervalech. Data byly rekonstruovány rutinním klinickým algoritmem s Metzovým filtrem (síla 3, plná šířka při polovičním maximu [FWHM], 6 mm) rebinovaných do matice 64 × 64 s dvojnásobným zvětšením. Následně byla aplikována Changova korekce atenuace (12 mm) a z těchto dat byly vytvořeny standardní řezy v axiální, koronální, sagitální a transtemporální rovině. Rekonstruované rozlišení dat bylo 1,8 × 1,8 × 3,6 mm.

3.2.4. Data SPECT pacientů

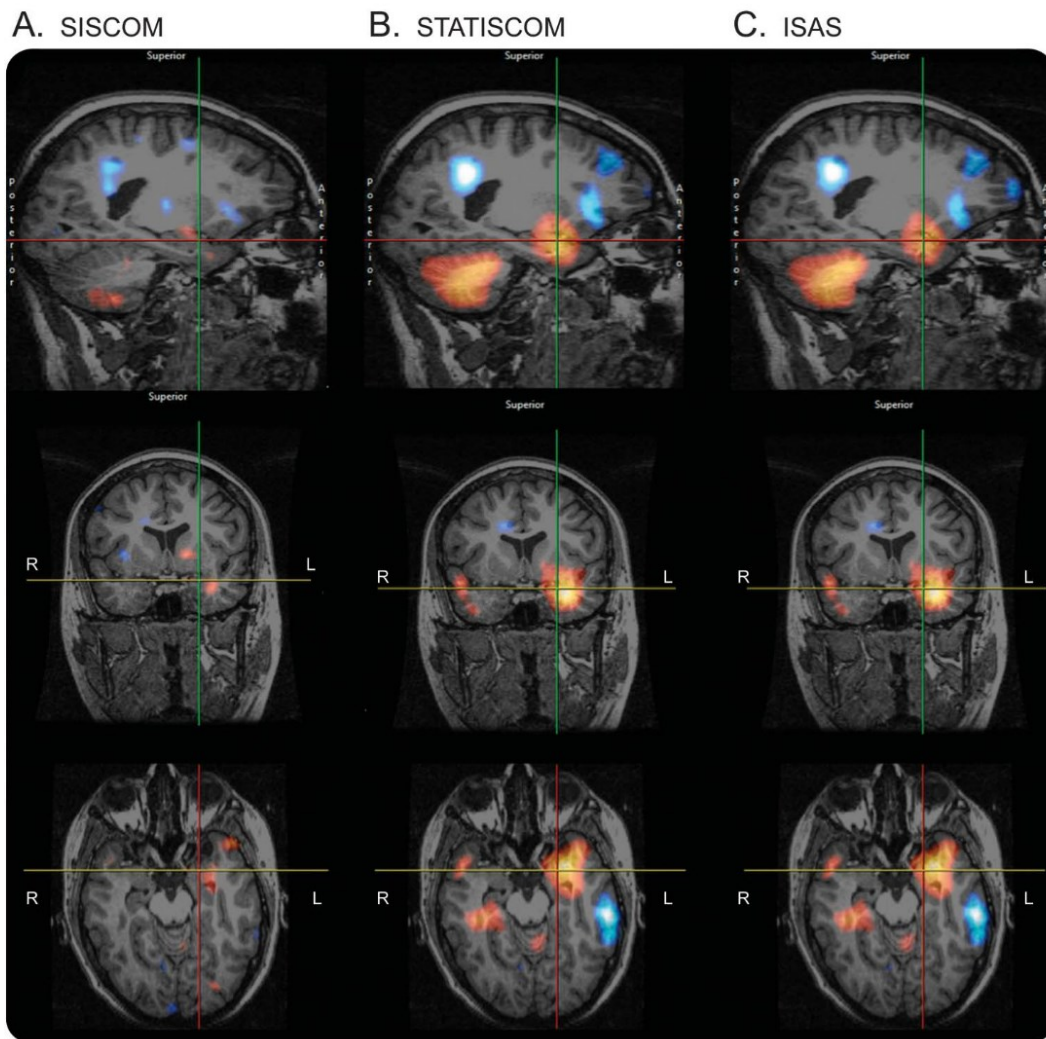
V prvním možném okamžiku rozpoznání začátku záchvatu během dlouhodobého video-EEG monitorování byl podán 99mTc-značený ethylcysteinát dimer (ECD). Během analýzy video-EEG záznamů záchvatu byla následně určena doba trvání záchvatu a čas podání radiofarmaka. Interiktální vyšetření bylo provedeno, jakmile byl pacient bez záchvatů po dobu 24 hodin (hodnoceno pomocí video-EEG), v osvětlené místnosti, s otevřenými očima a bez ušních ucpávek. Iktální a interiktální data byla získána stejným skenerem a stejným protokolem jako u kontrolních subjektů, do 2 hodin po injekci radiofarmaka. Dva pacienti byli vyšetřeni pomocí SPECT opakovaně, a počet iktálních a interiktálních SPECT vyšetření byl tedy celkem 51. Dávka podaného radioizotopu pro iktální i interiktální studie byla přibližně 20 mCi.

3.2.5. Zpracování dat

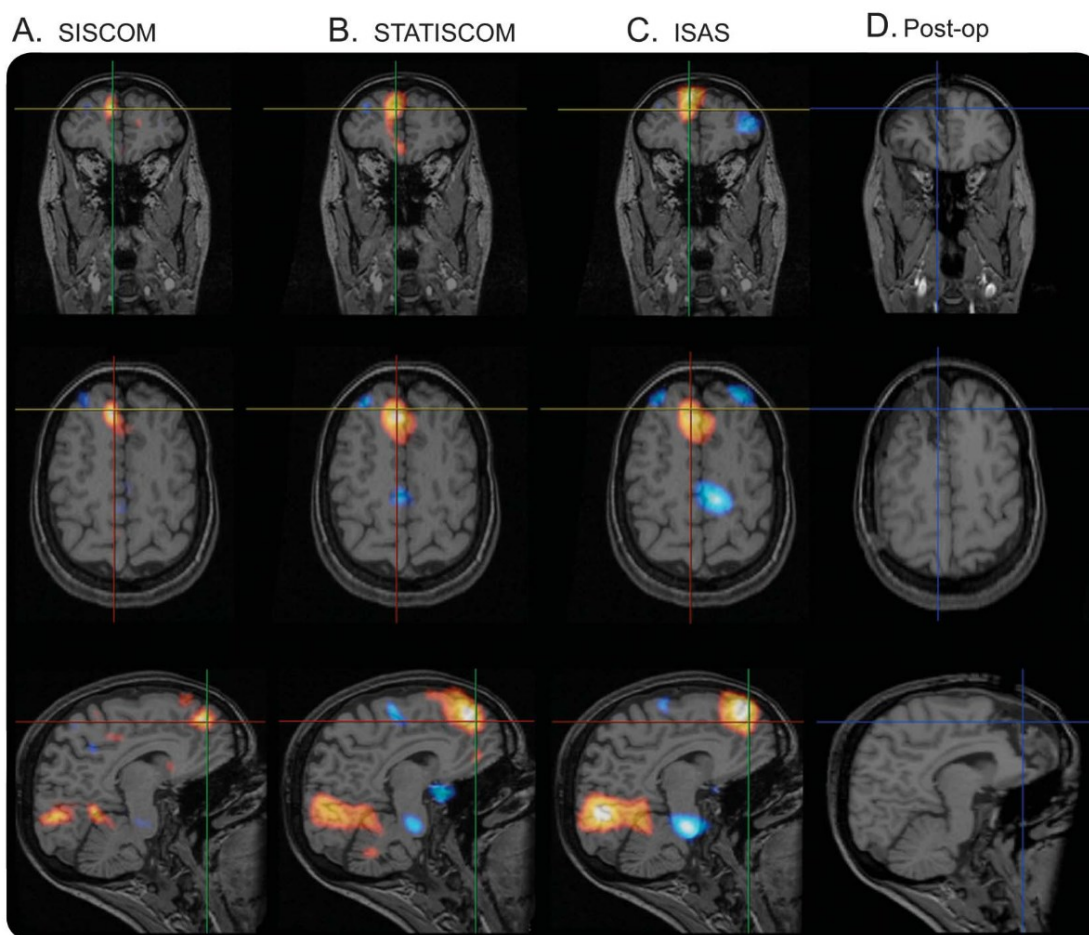
Pro analýzu SISCOM byly na sebe iktální a interiktální SPECT snímky koregistrovány pomocí automatizovaného registračního algoritmu založeného na společné informační hodnotě (mutual information cost function), signál byl následně globálně normalizován a interiktální snímek byl poté odečten od iktálního snímku, čímž vznikl diferenční snímek. Hyperperfuzní a hypoperfuzní mapy byly vypočítány z voxelů, které vykazovaly hodnotu alespoň dvě směrodatné odchylky od střední hodnoty, a výsledky byly koregistrovány se strukturálními MRI snímky daného pacienta. Snímky byly vytvořeny pomocí software pro analýzu obrazu (Analyze 11.0, Biomedical Imaging Resource, Mayo Foundation, Rochester, MN), jak bylo popsáno v dřívějších pracích (O'Brien et al. 1998). SPM je metoda analýzy obrazu na úrovni voxelu, která je schopna charakterizovat regionálně specifickou odpověď na experimentální faktory ve standardizovaném anatomickém prostoru. Analýza dat zahrnuje prostorové zpracování (k umožnění kombinace dat z různých skenů a/nebo subjektů) a vytvoření parametrů statistického modelu. Výsledky tohoto procesu ve formě t-statistické mapy poskytují statisticky robustnější aktivační práh, než je možno dosáhnout jednoduchým odečtením.

Zpracování metodou ISAS bylo provedeno za použití již dříve popsaného postupu (McNally et al. 2005). Iktální a interiktální SPECT snímky byly koregistrovány a prostorově normalizovány do standardizovaného templátu SPM SPECT, extracerebrální signál byl odstraněn pomocí masky ve tvaru standardizovaného mozku, který je dodáván s programem SPM. Snímky byly poté vyhlazeny izotropním Gaussovým jádrem 16 mm FWHM a jejich signál byl následně globálně normalizován ke korekci rozdílů mezi jednotlivými páry skenů pomocí proporcionálního škálování s prahem $n = 0,8$. Statistická analýza byla provedena pomocí skupinových podmínek a kovariačního modelu v SPM5, kdy každý iktální-interiktální pár byl porovnán s databází zdravých kontrol. Analýza byla provedena v prostředí MATLAB (verze 7.12; The Mathworks, Natick, MA) pomocí plně automatizované verze sady nástrojů ISAS (<http://spect.yale.edu/instructions.html>).

Pro analýzu STATISCOM byly obrazy generovány pomocí postupu již dříve popsaného postupu (Kazemi et al. 2010). Iktální a interiktální SPECT snímky byly koregistrovány v prostředí softwaru Analyze, kde byly vytvořeny diferenční a průměrné skeny. Ty byly následně prostorově normalizovány na standardizovaný SPECT templát a extracerebrální signál byl odstraněn pomocí masky ve tvaru standardizovaného mozku dodávané s programem SPM. Maskované a normalizované skeny byly vyhlazeny stejným izotropním Gaussovým jádrem jako v analýze ISAS. Normalizované, vyhlazené a maskované diferenční obrazy byly poté porovnány s kontrolní skupinou pomocí nepárového 2 vzorkového t testu v softwaru SPM5 v prostředí MATLAB.



Obrázek 1. Pacient s temporální epilepsi vlevo, SISCOM (Subtraction Ictal-Interictal SPECT Coregistered to MRI/ Subtrakce iktálního a interiktálního SPECT s MRI koregistrací), ISAS (Ictal-Interictal SPECT Analyzed by SPM/ Iktální-interiktální SPECT analyzovaný pomocí SPM), STATISCOM (Statistical Ictal SPECT Coregistered to MRI/ Statistický iktální SPECT s MRI koregistrací). Oblasti hyperperfúze jsou vyznačeny červenou a žlutou barvou a hypoperfúze modrou a bílou barvou.

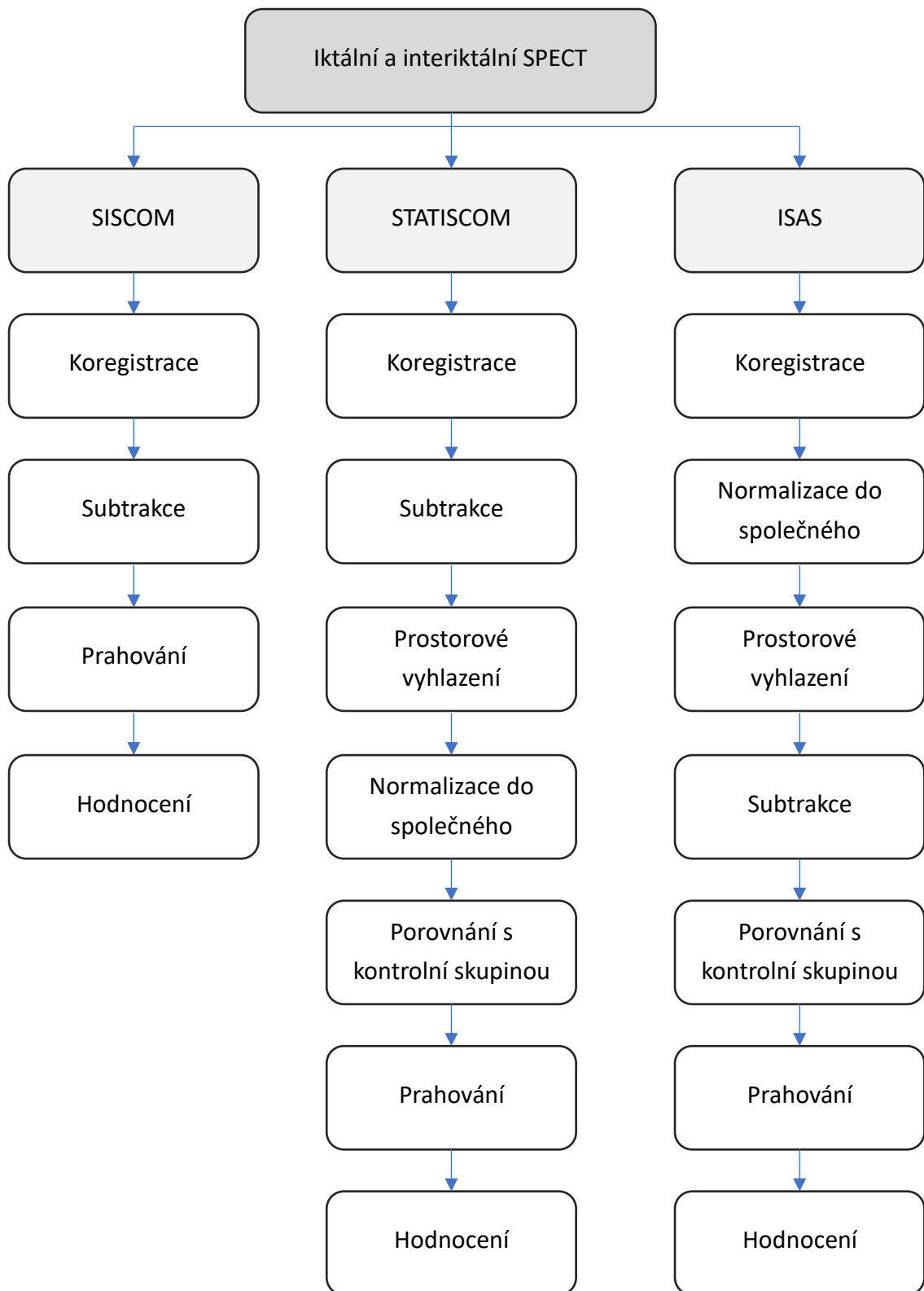


Obrázek 2.. Pacient s extratemporální epilepsií (SISCOM (Subtraction Ictal-Interictal SPECT Coregistered to MRI/ Subtrakce iktálního a interiktálního SPECT s MRI koregistrací), ISAS (Ictal-Interictal SPECT Analyzed by SPM/ Iktální-interiktální SPECT analyzovaný pomocí SPM), STATISCOM (Statistical Ictal SPECT Coregistered to MRI/ Statistický iktální SPECT s MRI koregistrací). Oblasti hyperperfúze jsou vyznačeny červenou a žlutou barvou a hypoperfúze modrou a bílou barvou. Místo odpovídá ložisku v pravém frontálním laloku, které bylo resekováno s příznivým pooperačním výsledkem, pooperační MRI ukazuje překryv zobrazených hyperperfúzních ložisek s místem resekce

3.2.6. Perfúzní mapy

Jednotlivá barevná zobrazení výsledků byla nastavena tak, aby odrážela relativní mozkovou hypo- a hyperperfúzi. Jak bylo popsáno v McNally et al. (McNally et al. 2005), byl použit práh clusteru 125 voxelů, což odpovídá jednomu cm^3 a tedy i přibližnému prostorovému rozlišení SPECT. Perfúzní mapy byly vytvořeny nastavením prahu na $p = 0,001$ (nekorigované pro vícečetné korekce) pro ISAS a $p = 0,027$ (nekorigované pro vícečetné korekce) pro STATISCOM a 2 SD pro SISCOM (Obrázky 1. a 2.). Prahová hodnota pro SISCOM byla vybrána na základě běžně klinicky používaného nastavení. Aby se minimalizovalo možné potenciální zkreslení hodnotitele způsobené různými rozsahy zobrazených perfúzních změn, byly prahové hodnoty pro metody SPM optimalizovány pomocí tréninkové sady 5 případů s výraznou hyperperfúzí, tak aby se vytvořily konzistentní a stejně velké mapy perfúze pro všechny analytické metody. Hyperperfúzní a hypoperfúzní mapy byly koregistrovány na MRI mozku daného

pacienta. Souhrn kroků zpracování dat porovnávající všechny tři metody je uveden na obrázku 3.



Obrázek 3. Přehled zpracování popsanými metodami

3.2.7. Hodnocení

K hodnocení dat byl pro daný účel vytvořen softwarový nástroj pro kontrolu a anotaci obrazových dat pojmenovaný BlindStudy (založený na softwarové platformě Analyze / AVW, Biomedical Imaging Resource, Mayo Clinic) který je schopen zobrazit odprahované hyperperfuzní a hypoperfuzní obrazy současně v sagitálních, axiálních a koronálních rovinách promítnuté na MRI daného pacienta. Tři hodnotitelé zaslepení ke klinickým datům a k metodě zobrazení SPECT analýzy (ISAS, STATISCOM nebo SISCOM), označili až tři regiony nejvýznamnější hyperperfuze nebo hypoperfuze a hodnotili svou jistotu ve významnosti lokalizace (na stupnici 1 až 4). Každá z mozkových hemisfér byla rozdělena do frontální, temporální, inzulární, parietální a okcipitální oblasti, které v součtu tvořily celkem 10 oblastí na pacienta. Každý hodnotitel označil celkově 153 skenů prezentovaných softwarovým nástrojem v náhodném pořadí.

3.2.8. Statistická analýza.

Metody SISCOM, STATISCOM a ISAS byly porovnány s ohledem na následující proměnné:

1. Lokalizace perfuzních změn (strana a oblast korespondující resekci)
2. Shoda v hodnocení mezi třemi hodnotiteli
3. Identifikace dominantního hyperperfuzního fokusu
4. Asociace příznivého výsledku a lokalizace perfuzních změn u pacientů s více než jednoročním sledováním

Shoda hodnotitelů byla stanovena pomocí Fleiss kappa skóre. Shoda byla považována za špatnou pro kappa pod 0,4, dobrou pro kappa mezi 0,4 až 0,75 a vynikající pro kappa nad 0,75 (Landis a Koch 1977). Pro porovnání podílu pacientů lokalizovaných metodami založenými na SPM vs. hodnocení SISCOM byl použit McNemarův test. Pro nepárová data (vynikající výsledek a lokalizace do oblastí chirurgického zákroku) byl použit Mann-Whitneyův pořadový test.

3.3. Metodika hodnocení významu interiktálního skalpového EEG a intraoperační ECoG u pacientů s MRI-negativní TLE

3.3.1. Výběr pacientů

Tato studie byla schválena etickou komisí Mayo Clinic (Institutional Review Board). Pacienti, kteří podstoupili komplexní předoperační vyšetřování pro fokální epilepsii mezi 1. lednem 1990 a 15. říjnem 2010, byli identifikováni v databáze Mayo Clinic Epilepsy

Surgery Database (Schéma 1.). Z důvodu retrospektivního designu studie nebyl vyžadován informovaný souhlas. Do analýzy byli zahrnuti dospělí a pediatričtí pacienti s farmakorezistentní TLE, normálním nálezem na MRI, bez předchozích neurochirurgických zákroků, se standardizovanou ECoG v době chirurgického výkonu s dobou sledování nejméně 12 měsíců po výkonu. Informace o klinickém stavu zahrnovala jakoukoli návštěvu v ambulanci nebo přímou korespondenci od pacienta (telefonní hovor nebo písemná korespondence) zdokumentovanou v lékařském záznamu, která informovala o počtu záchvatů pacienta. Všichni pacienti podstoupili komplexní hodnocení včetně vyšetření MRI pomocí protokolu zaměřeného na epilepsii, dlouhodobého skalpového video-EEG monitorování a neuropsychologického vyšetření před a po chirurgickém výkonu. Po většinu období studie pacienti s jednostranným začátkem záchvatů v temporálním laloku na skalpovém EEG a se semiologií, která nenaznačovala časné neokortikální postižení elokventních oblastí, postupovali přímo k operaci bez dlouhodobého intrakraniálního monitorování bez ohledu na lateralitu. Pacienti se špatně lokalizovaným nebo nejasným začátkem záchvatu nebo se semiologií naznačující zasažení elokventního kortexu podstoupili dlouhodobé intrakraniální EEG monitorování. Pacienti byli ze studie vyřazeni, pokud podstoupili operaci bez intraoperačního ECoG, bez ohledu na výsledky dalších testů. Veškerá data byla získána pomocí retrospektivní analýzy lékařských záznamů. Získaná data zahrnovala pohlaví, věk vzniku epilepsie, věk v době chirurgického výkonu, anamnézu febrilních záchvatů v dětství, celková doba skalpového video-EEG monitorování, rozsah intrakraniálního monitorování, strana předpokládané epileptogenní zóny a strana resekce, velikost kortikální resekce, doba do recidivy záchvatů a celková doba sledování. Elektrofyziologická data zahrnovala přítomnost jednostranných nebo oboustranných nezávislých IED na předoperačním skalpovém EEG, počet aktivních kontaktů během klidové ECoG, počet aktivních kontaktů během ECoG indukované opioidy a umístění IED (čistě meziální, meziolaterální nebo laterální struktury).

3.3.2. Neurozobrazování

Všichni pacienti podstoupili MRI v protokolu pro epilepsie s použitím 1,5-T nebo 3-T MRI skeneru. V protokolu byly zahrnuty 4 mm koronální FLAIR sekvence, T1-vážené sekvence s rozlišením 1,6 mm kolmé na hipokampální osu a standardní T2-vážené sekvence. Kvantitativní analýza hipokampálních objemů byla provedena u pacientů s podezřením na mírnou hipokampální atrofii (Jack 1995). Zobrazování bylo hodnoceno zkušenými neuroradiology a následně znovu prezentováno na multioborové konferenci za přítomnosti epileptologů, neurochirurgů a neuroradiologů. Pacienti byli ze studie vyloučeni, pokud byly detekovány známky hipokampální atrofie, nádoru, encefalomalacie, kortikální dysplazie nebo vaskulární léze s výjimkou nekortikální vývojové žilní anomálie.

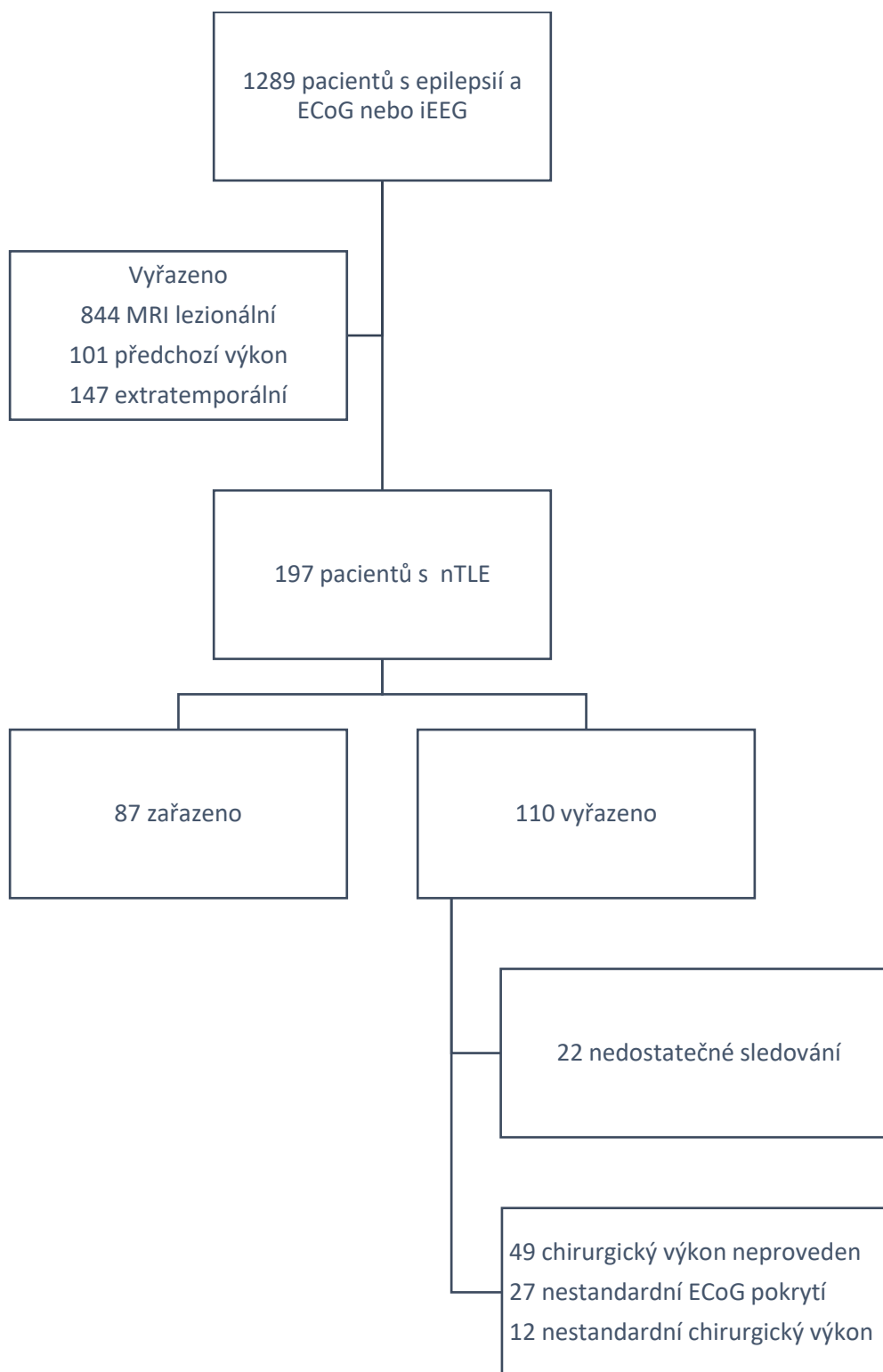


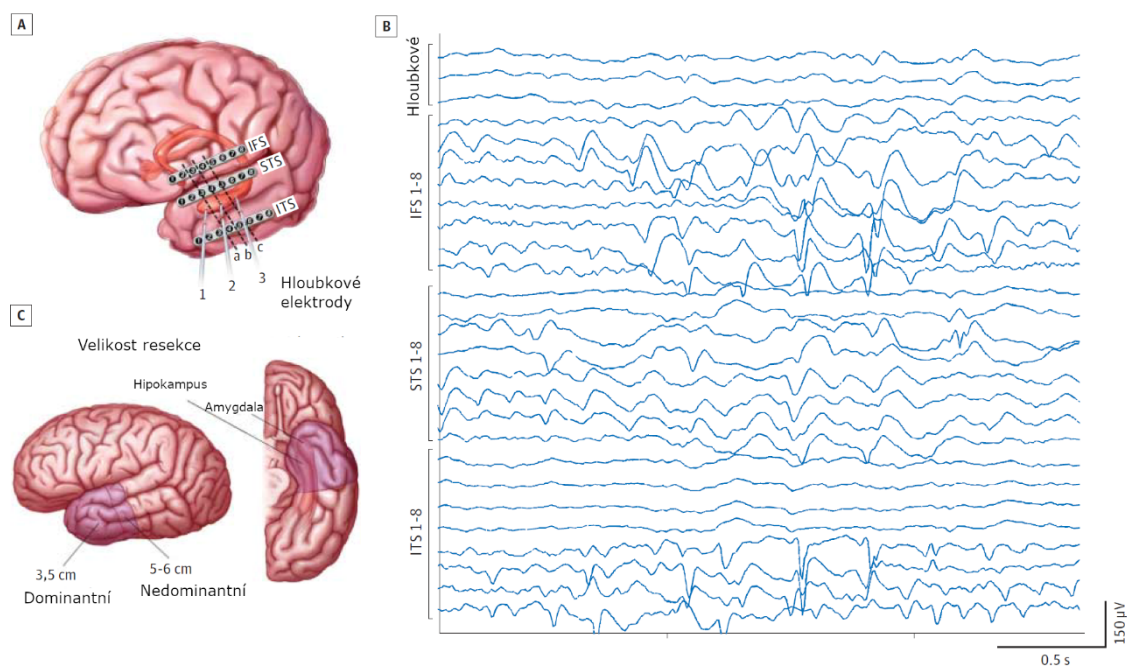
Schéma 1. Selektce pacientů zařazených do studie, nTLE MRI-negativní temporální epilepsie

3.3.3. Skalповé EEG

Všichni pacienti podstoupili před operací rutinní i dlouhodobé video-EEG monitorování s použitím 31 elektrod a 10-20 mezinárodního systému. Pacienti s epileptiformními abnormalitami zachycenými nezávisle nad oběma hemisférami byli klasifikováni jako pacienti s bilaterálními nezávislými IED. Epileptiformní abnormality zahrnovaly hroty, ostré vlny, komplexy hrotu a pomalé vlny a temporální intermitentní rytmickou deltu. Zhodnoceny byly všechny rutinní a dlouhodobé předoperační EEG záznamy. Vzhledem k retrospektivnímu charakteru studie bylo hodnocení kvalitativní. Data byla k dispozici pro všechny pacienty.

3.3.4. Celková anestezie

Všichni pacienti podstoupili standardní anteriorní temporální lobektomii s amygdalohipokampektomií (ATL) v běžné celkové anestézii. Anestezie byla indukována intravenózním thiopentalem sodným (3 až 5 mg/kg) a intravenózním fentanyl-citrátem (2 μ g/kg), následovanou neuromuskulárním blokem pomocí vekuronia, aby se udržely jednotlivé záškuby při stimulaci periferních nervů. Anestezie byla udržována pomocí inhalovaného 0,6 % isofluranu, 50 % oxidu dusného a intravenózního fentanylu (2 μ g/kg/h). Před provedením ECoG nebyl isofluran podáván po dobu alespoň 15 minut a jeho koncentrace ve výdechových plynech byla sledována, dokud nebyla nižší než 0,1 % (Wass et al. 2001).



Obrázek 3. (A) Schéma standardizovaného umístění elektrod při intraoperační ECoG u přední temporální lobektomie. Čárkovaná linie označuje resekci ve vzdálenosti 30 mm (a), 40 mm (b) a 50 mm (b), IFS elektrody položené na dolní frontální gyrus (inferior frontal strip), ITS elektrody položené na dolní temporální gyrus (inferior temporal strip), STS elektrody položené na horní temporální gyrus (superior temporal strip), (B) Intraoperativní ECoG záznam (C.) Schéma standardní ATL u dominantního a nedominantního temporálního laloku

3.3.5. Intraoperační ECoG

Všichni pacienti podstoupili standardizovanou intraoperační ECoG bezprostředně před ATL (Obrázek 3.). Anatomické orientační body byly použity k umístění tří osmi-kontaktních subdurálních elektrodových stripů (Adtech Inc) na dolní frontální gyrus, horní temporální gyrus a dolní temporální gyrus. Tři monokontaktní hloubkové elektrody (Adtech Inc) byly umístěny meziálně přes mediální temporální gyrus a byly cílené na amygdalu, přední hipokampus a jeho tělo. ECoG záznamy trvaly 15 až 30 minut a byly hodnoceny epileptologem v průběhu záznamu pomocí standardizovaného systému k označení aktivity na daném kontaktu. Po úvodním, asi 5 minutovém, snímání klidové aktivity byl k indukci IED u 63 pacientů použit buď alfentanil-hydrochlorid nebo remifentanil-hydrochlorid (Cascino et al. 1993). Nejprve byly vyhodnoceny klidové IED a následně opioidy indukované IED. Resekce interiktálních výbojů byla hodnocena jako úplná nebo neúplná na základě hodnocení ECoG a rozsahu anatomické resekce. Obrázek 3. znázorňuje elektrody hodnocené jako elektrody před místem resekce při odstranění 30, 40 a 50 mm tkáně. Každých 10 mm resekované tkáně horního temporálního gyru a dolního temporálního gyru odpovídalo jednomu kontaktu. Resekce byla považována za kompletní, pokud všechny IED byly generovány na elektrodách v resekované tkáni. Všechny hipokampální hloubkové elektrody byly umístěny v resekované tkáni. Všechny elektrody na dolním frontálním gyru byly mimo resekční pole. Výsledky byly hodnoceny samostatně pro klidové a opioidy indukované IED v ECoG záznamu. Umístění IED bylo určeno jako meziální, pouze pokud byly IED přítomny pouze na hloubkových elektrodách a jako meziolaterální nebo laterální, pouze pokud byly zachyceny IED z neokortikálních elektrodových stripů s IED přítomnými nebo nepřítomnými na hloubkových elektrodách. Pokud byl klidový ECoG záznam normální, bylo hodnocení provedeno na základě IED indukovaných opioidy.

3.3.6. Operační výkon a pooperační výsledky

Při epileptochirurgickém výkonu bylo odstraněno 50 až 60 mm neokortexu v nedominantních spánkových lalocích a 35 až 40 mm v dominantních spánkových lalocích, společně amygdalou a hippokampem (Obrázek 3.). Pooperační výsledky pacientů byly hodnoceny pomocí Engelovy škály. Příznivé výsledky odpovídaly třídě Engel I a nepříznivé výsledky odpovídaly třídě Engel II až IV. Všichni pacienti měli dostupné klinické informace o jejich pooperačních výsledcích alespoň 12 měsíců od epileptochirurgického výkonu.

3.3.7. Statistická analýza

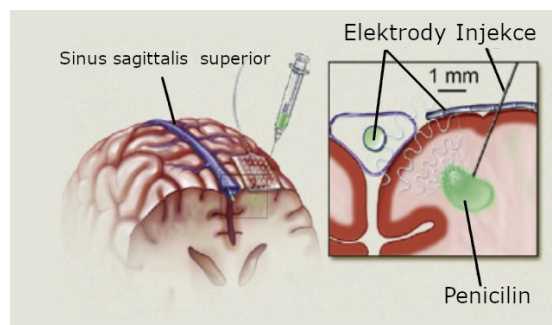
Statistika diskrétních proměnných byla prezentována jako absolutní čísla a odpovídající procenta. Výsledky statistiky spojitých proměnných byla prezentována jako mediány a mezikvartilové rozsahy (IQR), aby se zabránilo zkreslení mezními hodnotami

(outlier bias). Analýza byla provedena u elektrofyziologických proměnných nejprve v univariačním modelu pomocí analýzy log-rank time-to-event. Proměnné dosahující statistické významnosti v univariační analýze, definované jako $p < 0,05$, byly také analyzovány pomocí Coxových proporcionálních rizik. Pacienti s chybějícími údaji byli z analýzy dané proměnné vyloučeni, ale byli zahrnuti do analýzy ostatních proměnných. Pacienti byli z vícerozměrné analýzy vyloučeni, pokud chyběla data pro jakoukoli proměnnou zahrnutou do vícerozměrné analýzy. Výsledky byly považovány za statisticky významné, pokud $p \leq 0,05$. Statistická analýza byla provedena za použití statistického softwaru JMP, verze 9.0.1 (SAS Institute, Inc).

3.4. Metodika hodnocení endovaskulárních záznamových technik intrakraniálního širokopásmového EEG monitorování

3.4.1. Chirurgický výkon

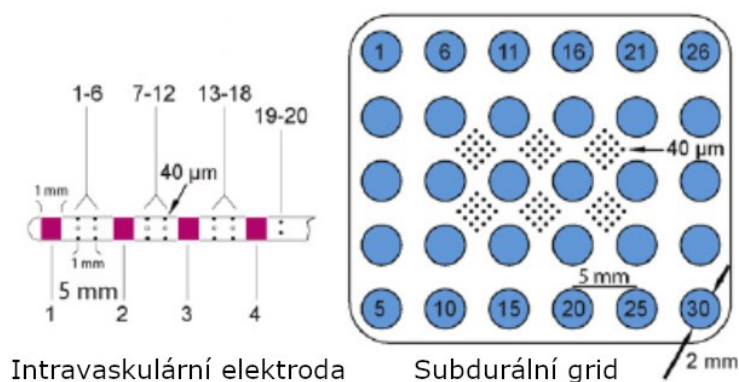
Studie byla provedena se souhlasem Mayo Clinic Institutional Animal Care and Use Committee. Data byla získána z kastrovaných samců prasat (30–35 kg, Largewhite / Landrace / Duroc kříženec) dle dříve popsaného chirurgického protokolu (Van Gompel et al. 2011). Prasata byla uvedena do anestezie pomocí Telazolu (tiletamin a zolazepam) (5–6 mg / kg, IM) a xylazinu (2 mg / kg, IM) a udržována na isofluranu (1–4%). V poloze na břicho byla provedena kraniektomie (5 x 6 cm nad středovou čarou) a dura byla odstraněna z exponovaných částí hemisfér mimo oblast sinus sagittalis superior. Epileptiformní aktivita byla indukována subkortikální injekcí 2–3 μ l benzyl-penicilinu rozpuštěného v 1 \times PBS (Phosphate-buffered saline, PCN, 1100 jednotek / l, Penna-G, Sigma, St. Louis MO) 2–3 mm hluboko a 5–6 mm laterálně od střední linie, 1–2 h po úvodu do anestezie (Obrázek 4.). Penicilin indukuje vysokovoltážní (> 1 mV), periodické (2–5 Hz), epileptiformní výboje, které lze zaznamenat pomocí elektrodových gridů (Goldensohn et al. 1977), ačkoli mechanismus, který generuje tyto potenciály není zcela objasněn. Intravaskulární elektroda byla zavedena katetrizační technikou pomocí malého řezu v tvrdé plně sinus sagittalis superior. Poté byl na povrch mozku umístěn subdurální grid a jeho okraje přišity k okolní duře. Prasata byla usmrcena letální dávkou pentobarbitalu na konci těchto akutních experimentů.



Obrázek 4. Schéma aplikace penicilinu

3.4.2. Elektrofyziologie

Subdurální data byla získána z hybridního subdurálního gridu (PMT Corp., Chanhassen, MN) obsahující mikroelektrody (průměr 40 μm , oddělené 1 mm ve 4×4 polích) vmezeřené mezi standardní klinické kontakty (2 mm průměr, 5 mm separace, v mřížce 5×6). Intravaskulární data byla získána ze standardní klinicky užívané hloubkové elektrody (4 kontakty, každý 1 mm šířka, oddělené 5 mm) obsahující 16 mikroelektrod (průměr 40 μm , vzdálenost 0,5 mm) rozdělených mezi makro kontakty (obrázek 5.). Každý kanál byl snímán na 32 kHz a vyfiltrován do rozmezí 0,1 Hz a 9 kHz (tj. širokopásmové záznamy využívající systém Digital Lynx and Cheetah (Neuralynx, Inc., Bozeman, MT)). Data byla uložena na disk ve formátu MEF (Brinkmann et al. 2009). Pro stimulační část byly makroelektrody v diagonálních rozích propojeny se stimulační jednotkou (World Precision, Sarasota, FL) řízené speciálním kontrolním programem, který v reálném čase označil zapnutí / vypnutí stimulu do souboru události (Neuralynx, Inc., Bozeman, MT).



Obrázek 5. Schéma lokalizace mikro (černé tečky) a makro- (modrá a fialová barva) elektrod

3.4.3. Analýza dat

Epileptiformní výboje byly detekovány pásmovou propustí (1–80 Hz), prahovací data byla získána z makroelektrody nejbližší k místu injekce penicilinu. Tyto detekční časy byly použity pro centrování všech dat z dané relace záznamu. Spektrogramy byly vypočteny pomocí funkce multitaper („pmtm“, Matlab, Mathworks, Natuck, MA).

4. VÝSLEDKY

4.1. Výsledky hodnocení přínosu neinvazivních vyšetření a jejich vztah k příznivým epileptochirurgickým výsledkům

4.1.1. Charakteristika pacientů

Z 85 pacientů, kteří splnili kritéria pro zařazení, bylo 52 (61 %) dospělých (≥ 18 let). Průměrný věk v době předoperačního hodnocení byl 23 let (rozmezí 1-62 let). Průměrná doba trvání epilepsie byla 13,7 let, s průměrným věkem začátku záchvatů 9,3 roku. Průměrná předoperační frekvence záchvatů byla 1 až 6 záchvatů týdně, přičemž 35 pacientů (41 %) mělo jeden a více záchvatů denně (Tabulka 1.).

4.1.2. Interiktální skalpové EEG

Interiktální skalpové EEG (standardní vyšetření i v rámci dlouhodobého video-EEG monitorování) u 26 z 85 pacientů (31 %) nezachytilo žádné IED. Čtyři pacienti (5 %) měli výlučné generalizované IED, 19 (22 %) mělo kombinaci generalizovaných a fokálních IED a 14 (16 %) mělo multifokální IED bez jasného dominantního ložiska. Dalších 22 pacientů (26 %) mělo pouze jedno nebo jedno dominantní interiktální ložisko.

4.1.3. Iktální semiologie a skalpové EEG

Záchvaty zachycené na video EEG byly lateralizované u 51 pacientů (60 %). Iktální semiologie ukazovala začátek záchvatu do levé hemisféry u 28 pacientů a u 23 do pravé hemisféry. Iktální EEG demonstrovalo generalizovaný výboj u 10 pacientů (12 %). U 33 pacientů (39 %) nemohl iktální začátek být jasně lateralizován do jedné hemisféry (např. začátek bifrontální nebo ve střední čáře). U 40 pacientů (47 %) byl iktální začátek jasně lokalizující. Z těchto 42 pacientů mělo 17 (40 %) pacientů lokalizovaný začátek do pravé frontocentrální oblasti, 13 (31 %) do levé frontocentrální oblasti, pět (12 %) do pravé parietookcipitální oblasti a pět (12 %) do levé parietookcipitální oblasti.

4.1.4. SPECT

SISCOM byl hodnocen jako lokalizující u 58 pacientů (68 %). Frontální lalok byl dominantním místem lokalizace SPECT u 40 pacientů. U zbylých 18 pacientů studie SPECT prokázaly hyperperfuzní fokus v parietálním laloku u 10 pacientů, v inzulární oblasti u čtyř pacientů a v okcipitálním laloku u čtyř pacientů.

4.1.5. Výběr kandidátů intrakraniálního EEG a pooperační výsledky

Výběr kandidátů intrakraniálního EEG monitorování úzce souvisí s konkordancí více výsledků diagnostických metod. Výsledky žádného testu nedosáhly statistické významnosti, ale při společné analýze byla shoda testů z předoperačního hodnocení (semiologie záchvatů, interiktální a iktální lokalizace EEG a SISCOM) asociována

s indikací intrakraniálního EEG monitorování ($p = 0,03$) (Tabulka 1.). Z 61 pacientů, kteří nepodstoupili resekční výkon, 23 (38 %) mělo dobu sledování delší než 1 rok (průměrná doba sledování byla 5 let). Pět pacientů (8 %) bylo bez záchvatů nebo mělo jen aury po úpravě medikace. Bohužel tři sledovaní pacienti (5 %) zemřeli.

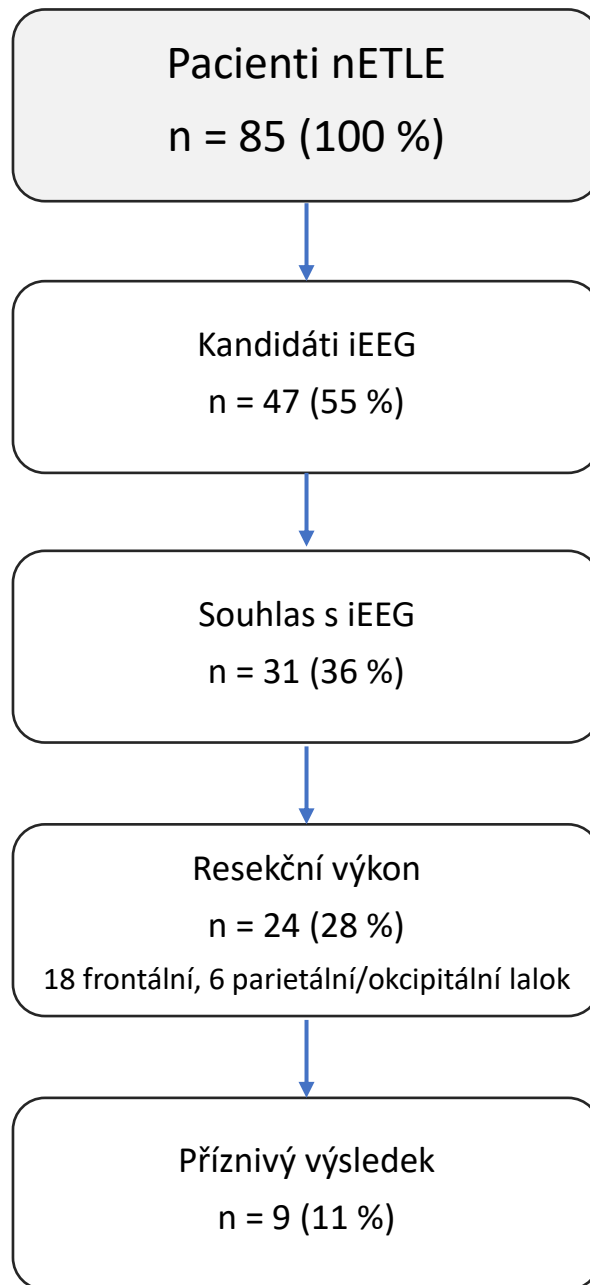
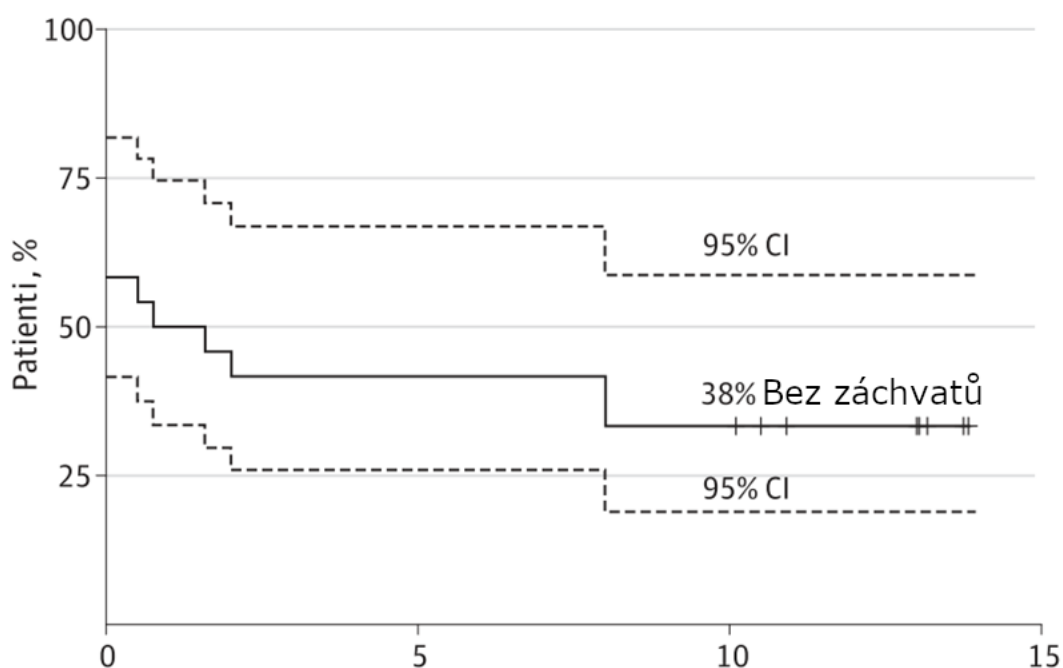


Schéma 2. Charakteristika výběru a výsledků pacientů z původní kohorty 85 (100 %) pacientů s nETLE, se známým výsledkem MRI, videoEEG, SPECT, kteří byli zvažováni k resekčnímu výkonu, iEEG intrakraniální EEG

4.1.6. Intrakraniální monitorování, chirurgický výkon a histologie

Na závěr neinvazivního předoperačního vyšetření hodnocení bylo 47 pacientů (55 %) považováno za kandidáty na další fázi vyšetřování – invazivní intrakraniální EEG. Z nich se 31 pacientů (66 %; 36% původní kohorty) rozhodlo podstoupit intrakraniální EEG monitorování s implantací subdurálních elektrod (Schéma 2.). Z 31 pacientů s implantovanými subdurálními elektrodami jich 25 (81 %) mělo na intrakraniálním EEG jasně lokalizovaný začátek záchvatů. U pacientů s nelokalizujícím intrakraniálním EEG byly subdurální elektrody explantovány bez jakékoliv resekce. U jednoho pacienta s lokalizovaným iktálním začátkem nebylo přistoupeno k resekci, protože záchvat zahrnoval primární motorickou kůru. Zbývající pacienti s lokalizovanými záchvaty na intrakraniálním EEG podstoupili chirurgický resekční výkon. Tři pacienti podstoupili parciální frontální lobektomii a zbývající fokální kortikální resekci podle výsledku intrakraniálního EEG. Z 24 pacientů, u kterých proběhla resekce, jich 18 (75 %) bylo operovaných ve frontálním laloku, a šest (25 %) podstoupilo resekci v parietálním nebo okcipitálním laloku. Žádné závažné chirurgické komplikace nebyly zaznamenány. Histologické vyšetření resekované tkáně ukázalo nespecifickou, subpiální gliózu u 16 z 24 pacientů vzorků resekovaných tkání (67 %). Sedm pacientů (29 %) mělo nález kortikální dysplazie a u jednoho pacienta (4 %) byl nalezen dysembryoplastický neuroepiteliální nádor (DNET).



Obrázek 6. Kaplan Meierova křivka výsledků epileptochirurgického výkonu. Z 24 pacientů, kteří podstoupili resekční výkon, u deseti pacientů se znovu vyskytly záchvaty během prvních třech měsíců, u dalších pěti se záchvaty vrátily během dalších osmi let.

4.1.7. Chirurgické výsledky

Výsledek epileptochirurgického výkonu byl hodnocen na základě posledních dostupných klinických dat. Všichni pacienti, kteří podstoupili resekční výkon, měli dobu sledování delší než 1 rok (průměrná doba sledování, 9 let) (Obrázek 6.). Z těchto 24 pacientů, devět (38 %) mělo příznivý výsledek. Všech devět pacientů bylo Engel I v době jejich posledního hodnocení a všichni tito pacienti byly sledovány více než 10 let. V této skupině nebyli žádní pacienti s výsledkem Engel IIA. Dalších 15 pacientů mělo výsledek podle Engelovi škály IIB-D, III nebo IV; avšak tři z těchto pacientů mělo pouze noční záchvaty (třída Engel IIB), šest mělo významné zlepšení frekvence záchvatů (třídy Engel IIIA a IIIB), a jeden následně prodělal další chirurgický výkon rozšiřující první resekci a byl následně bez záchvatů (. Při hodnocení celé kohorty 85 pacientů pomocí Fisherova přesného testu jsme zjistili, že výskyt IED v jednom ložisku ($p = 0,02$) byl spojen s příznivým výsledkem epileptochirurgického výkonu (Tabulka 4.). Nebyl prokázán žádný jiný významný vztah mezi epileptochirurgickým výsledkem a klinickými parametry nebo výsledkem předoperačních vyšetření, včetně věku (dospělý vs. dítě), rizikových faktorů, iktální semiologie, lokalizační hodnoty iktálního skalpového EEG nebo SPECT. Navíc se výsledky epileptochirurgického výsledku významně nelišily u rozdílných histologických nálezů nebo lokalizace resekce. Při analýze pouze 24 pacientů, kteří podstoupili resekční výkon, analýza ukázala jen slabé spojení mezi lokalizujícími IED a příznivým chirurgickým výsledkem ($p = 0,09$) (Tabulka 1.).

Analýza pacientů s příznivým výsledkem		
	OR (95% CI)	hodnota p
Lokalizující interiktální EEG	6,97 (1,21-73,37)	0,02
Lokalizující iktální EEG	4,48 (0,78-47,00)	0,08
Lokalizující SISCOM	1,63 (0,28-17,33)	0,71
Lateralizující semiologie	0,50 (0,09-2,52)	0,47
Patologie (dysplázie/tumor)	0,44 (0,03 - 3,60)	0,66
Lokalizace resekce		
Frontální x Parietookcipitální	3,80 (0,32 -212,14)	0,35
Levá x pravá	0,68 (0,24-14,74)	0,68

Tabulka 4. OR (Odds ratio, poměr šancí), SD (Standard deviation, směrodatná odchylka), CI (Confidential interval, konfidenční interval)

4.2. Výsledky hodnocení přínosu SPM-SPECT u neselektované populace pacientů s MRI-negativní fokální epilepsií

4.2.1. Lokalizační hodnota

Shoda SISCOM (38 %) s místem resekce (příslušný temporální lalok) u MRI-negativní fokální TLE (nTLE) byla nižší než v STATISCOM (71 %, $p < 0,001$) a ISAS (67 %, $p < 0,001$). U MRI-negativní ETLE byla shoda SISCOM (36 %) s místem resekce také nižší než u STATISCOM (57 %, $p = 0,0017$) a ISAS (53 %, $p = 0,0046$).

4.2.2. Dominantní hyperperfuzní fokus

Dominantní hyperperfuzní fokus, lokalizovaný do resekce nebo mimo ni, byl identifikován u podstatně více pacientů analýzou založenou na SPM než u SISCOM. U pacientů s nTLE byl SISCOM lokalizující v 68 % oproti 97 % u STATISCOM ($p < 0,001$) a 97 % u ISAS ($p < 0,001$). U nETLE pacientů byl SISCOM lokalizující v 51 % proti 93 % u STATISCOM ($p < 0,001$) a 94 % u ISAS ($p < 0,001$).

4.2.3. Shoda hodnotitelů

Shoda hodnotitelů (kappa skóre, Fleiss kappa) pro vybranou oblast (místo resekce) byla také vyšší pro analýzu pomocí SPM metod analýzy SPECT. U nTLE bylo skóre kappa 0,32 pro SISCOM vs 0,55 pro STATISCOM a 0,67 pro ISAS. U nETLE byla shoda 0,40 pro SISCOM, 0,56 pro STATISCOM a 0,46 pro ISAS. Jistota, se kterou hodnotitelé věřili ve správnost lokalizace, byla také vyšší pro analýzu pomocí SPM. Průměrné hodnocení důvěry ve výsledek SISCOM u nTLE bylo 1,90 ($SD \pm 1,00$), v případě hodnocení pomocí STATISCOM 2,94 ($SD \pm 0,79$) a u ISAS 2,92 ($SD \pm 0,80$). Průměrné hodnocení důvěry ve výsledek SISCOM u nETLE bylo 1,51 ($SD \pm 0,83$), u STATISCOM 2,34 ($SD \pm 0,79$) a u ISAS 2,33 ($SD \pm 0,83$). Rozdíly mezi metodami SPM a SISCOM pro nTLE a nETLE byly statisticky významné ($p < 0,001$).

Porovnání s jinými diagnostickými modalitami je uvedeno v tabulce 5. U nTLE byla lokalizace dominantního fokusu ve STATISCOM a ISAS srovnatelná s výsledky z iktálního EEG, avšak shoda místa resekce a označeného ložiska byla nižší než u intrakraniálního EEG. U nETLE byla shoda SPM SPECT analýzy s místem resekce podobná výsledkům iktálního EEG. Celkově se tyto výsledky nicméně doplňovaly, protože někteří pacienti s nejasnými nálezy v iktálním EEG měli lokalizační výsledky SPECT hodnocení (v 8 případech u STATISCOM, v 8 případech u ISAS a ve 2 případech u SISCOM).

	nTLE		nETLE	
	Dominantní fokus	Konkordantní s resekcí	Dominantní fokus	Konkordantní s resekcí
SISCOM	43/63 (68 %)	24/63 (38 %)	45/90 (51 %)	32/90 (36 %)
STATISCOM	61/63 (97 %)	45/63 (71 %)	80/90 (83 %)	51/90 (57 %)
ISAS	61/63 (97 %)	42/63 (67 %)	81/90 (94 %)	48/90 (57 %)
Iktální skalpové EEG	21/21 (100 %)	20/21 (95 %)	16/28 (57 %)	15/28 (54 %)
Interiktální skalpové EEG	17/21 (87 %)	13/21 (62 %)	6/28 (21 %)	6/28 (21 %)

Tabulka 5. Přínos SPM-SPECT u populace pacientů s MRI-negativní fokální epilepsií. Porovnání s ostatními modalitami. SISCOM (Subtraction Ictal-Interictal SPECT Coregistered to MRI/ Subtrakce iktálního a interiktálního SPECT s MRI koregistrací), ISAS (Ictal-Interictal SPECT Analyzed by SPM/ Iktální-interiktální SPECT analyzovaný pomocí SPM), STATISCOM (Statistical Ictal SPECT Coregistered to MRI/ Statistický iktální SPECT s MRI koregistrací)

4.2.4. Epileptochirurgické výsledky a histologie

Analýza byla provedena u pacientů s delším než jednoročním. U nTLE (n = 17) byla lokalizace SPECT do oblasti výkonu a zároveň příznivý výsledek operace významně vyšší při hodnocení STATISCOM (p = 0,008) a ISAS (p = 0,046), ale ne v případě hodnocení pomocí SISCOM (p = 0,17). U nETLE (n = 23) nebyla korelace s příznivým výsledkem významná pro žádnou modalitu. Generalizace záchvatů u nTLE byla spojena s horšími lokalizačními výsledky STATISCOM (p = 0,043), ale jen nevýznamně v případě hodnocení pomocí ISAS (p = 0,095) nebo SISCOM (p = 0,055). U nETLE nebyla korelace generalizace záchvatů a lokalizace nálezů významná pro žádnou použitou metodu. Histologické vyšetření u pacientů s nTLE ukázalo v 17 případech nespecifickou gliózu, ve třech případech meziální temporální sklerózu a v jednom případě fokální kortikální dysplazii. U nETLE prokázala histologie nespecifickou gliózu ve 25 případech a kortikální dysplazii ve třech případech.

4.3. Výsledky hodnocení významu interiktálního skalpového EEG a intraoperativní ECoG u pacientů s MRI-negativní TLE

4.3.1. Charakteristika pacientů

Klinická charakteristika pacientů je uvedena v tabulce 6. Z 1289 hodnocených pacientů splnilo 87 kritérií pro zařazení (Schéma 1.). Osmdesát pacientů podstoupilo 1,5-T MRI a sedm podstoupilo 3-T MRI. Operační protokoly a ECoG byly dostatečné k hodnocení klidového ECoG záznamu u 79 pacientů. Osm pacientů mělo normální klidový ECoG záznam. 63 pacientů podstoupilo opioidem indukovaný ECoG, přičemž 60 mělo dostatečné údaje k hodnocení oblasti aktivace IED. 86 pacientů mělo k dispozici dostatečné údaje ke skupinovému hodnocení na základě lokalizace IED, včetně 7 pacientů, kteří byli klasifikováni pomocí ECoG indukovaného opioidy. Zbývající jeden pacient měl normální klidový ECoG záznam a nepodstoupil opioidy indukované ECoG. Ze skupiny 87 pacientů bylo 56 žen (64 %). Průměrná doba trvání epilepsie do chirurgického zákroku byla 14 let (mezikvartilní rozpětí, 7-25 let). Třicet tři pacientů (38 %) mělo za dobu trvání epilepsie pouze fokální záchvaty nebo jen jeden generalizovaný tonicko-klonický záchvat. Předoperační skalpové EEG bylo delší u pacientů s bilaterálně nezávislými IED (medián 6 dní; mezikvartilní rozpětí 5-7 dní) ve srovnání s pacienty s jednostrannými IED (medián 4 dny; mezikvartilní rozpětí 4-6 dnů) ($p < 0.01$). 41 pacientů (47 %) mělo výboje v pravém temporálním laloku. Nejčastějším patologickým nálezem byla nescifická glióza, která byla identifikována u 63 pacientů (72 %). Histologie ukázala hipokampální ztrátu neuronů a gliózu charakteristickou pro meziotemporální sklerózu u 21 pacientů (24 %). U jednoho pacienta byla popsána chronická encefalitida a u jednoho dysembryoplastický neuroepiteliální nádor. Pouze jeden pacient měl normální histologický nález.

Charakteristika pacientů, počet	87 (100 %)
Ženy	56 (64 %)
Věk vzniku epilepsie (průměr, IQR)	16 (7–26)
Věk v době výkonu (průměr, IQR)	34 (25–43)
Pouze fokální záchvaty	33 (38 %)
Pravostranný začátek záchvatů	41 (47 %)
Febrilní záchvaty	15 (17 %)
Intrakraniální monitorování	19 (22 %)
Skalpové EEG	87 (100 %)
Bilaterální nezávislé IED	20 (23 %)
Klidový ECoG záznam	79 (91 %)
Kompletní resekce klidových ECoG IED	48 (61 %)
Opiody indukovaný ECoG záznam	60 (69 %)
Kompletní resekce indukovaných ECoG IED	35 (58 %)
Velikost resekce vpravo (průměr, IQR)	40 (35–50)
Velikost resekce vlevo (průměr, IQR)	35 (33–40)
Histologie	
Nespecifická glióza	63 (72 %)
Meziotemporální skleróza	21 (24 %)
Tumor	1 (1 %)
Zánět	1 (1 %)
Normální nález	1 (1 %)
Sledování, počet měsíců (průměr, IQR)	41,8 (22,3–108,4)
Příznivý výsledek	48 (55 %)
Příznivý výsledek pravostranné resekce	22 (54 %)
Příznivý výsledek MTS, tumor nebo zánět	13 (57 %)
Příznivý výsledek glióza nebo normální nález	35 (55 %)

Tabulka 6. Charakteristika pacientů v nTLE, IQR (mezikvartilní rozpětí), MTS (meziotemporální skleróza), IED (interiktální výboje)

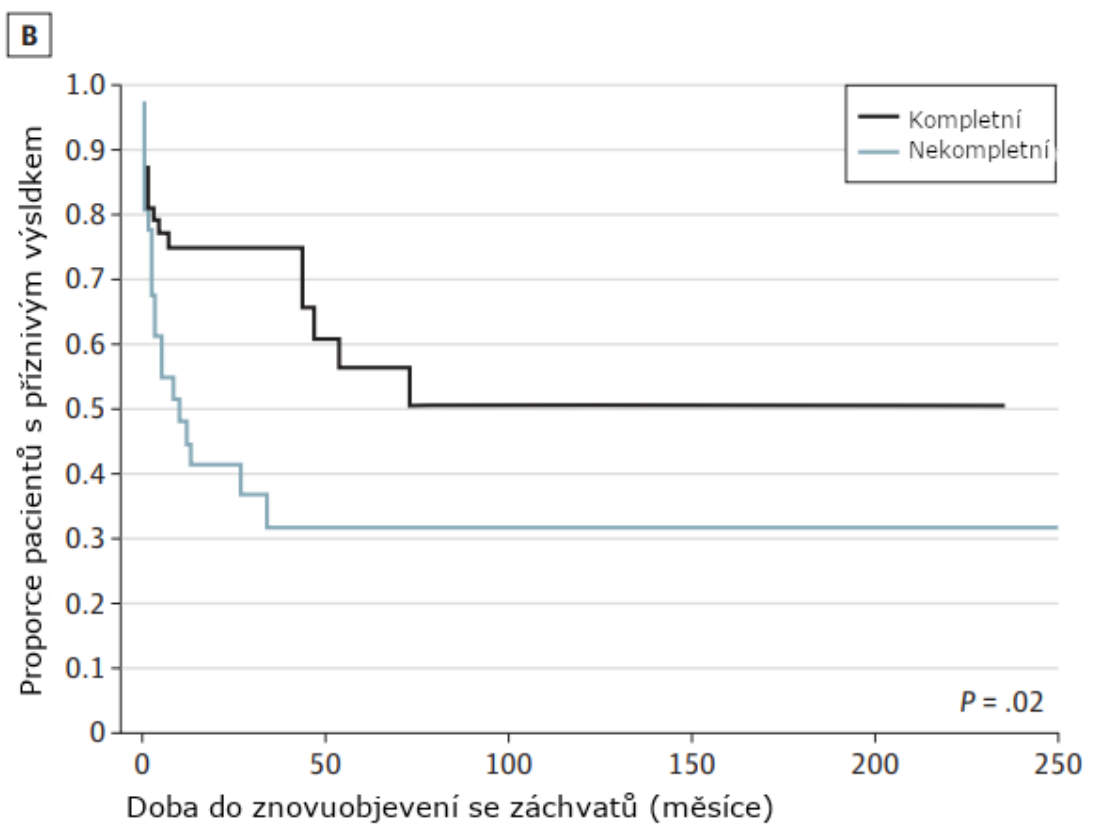
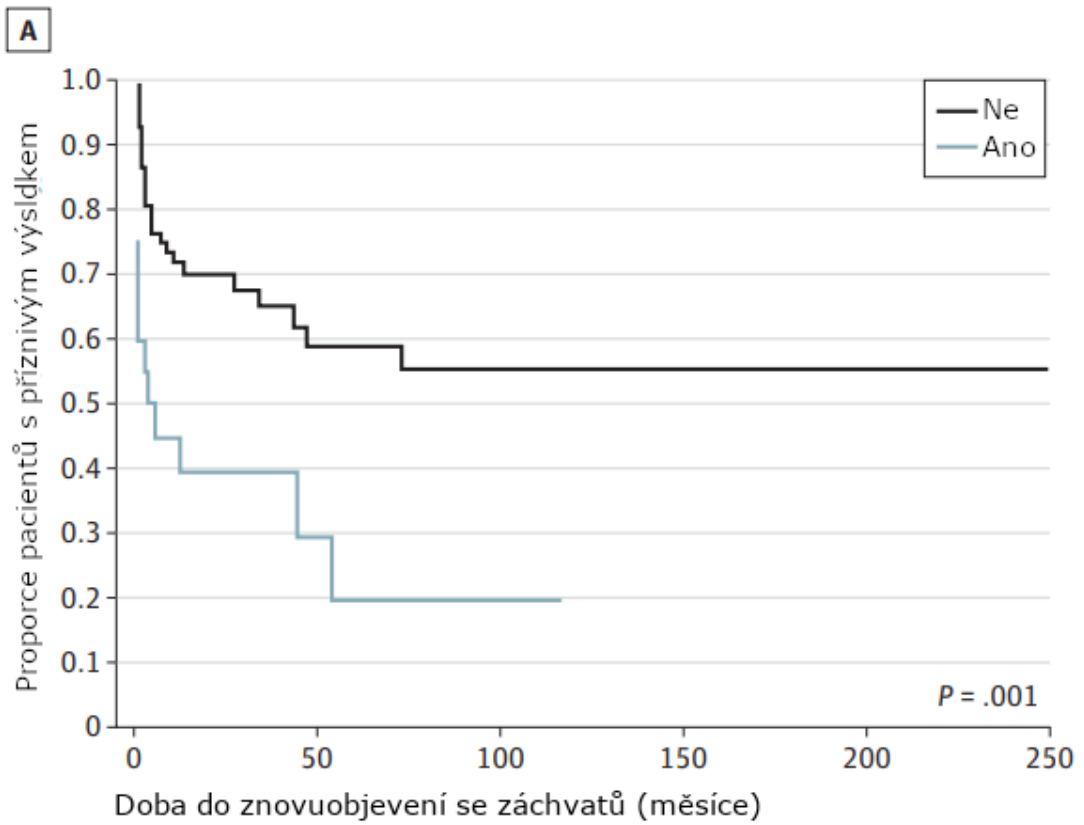
4.3.2. Výsledky epileptochirurgického výkonu

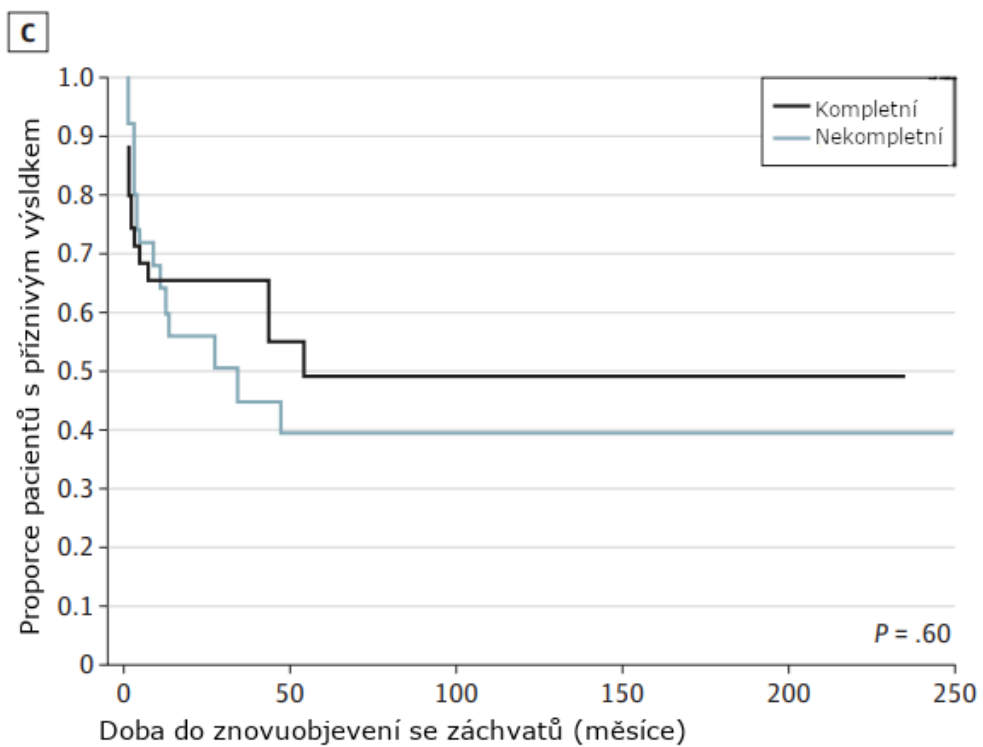
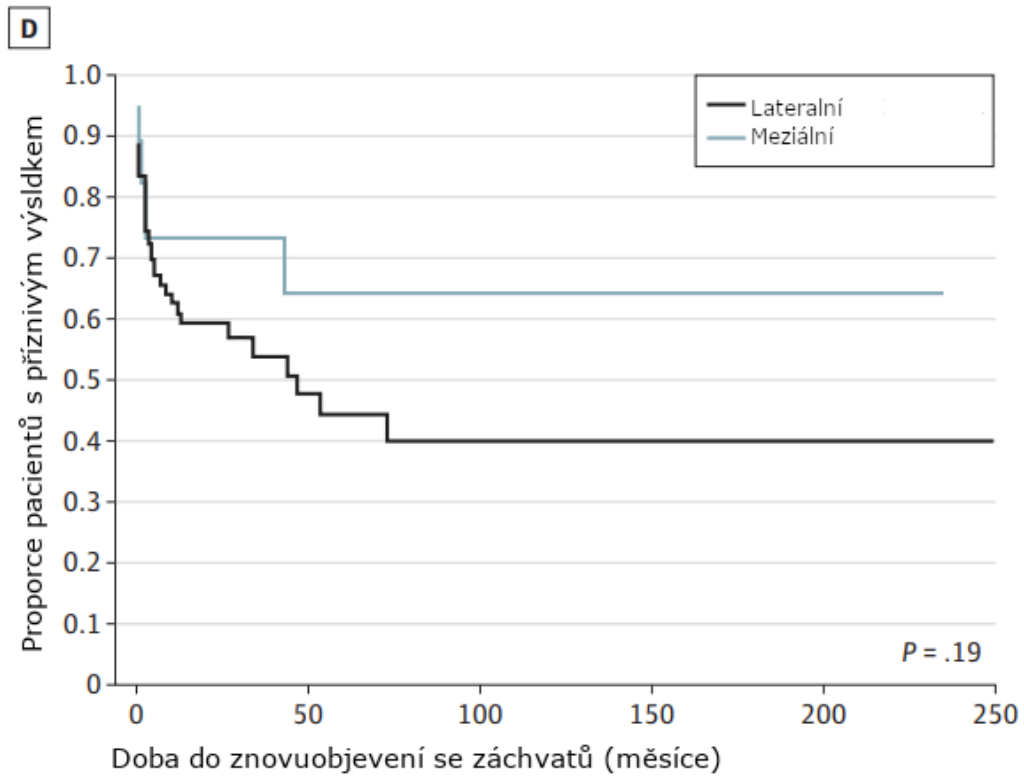
Průměrná pooperační doba sledování byla 41,8 měsíců (mezikvartilní rozpětí, 22,3–108,4 měsíců). Příznivý pooperační výsledek byl dosažen u 48 pacientů (55 %). Příznivé výsledky byly podobné u levostranných i pravostranných operacích. U 22 pacientů (54 %) s pravostrannou temporální epilepsií a u 26 (57 %) s levostrannou temporální epilepsií. Dvanáct pacientů (57 %) s meziotemporální sklerózou dle histologie dosáhlo příznivého výsledku. Jednostranné IED na skalpovém EEG ($p = 0,001$) a kompletní resekce klidových IED na ECoG ($p = 0,02$) byly statisticky významně spojeny s pooperačním výsledkem pomocí log-rank analýzy (Obrázek 7.). Sedmdesát devět pacientů mělo dostupné údaje pro obě proměnné a bylo zahrnuto do další analýzy. Obě proměnné byly statisticky významně spojeny s výsledkem i při hodnocení Coxovým modelem proporcionálních rizik (Tabulka 7.). Dvacet pacientů s neúplnou resekci

klidových ECoG mělo neuspokojivý výsledek. Nerezekované IED byly přítomny pouze v inferiorním temporálním gyru u 14 pacientů (70 %), inferiorním temporálním a superiorním temporální gyru u dvou pacientů (10 %), pouze inferiorním frontálním gyru u dvou pacientů (10 %), inferiorním temporálním gyru a inferiorním frontálním gyru u jednoho pacienta (5 %) a u všech tří neokortikálních stripů u jednoho pacienta (5 %). Dvacet pět z 35 pacientů (71 %) kteří měli zároveň unilaterální IED na skalpovém EEG a kompletní resekci IED na klidové ECoG dosáhlo příznivého výsledku při poslední kontrole. Sedmnáct z 37 pacientů (46 %), kteří měli buď nezávislé bilaterální IED anebo byla resekce IED dle ECoG inkompletní, mělo při posledním kontrole příznivý výsledek. U sedmi pacientů, kde byly zachyceny jak bilaterální nezávislé IED, tak byla i resekce IED dle klidového ECOG inkompletní, byl výsledek operace nepříznivý (Engel II u dvou pacientů a Engel IV u pěti pacientů).

Výsledek	OR (95% CI)
Jednostranné IED na skalpovém EEG	0,31 (0,16–0,64)
Kompletní resekce IED na klidovém ECoG záznamu	0,39 (0,26–0,76)

Tabulka 7. Multivariantní analýza pomocí Coxových proporcionální rizik OR (Odds ratio, poměr šancí), CI (Confidential interval, konfidenční interval), IED (Interiktální výboje)

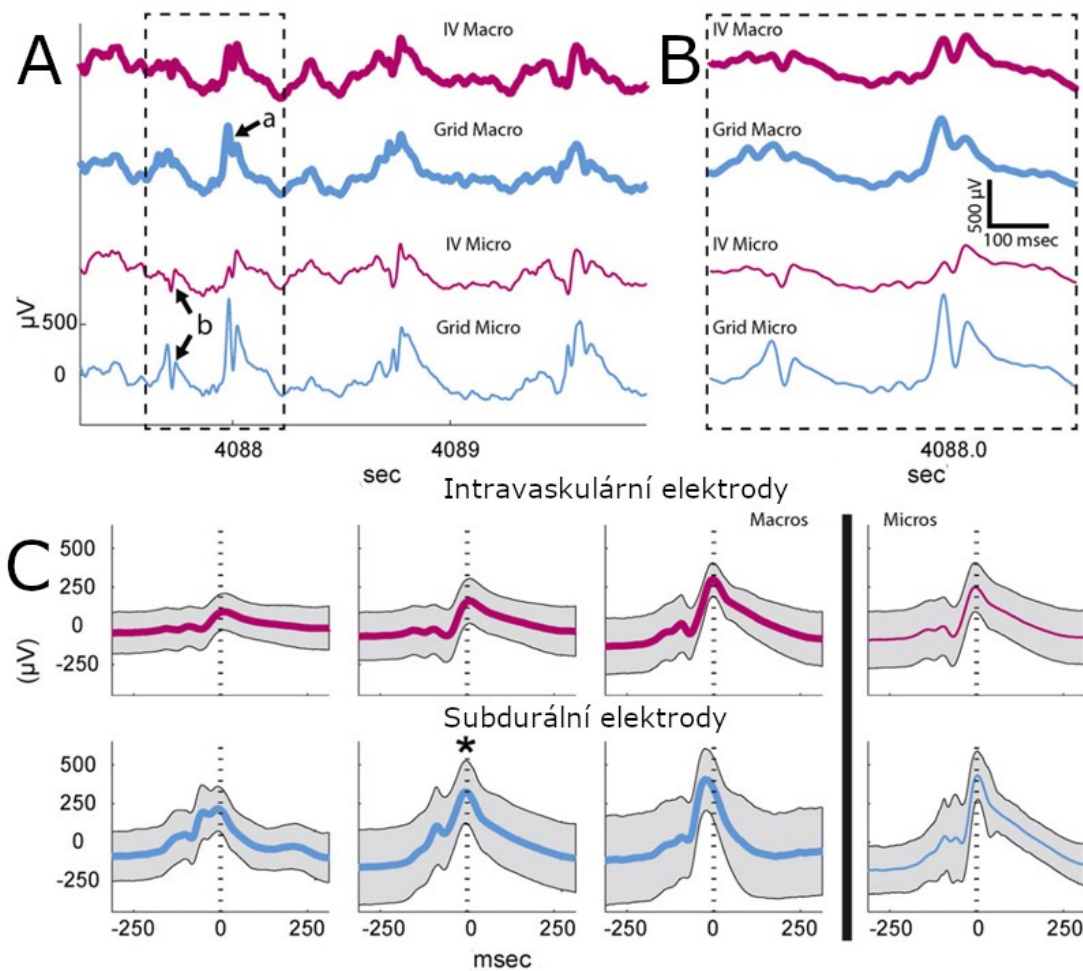




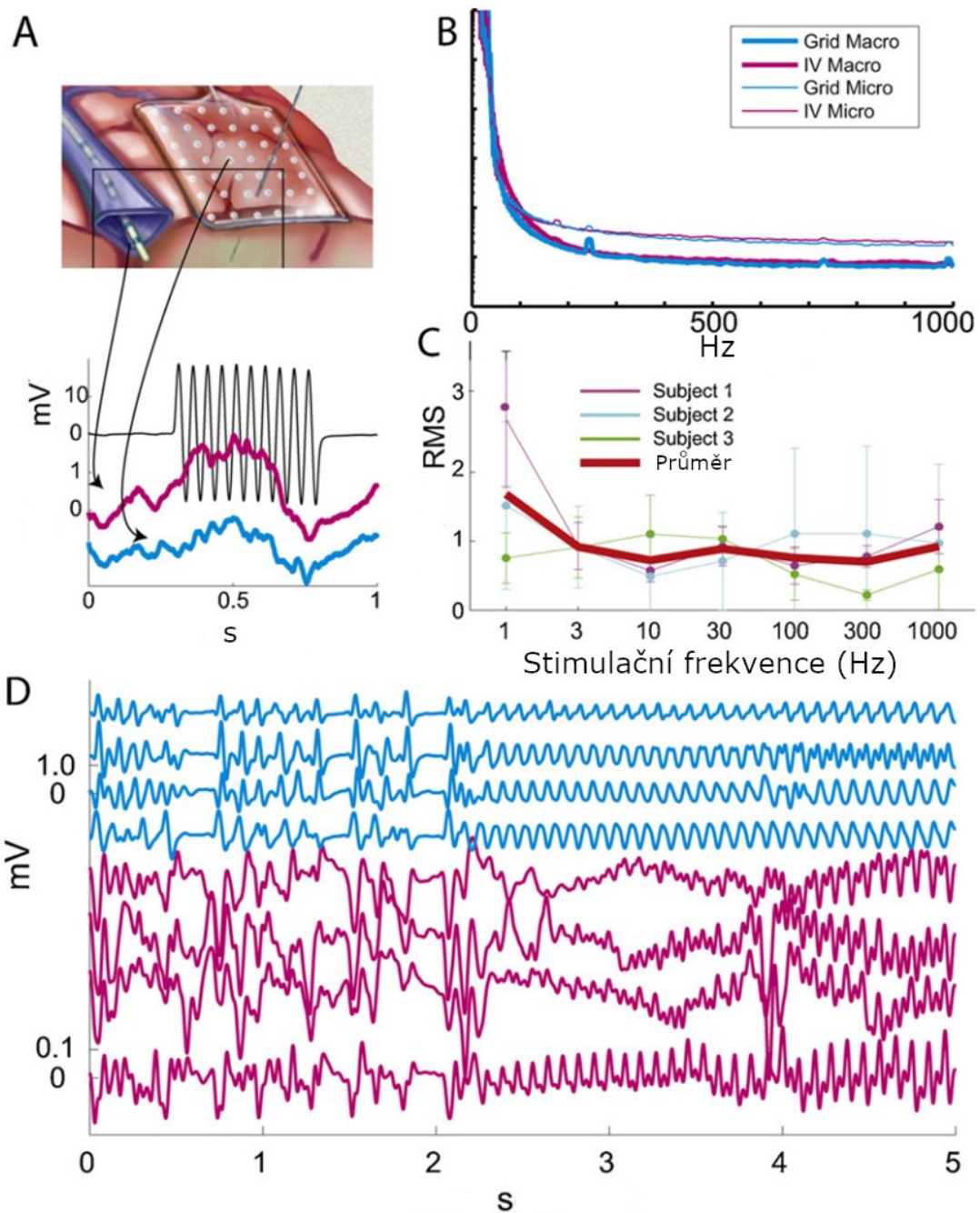
Obrázek 7. Kaplan-Meierova křivka příznivého epileptochirurgického výsledku (A.) Bilaterální IED (interiktální výboje) na skalpovém EEG, (B.) Kompletní × Nekompletní resekce IED na klidovém ECoG záznamu, (C.) Kompletní × Nekompletní resekce IED na opiody stimulovém ECoG záznamu, (D) Meziální × Laterální lokalizace IED

4.4. Výsledky hodnocení endovaskulárních záznamových technik intrakraniálního širokopásmové EEG monitorování

Epileptiformní výboje zaznamenané z intravaskulárních kontaktů měly přibližně stejnou amplitudu jako výboje získané ze subdurálních gridů (Obrázek 8.A-C). V některých případech intravaskulární elektrody zaznamenaly vysokofrekvenční signály, které byly pozorovány také na mikroelektrodách v subdurálním gridu, ale které nebyly zachyceny okolními standardními klinickými makroelektrodami (obrázek 8.A.). Tyto „mikrovýboje“ pravděpodobně vznikly z malých, prostorově ohraničených neuronálních populací, podobně jako „mikrozáchvaty“, které lze pozorovat na mikroelektrodách implantovaných u pacientů a které také nejsou zachycené standardními klinickými makroelektrodami (Stead et al. 2010). Pozoruhodné je, že tyto mikrovýboje byly pozorovány jak na subdurálních, tak i na intravaskulárních mikroelektrodách, tedy je nepravděpodobné, že by představovaly vaskulární artefakty. Pozorování takových nízkoamplitudových vysokofrekvenčních událostí také naznačuje, že intravaskulární záznamy mohou poskytnout dostatečné časoprostorové rozlišení pro záznam širokého časového i prostorového pásma neurofyzilogických signálů. K určení šumu tvořeného stěnami cév byly mezi makroelektrodami v protilehlých rozích subdurálního gridu stimulovány proudy s nízkou amplitudou současně zaznamenávané z intravaskulárních a nestimulovaných subdurálních elektrod (Obrázek. 9.A.). Hodnoty Root Mean Square (RMS) byly větší pro intravaskulární záznamy při nízkých frekvencích a nižší při vyšších frekvencích (Obrázek. 9.B.). Ačkoli křivky relativní odezvy frekvence intravaskulárních záznamů byly sníženy o 11,0 % při 30 Hz a 24,2 % při 100 Hz, věrnost záznamu zůstala dostatečná k hodnocení epileptiformní aktivity na intravaskulárních elektrodách (Obrázek. 9.C.). Překvapivě relativní odpovědi nepřestávaly dále klesat s vyššími frekvencemi, ale byly sníženy pouze o 7,5 % při 1000 Hz, což naznačuje, že intravaskulární záznamy mohou být spolehlivě schopné získat signály napříč širokým rozsahem frekvencí, včetně „vysokofrekvenčních oscilací“ (HFO), které bývají spojovány s epileptogenními oblastmi mozku (Bragin et al. 1999).



Obrázek 8. Záznamy z intravaskulárních kontaktů a subdurálních gridů A-C (A) Makroelektrody (tučná čára) a mikroelektrody (tenká čára) intravenózní (červené) a subdurální (modré) zaznamenaly epileptiformní výboje vysoké amplitudy (a), epileptiformní výboje nízké amplitudy (b) byly zaznamenány pouze na mikroelektrodách, což naznačuje, že tyto elektrody mají podobnou elektrofyziologickou charakteristiku záznamu jako mikroelektrody v subdurálním gridu. (B) Zvětšený pohled na označenou oblast v části C ukazuje rozdílné záznamy té samé události. (C) Zprůměrněné odpovědi ($n = 479$) intravaskulárních elektrod (horní řada) a subdurálních elektrod (spodní řada), jedna směrodatná odchylka je znázorněna šedě. Tři sousedící makroelektrody jsou znázorněny na prvních třech grafech a záznam z mikroelektrod na grafu napravo. Všechny záznamy byly vystředěny na vrchol potenciálu z makroelektrody.



Obrázek 9. Intravaskulárních elektrody zaznamenaly velmi podobné signály jako subdurální elektrody

A. Schéma znázorňuje sinusoidální stimulaci makroelektrod z protilehlých rohu subdurálního gridu a současný záznam z nestimulovaných subdurálních (modrá) a intravaskulárních (červená) elektrod.

B. Frekvenční spektrum pozadí záznamu před injekcí penicillin na mikro a makroelektrodách.

C. Relativní frekvenční spektrum stimulačních frekvencí intravaskulárních a subdurálních elektrod ukazuje částečný filtrovací efekt v nízkých frekvencích oproti odezvám ve vyšších frekvencích.

D. Fyziologicky relevantní signály (jako jsou rytmické výboje připomínající epileptické záchvaty) byly zaznamenány na intravaskulárních elektrodách s časovým zpožděním odpovídající vzdálenosti od místa začátku stimulace což naznačuje, že tyto záznamy mohou poskytnout také prostorově lokalizační informaci

5. DISKUZE

5.1. Diskuze k hodnocení přínosu neinvazivních vyšetření a jejich vztahu k příznivým epileptochirurgickým výsledkům

Nepřítomnost MRI detekovatelné u pacientů s farmakorezistentní epilepsií znesnadňuje klinické rozhodování a vede k nižší efektivitě operační léčby ve srovnání s pacienty, kteří mají MRI detekovatelnou epileptogenní lézi (Cascino et al. 1992a; Engel 1996; 1987; 2008). Zejména pacienti s nETLE představují jedny z nejsložitějších pacientů vyšetřovaných ve vysoce specializovaných centrech pro léčbu epilepsie (Bien et al. 2009; Jeha et al. 2007; Cascino et al. 1992b). Ke zhodnocení přínosu neinvazivních vyšetření a klinických dat spojeným s příznivými epileptochirurgickými výsledky u pacientů s nETLE jsme vyhodnotili standardizovaný předoperační protokol. Jediný neinvazivním testem spojený s příznivým chirurgickým výsledkem byla přítomnost lokalizovaných IED. Toto zjištění je v souladu se studií (Holmes et al. 2000a), ve které byla hodnocena smíšená populace pacientů s MRI negativní i MRI pozitivní extratemporální epilepsií. Jiné práce (Ferrier et al. 1999; Quesney et al. 1992a) tuto asociaci nenalezli. Tento rozpor může odrážet vysokou variabilitu ve výskytu IED u epilepsii frontálního laloku nebo malý počet pacientů ve studii (Quesney et al. 1992b; Vadlamudi et al. 2004). V této práci nebyla pozitivní lokalizace dle SISCOM asociována s příznivým epileptochirurgickým výsledkem. Předchozí studie, která se zabývala pacienty s extratemporální epilepsií a zahrnovala menší počet MRI-negativních pacientů, popsala souvislost mezi příznivým pooperačním výsledkem a totálním odstraněním SISCOM abnormality (O'Brien et al. 2000). Tento rozpor může být vysvětlen opět relativně menším počtem pacientů, ale pravděpodobnější vysvětlení je, že existuje určitá selekční bias u nETLE pacientů s lokalizovaným SISCOM, kteří mají větší pravděpodobnost podstoupit invazivní monitorování a následně resekční výkon. Naše analýza předoperačních vyšetření naznačuje, že pozitivní lokalizační hodnota SISCOM a ostatních neinvazivních studií je spojena s větší pravděpodobností selekce pro invazivní intrakraniální EEG monitorování (Tabulka 1.).

To, že pacienti s nETLE představují diagnostickou výzvu, prokázal i náš soubor, kdy pouze 47 z 85 pacientů (55 %) mělo dostatečně lokalizující neinvazivní vyšetření k naplánování implantace intrakraniálních elektrod. Z těchto 47 pacientů 31 (66 %) podstoupilo dlouhodobé intrakraniální EEG, které je však spojeno s potenciální morbiditou (Van Gompel et al. 2008). U 24 z těchto 31 pacientů byla pomocí iEEG (77 %) identifikována epileptogenní zóna, která byla následně resekována. Z těchto 24 pacientů mělo jen devět (38 %) příznivý výsledek resekčního výkonu, což představuje pouze 11 % původní kohorty 85 pacientů (Schéma 1.). Ve skupině 61 pacientů, kteří nepodstoupili operační resekční léčbu, bylo 21 pacientů (34 %) sledováno déle než jeden rok. V době jejich poslední návštěvy dosáhlo pět pacientů (8 %) v této skupině delšího období bez záchvatů, což je v souladu s publikovanými daty ve skupině

farmakorezistentních pacientů (Callaghan et al. 2007). V této skupině byly také hlášeny tři úmrtí, z toho jedno, které splňovalo kritéria pro SUDEP. Epileptochirurgické řešení MRI negativní extratemporální epilepsie laloku má menší šanci na dobrý výsledek (29% - 56% úspěšnost (Bien et al. 2009; Jeha et al. 2007; Chapman et al. 2005; Mosewich et al. 2000; Smith et al. 1997) než MRI negativní epilepsie temporálního laloku kde se popisuje 41% - 65% úspěšnost (Bell et al. 2009; Holmes et al. 2000a; Sylaja et al. 2004; Radhakrishnan et al. 1998). Přibližně 60 % pacientů s nelezionální temporální epilepsií je po anteromeziální lobektomii zbavena zcela záchvatů (Bell et al. 2009; Radhakrishnan et al. 1998). Vyšší efektivita epileptochirurgického řešení temporální epilepsie je pravděpodobně spojena se skutečností, že tato epilepsie nejčastěji vychází z anteromeziálního temporálního laloku (přední temporální kortex, amygdala a hipokampus), který obsahuje síť často zapojené do epileptogeneze, a která je kompletně resekována při standardní anteriorní temporální lobektomii (Engel 1996). Epileptogenní síť zapojené do epileptogeneze a generování záchvatů u nelezionální extratemporální epilepsie jsou definovány hůře, a vytvoření chirurgického plánu pro tyto pacienty představuje značnou výzvu. Ve skupině pacientů, kteří podstoupili kortikální resekci, dosáhlo 38 % příznivého výsledku i po deseti letech sledování. Další tři pacienti měli pouze noční záchvaty (třída Engel IID), a šest pacientů (tj. 25 % pacientů) mělo užitečné zlepšení frekvence záchvatů (třídy Engel IIIA a IIIB). Je třeba si však uvědomit, že se jedná o vysoce selektovanou skupinu pacientů po epileptochirurgickém výkonu. Pouze 29 % (9 z 31) pacientů, kteří podstoupili dlouhodobé intrakraniální EEG monitorování a tedy pouze 11 % (9 z 85) z původní studované populace epileptochirurgických kandidátů dosáhlo příznivého výsledku.

5.2. Diskuze k hodnocení přínosu SPM-SPECT u populace pacientů s MRI-negativní fokální epilepsií

Funkční zobrazovací modality, jako je PET a iktální SPECT, mohou vykazovat lokalizované metabolické nebo perfuzní změny, které jsou nezávislé na strukturálních abnormalitách a mohou pomoci při plánování implantace intrakraniálních EEG elektrod (Tan et al. 2008). Práce zabývající se pediatrickými pacienty s fokální kortikální dysplázií (Krsek et al. 2013) ukázala, že iktální SPECT je srovnatelný s MRI a EEG a že kompletní resekce iktálního hyperperfuzního ložiska je spojena s příznivým pooperačním výsledkem. Jiná práce srovnávala MEG, SPECT a PET a zjistila, že metody SISCOM a PET mají větší šanci na predikci příznivého výsledku (úplného vymizení záchvatů) ve srovnání s MEG (Knowlton et al. 2008a). U pacientů s ETLE je SISCOM často schopen lokalizovat extratemporální záchvaty, když lokalizace pomocí EEG i MRI není přínosná (O'Brien et al. 2000). Předchozí studie hodnocení SPECT založené na SPM u pacientů s fokální epilepsií byly limitovány malým počtem MRI negativních pacientů (n = 6 extratemporálních a n = 7 temporálních) (McNally et al. 2005) nebo zahrnovaly pouze pacienty s temporální epilepsií (Kazemi et al. 2010). Při použití pouze iktálních SPECT

dat a porovnání s databází zdravých kontrol byla SPM analýza srovnatelná se subtrakční metodou u TLE, ale v této studii měla většina sledovaných pacientů na MRI nález hipokampální atrofie (Lee et al. 2000a). V případech výrazné interiktální hypoperfuze, také nemusí iktální zvýšení perfuze překročit práh odvozený od kontrolních subjektů (Newton et al. 1992; Zubal et al. 1995). V naší práci jsme se zaměřili pouze na výsledky pacientů s MRI-negativní epilepsií, které ukazují, že využití kontrolní skupiny v hodnocení perfuzních změn dále zlepšuje lokalizační hodnotu iktálního a interiktálního SPECT. Vyšší míra jistoty a vyšší shoda mezi hodnotiteli také naznačují, že data zpracovaná pomocí SPM jsou snadněji interpretovatelná, pravděpodobně kvůli potlačení perfuzních rozdílů způsobených fyziologickou variabilitou mezi jednotlivými snímáními. V této studii byla shoda mezi lokalizací SISCOM a místem chirurgického zákroku nTLE pouze 38 %, což je méně než v předchozích SISCOM pracích, které ale zahrnovaly jak lezionální, tak nelezionální pacienty (O'Brien et al. 2000; Kazemi et al. 2010). V těchto pracích byly také hodnotitelé informováni o době trvání záchvatu a načasování podání SPECT radiofarmaka, což mohlo ovlivnit jejich rozhodování o lokalizaci SISCOM abnormality. Sensitivita SISCOM u nETLE byla 36 %, což je v souladu s dříve publikovanými výsledky u pacientů s normální předoperační MRI (Lee et al. 2005; Knowlton et al. 2008b; Weil et al. 2001). Z dostupných studií vyplývá, že míra shody mezi MRI, PET, SPECT a histologickou diagnózou je u nETLE nižší než v nTLE (Won et al. 1999; Hwang et al. 2001; Meyer et al. 2001; Spencer 1994). To může být způsobeno více faktory, které zahrnují rychlejší a variabilní šíření záchvatů, kratší dobu trvání záchvatů a opožděnějším podání radionuklidu. V naší studii byly statisticky významnými rozdíly mezi těmito dvěma skupinami pouze věk pacientů a věk začátku epilepsie. Důvod relativně lepší citlivosti metod využívajících SPM u TLE ve srovnání s ETLE v této studii není jasný. SPM analýza (Scheinost et al. 2010) zlepšila lokalizační hodnotu epileptogenního ložiska u nETLE pomocí SPECT alespoň o 15 % a byla srovnatelná s hodnotou iktálního EEG.

Některé práce zabývající se stanovením optimálního prahu SISCOM (Newey et al. 2013) ukázaly, že z skóre = 1,5 bylo významně citlivější a specifitější než tradičně a dlouhodobě používané z skóre = 2, avšak hodnocení s využitím více prahů by bylo pro zaslepené hodnocení v naší studii nepraktické.. Další limitací naší studie je, že v klinickém prostředí jsou lékaři obvykle plně informováni o výsledcích ostatních dostupných diagnostických metod, což může ovlivnit hodnocenou oblast hyperperfuze, např. dle místa začátku záchvatu v EEG. Je dále důležité si uvědomit, že kohorta pacientů byla vysoce selektována a zahrnuje pouze pacienty s nelezionální MRI po epileptochirurgickém výkonu. Počet pacientů s MRI-negativní epilepsií zvažovaných pro epileptochirurgický výkon je však přibližně 3–4krát vyšší, než je konečný počet, který podstoupí operaci. Shoda diagnostických testů je obvykle u neúspěšných kandidátů nižší než ve skupině pacientů, kteří resekční výkon podstoupí (Noe et al. 2013). Předpoklad dostupnosti zdravých kontrol pro statistickou analýzu může být v praxi omezujícím

faktorem. Existují však volně dostupná SPECT data zdravých kontrol, která lze využít za předpokladu, že použité radiofarmakum SPECT je stejné (McNally et al. 2005).

5.3. Diskuze k hodnocení významu interiktálního skalpového EEG a intraoperační ECoG u pacientů s MRI-negativní TLE

Třetí studie poukazuje na význam vztahu jednostranných IED na skalpovém EEG a úplné resekce IED na klidové ECoG které je spojen s lepšími pooperačními výsledky u pacientů s MRI-negativní TLE. Pacienti s jednostrannými IED v předoperačním skalpovém EEG vykazovali lepší výsledky ve srovnání s pacienty s bilaterálními nezávislými výboji. Jiné studie popisující význam předoperačních IED docházely k odlišným výsledkům. Menší studie pacientů s MRI-negativním TLE popsala, že jednostranné anterotemporální IED byly spojeny s lepšími výsledky (Sylaja et al. 2004), ale jiné studie tento výsledek neprokázaly (Tatum et al. 2008) nebo pouze prokázaly statistický trend (Bell et al. 2009; Vale et al. 2012). Další studie pacientů s TLE prokázala statisticky významnou asociaci, ale tento výsledek byl dominován skupinami s MRI detekovanou lézí a skupinou s atrofií hippocampu a nebyl naopak pozorován ve skupině MRI negativní epilepsie (Radhakrishnan et al. 1998). Několik dalších studií pacientů s meziotemporální sklerózou nebo MRI lézí neprokázalo jakoukoliv souvislost IED na skalpovém EEG a chirurgickým výsledkem (Hardy et al. 2003; Kilpatrick et al. 2003; Krendl et al. 2008; Lee et al. 2000b), a to ani v metaanalýze (Tonini et al. 2004).

Mezi skupinami bilaterálních a unilaterálních IED na skalpovém EEG byl v naší studii signifikantní rozdíl v počtu monitorovaných dní. I když delší doba sledování může vést k odhalení více bilaterálních nezávislých IED, pravděpodobnější je, že sledování těchto pacientů bylo delší, aby se vyloučily nezávislé záchvaty z obou hemisfér. Statistická významnost prokázaná v naší studii a naznačovaná v jiných studiích může poukazovat na rozsáhlejší epileptogenní síť u MRI-negativních pacientů s bilaterálními nezávislými IED, což u těchto pacientů snižuje šanci na příznivý epileptochirurgický výsledek. Intraoperační ECoG se často používá k určení rozsahu chirurgické resekce (Cascino et al. 1993). V naší studii jsme popsali, že pacienti s MRI-negativní TLE měli vyšší pravděpodobnost lepších výsledků, pokud došlo k úplné resekci kontaktů IED na klidovém ECoG.

Třicet jedna ze 48 pacientů (65 %) dosáhlo příznivého výsledku, pokud byly všechny IED na klidové ECoG zcela resekovány, naproti tomu pouze 11 ze 31 pacientů (35 %) dosáhlo příznivého výsledku, v případě že resekce IED na klidovém ECoG nebyla kompletní. Pacienti s unilaterálními IED na skalpovém EEG a zároveň s úplnou resekci dle ECoG, dosahovali při poslední kontrole lepších výsledků než ti v ostatních skupinách. Tento výsledek pravděpodobně odráží úplné odstranění epileptogenní zóny. Předchozí ECoG studie, které se zaměřovaly na pacienty převážně s MTS. (Cascino et al. 1995) nepopsaly žádnou souvislost mezi pooperačními výsledky a lokalizací IED na ECoG (neokortikální vs. hloubkové) nebo přítomností pooperačních IED na ECoG v kohortě, která zahrnovala

pacienty s MTS a známky hipokampální atrofie u 67 % pacientů. V jiné studii pacientů s MTS ani přítomnost neresekovaných IED na ECoG ani umístění IED nemělo vztah k epileptochirurgickému výsledku (Schwartz et al. 1997). Některé studie prokázaly, že ECoG modifikovaná resekce u pacientů s meziální TLE, s nebo bez MTS, může dosáhnout výsledků srovnatelných se standardními chirurgickými přístupy (Mckhann et al. 2000; San-Juan et al. 2011). Lepší dlouhodobé pooperační výsledky byly také spojeny s využitím ECoG (Wieshmann et al. 2008). Naše studie se liší od výše uvedených studií, tím že byli vyloučeni pacienti s radiologickým průkazem MTS nebo hipokampální atrofie. Histologie prokázala MTS u 24 % pacientů, což byl výsledek konzistentní s ostatními studii u MRI-negativními TLE populace, podobně jako byly pooperační výsledky u této podskupiny odpovídající 57 % bezzáchvatovosti (Bell et al. 2009; Immonen et al. 2010; Vale et al. 2012). Na základě zde prezentovaných výsledků se klidové ECoG zdá být užitečné k určení prognózy u pacientů s MRI negativní TLE. ECoG modifikovaná resekce může zlepšit pooperační výsledek a zaslouží si další výzkum.

Na rozdíl od statisticky významného vztahu mezi výsledkem operace a úplností resekcí IED na klidovém ECoG jsme nenašli žádnou souvislost příznivého výsledku operace s úplnou resekcí IED indukovaných opioidy. Náš výsledek je důležitý, protože se předpokládá, že opioidy indukované výboje pocházejí z epileptogenní zóny (Wass et al. 2001; Grønlykke et al. 2008). Mnoho studií zjistilo zvýšený výskyt IED na ECoG a epileptických záchvatů při podávání alfentanilu nebo remifentanilu ((Wass et al. 2001; Cascino et al. 1993; Grønlykke et al. 2008; Manninen et al. 1999; McGuire et al. 2003; Ross et al. 2001; Zieglgänsberger et al. 1979). V předchozí studii jsme tento efekt zkoumali a popsali, že vyšší výskyt IED byl nejvýznamnější u jedinců s nejmenším počtem IED na klidovém záznamu (Wass et al. 2001). Tyto ECoG záznamy indukované opioidy byly provedeny u pacientů s MTS a dále nezkoumali chirurgický výsledek, což nás vedlo k provedení současné studie. Naše data na základě statisticky nevýznamných rozdílů mezi resekovanými skupinami nepodporují teorii, že aktivace IED indukovaných opioidy odpovídá epileptogenní zóně. Tyto opioidem indukované IED mohou odpovídat šíření výbojů z epileptogenní zóny nebo mohou být nezávislou aktivací susceptibilních neepileptogenních oblastí. Důkladnější šetření těchto nových nezávislých IED, podrobné analýzy resekované tkáně a vztahu s pooperačními výsledky může být do budoucna přínosné. V naší studii nebyl popsán žádný rozdíl ve výsledcích mezi meziálními, meziolaterálními a laterálně detekovatelnými IED. Studie (Luther et al. 2011) naznačuje, že pečlivě vybraní kandidáti mohou být selektováni k operaci na základě lokalizace IED dle ECoG, bez toho aby podstoupili dlouhodobé intrakraniální monitorování. Je třeba poznamenat, že ECoG pokrytí v naší studii bylo omezenější než ECoG použité Lutherem a kol., a které zahrnovalo rozsáhlejší pokrytí inferiorního a subtemporálního kortexu a temporálního pólu, ale naopak nezahrnovalo hloubkové hippokampální elektrody. Všichni pacienti ve výše uvedené studii také podstoupili dlouhodobé předresekční intrakraniální monitorování bez ohledu na akutní ECoG nálezy, zatímco naše studie

výsledky dlouhodobého intrakraniálního nehodnotila. Hlavní limitací naší studie je její retrospektivní povaha. Dohledávání výsledků EEG a ECoG v nezaslepených lékařských záznamem místo slepého hodnocení originálních EEG a ECoG je suboptimální, ale nezbytné vzhledem k dlouhému studovanému období. Údaje o všech hodnocení ECoG indukované opioidy nebyly k dispozici pro 8 pacientů, kteří měli normální klidové ECoG. Pacienti bez dostupných výsledků nebyli zahrnuti do analýzy daných měření. Z multivariační analýzy byli rovněž vynecháni pacienti s normálním klidovým ECoG. Z důvodu nedostatečného klinického sledování bylo vyloučeno celkem 22 pacientů, přičemž všichni tito pacienti podstoupili ATL bez dlouhodobého intrakraniálního monitorování. To může odpovídat méně závažnému průběhu epilepsie u pacientů, kteří nepodstupují intrakraniální monitorování, což zvyšuje pravděpodobnost, že neurologické pooperační sledování bude pokračovat blíže k bydlišti pacienta.

5.4. Diskuze k hodnocení endovaskulárních záznamových technik intrakraniálního širokopásmové EEG monitorování

Výsledky poslední práce ukazují, že neexistuje žádné významné omezení záznamu intrakraniálních neuronálních potenciálů (EEG) napříč širokým, fyziologicky relevantním frekvenčním spektrem z lumen krevních cév. Intravaskulární elektrody spolehlivě zaznamenaly epileptiformní výboje na EEG, které časově odpovídaly výbojům zaznamenaným na standardním subdurálním elektrodovém gridu. Kromě toho intravaskulární elektrody zaznamenávaly epileptiformní mikroskipes, které byly zaznamenány subdurálními mikroelektrodami, ale nebyly zachyceny běžnými (makro)elektrodami. Tyto výsledky naznačují, že intravaskulární elektrody mají citlivost záznamu podobnou elektrodám ze standardního subdurálního gridu, a to jak s ohledem na makro-, tak i mikroelektrody, a dále také umožňují záznam z potenciálně výhodnější lokací hlouběji v mozku, které jsou v některých případech blíže k epileptogenním ložiskům. Během sinusové stimulace si intravaskulární elektrody udržely dobrou věrnost záznamu až do 1 kHz, což naznačuje, že intravaskulární elektrody jsou citlivé v široké škále frekvencí, jako jsou HFO. Veškeré záznamy v naší práci byly získány z mozkových vén, ale záznamy z arterií by mohly být podobně proveditelné. Intrakraniální, endovaskulární katétrů jistě představují praktické problémy mimo jiné riziko okluze cév, tvorby sraženin a ruptury stěn cév, ale katérová technologie zatím nebyla optimalizovaná k neurofyziologické aplikaci například použitím nanotechnologií (Watanabe et al. 2009). V porovnání s hlubkovými elektrodami přináší využití intravaskulárních elektrod mnoho výhod a je spojeno s menšími riziky (Hedegård et al. 2014). Endovaskulární umístění elektrody při elektrofyzilogickém využití je podobné běžnému diagnostickému použití při mozkové angiografii, které je ve srovnání s běžným chirurgickým výkonem časově kratší. Kromě toho by pacienti nemuseli nutně vyžadovat celkovou anestezii, ale intravaskulární elektrody by se mohly umisťovat pouze v lokální anestezii a tím by se snížilo riziko spojené s anestezií celkovou. Intravaskulární přístup je považován za méně

invazivní než přístup transkraniální, protože není nutný relativně velký neurochirurgický výkon s obnažením mozku. Dále bylo popsáno, že endovaskulární léčba intrakraniálních onemocnění cév má nižší míru komplikací než tradiční otevřená chirurgie (Medical Advisory Secretariat 2006). Mezi rizika spojená s otevřenou kraniotomií patří infekce, subdurální nebo epidurální krvácení, cévní mozková příhoda nebo další dočasné nebo trvalé neurologické poškození. Mezi rizika specifická pro endovaskulární výkony patří krvácení v místě katetrizace, vyšší riziko tromboembolické cévní mozkové příhody nebo perforace cév. Riziko hematomu v třísle se udává přibližně 4,2 %. V případě léčby trombózy sinus sagittalis superior podáváním trombolytika dlouhodobě zavedeným cévním katetrem je riziko žilní trombózy za předpokladu použití profylaktické heparinizace malé (<1 %) (Philips et al. 1999). Obdobně je pak popisováno využití dlouhodobě umístěných arteriálních katétrů ke kontinuální infuzi nimodipinu při léčbě vazospasmů po subarachnoideálním krvácení, kdy je riziko tromboembolických komplikací při využití profylaktické heparinizace také malé (1 %) (Doukas et al. 2011). Naše výsledky naznačují, že pomocí intravaskulárních elektrod lze zaznamenat epileptogenní ložiska s dostatečnou spolehlivostí nutnou k určení zdroje epileptiformní aktivity a jeho potenciální ablace (Henz et al. 2008). Další výhodou využití intravaskulárních elektrod je možnost manipulace v rámci dané krevní cévy nebo cévního řečiště tak, aby se dostaly blíže k oblasti zájmu. Tento přístup se může ukázat jako užitečný pro lokalizaci epileptogenních ložisek, které jsou v současné době přístupné pouze prostřednictvím hlubkových elektrod (např. gyrus cinguli, hipokampus a insula). Stereotaktické umístění hlubkových elektrod lze využít pro záznam z celé řady potenciálně epileptogenních mozkových oblastí, včetně hlubokých struktur (Cardinale et al. 2013). Je však třeba poznamenat, že tyto hlubkové elektrody jsou podstatně invazivnější, protože pronikají přímo mozkovou tkání, aby dosáhly svého cíle (Kovac et al. 2017).

6. ZÁVĚR

6.1. Závěr k hodnocení přínosu neinvazivních vyšetření a jejich vztahu k příznivým epileptochirurgickým výsledkům

Pacienti s MRI-negativní fokální epilepsií představují komplexní diagnostický a terapeutický problém a optimální vyšetřovací algoritmus je v této skupině velmi individuální a místně specifický. Prezentované údaje však mohou být užitečné pro selekci a informování pacientů o invazivním intrakraniálním monitorování, resekcích výkonech a naději na dlouhodobou bezzáchvatovost. Pacienti s MRI-negativní epilepsií dle naší studie mají větší šanci na dobrý výsledek při vyšší shodě neinvazivních vyšetření. Skupina pacientů, kteří postoupili rozsáhlé předoperační vyšetřování a u kterých nakonec resekcí výkon nebyl proveden, byla však rozsáhlá. V naší studii pouze devět z 31 pacientů (29 %) podstupujících intrakraniální EEG a pouze devět z 85 pacientů (11 %) s nETLE dosáhlo příznivého výsledku. Toto číslo je ve výrazném kontrastu se skupinou pacientů trpících temporální epilepsií, u které je udáván počet potřebný k příznivému výsledku $n = 2$ (number needed to treat) (Wiebe et al. 2001).

6.2. Závěr k hodnocení přínosu SPM-SPECT u populace pacientů s MRI-negativní fokální epilepsií

Statistická analýza SPECT dat pomocí porovnání se skupinou zdravých kontrol je užitečným doplňkem standardního klinického hodnocení a může dále zlepšit lokalizační hodnotu již dostupných SPECT dat, jak bylo prokázáno v zaslepeném hodnocení u nETLE i nTLE.

V příloze práce je autorem vytvořený Matlab script, pomocí kterého lze zpracovat data volně dostupných kontrol a publikovanou metodu analýzy SPECT dat aplikovat na vlastních datech.

6.3. Závěr k hodnocení významu interiktálního skalpového EEG a intraoperační ECoG u pacientů s MRI-negativní TLE

U pacientů s nTLE, kteří podstoupili invazivní EEG monitorování pomocí subdurálních stripů a hloubkových elektrod při resekcí léčbě přední temporální lobektomií se ukazuje, že skalpové EEG a intraoperační ECoG mohou být užitečné pro určení pooperační prognózy. Výsledky ECoG a výskyt IED může ovlivnit velikost a vedení chirurgické resekce. K dalšímu objasnění těchto otázek by byla přínosná prospektivní studie využívající standardizovaný ECoG přístup.

6.4. Závěr k hodnocení endovaskulárních záznamových technik intrakraniálního širokopásmové EEG monitorování

Intravaskulární záznamové techniky se v naší experimentální práci ukázaly jako potenciálně využitelné v monitorování epileptické aktivity mozku. Neurofyziologické

intrakraniální monitorování by tak mohlo následovat cestu podobnou kardiologii a kardiochirurgii, které se v minulosti spoléhali na invazivní chirurgické techniky na otevřeném srdci, ale které byly v mnohých případech v současnosti nahrazeny méně invazivními katetrizačními technikami. Tyto techniky by se mohly se ukázat jako užitečné i u jiných onemocnění, kde se využívá intrakraniální monitorování nebo stimulace (např. hluboká mozková stimulace, nevládnutelné obličejové bolesti). Tyto techniky by také mohly otevřít nové možnosti intrakraniálního monitorování v podmínkách, které v současné době nejsou dostatečně dobrým důvodem k provedení „diagnostické“ kraniotomie.

Obecně lze říct, že ve skupině pacientů s fokální MRI-negativní epilepsií je každé vylepšení lokalizačních neinvazivních technik významné, neboť může doplnit další diagnostické modalitě při plánování implantace intrakraniálních elektrody a zvažovaného epileptochirurgického výkonu.

BIBLIOGRAFIE

ASANO, Eishi, Csaba JUHSZ, Aashit SHAH, Sandeep SOOD a Harry T. CHUGANI. Role of subdural electrocorticography in prediction of long-term seizure outcome in epilepsy surgery. *Brain*. 2009. **132**(4), 1038–1047. ISSN 14602156

BABILONI, F, F CINCOTTI, F CARDUCCI, P M ROSSINI a C BABILONI. Spatial enhancement of EEG data by surface Laplacian estimation: the use of magnetic resonance imaging-based head models. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2001. **112**(5), 724–7. ISSN 1388-2457

BARNETT, Alexander, Samantha AUDRAIN a Mary Pat MCANDREWS. *Applications of Resting-State Functional MR Imaging to Epilepsy*. 2017. 1. listopad 2017. B.m.: W.B. Saunders. ISSN 15579867. ISSN 15579867

BELL, Michael L M.L. Michael L, Satish RAO, Elson L E.L. Elson L SO, Max TRENERRY, Noojan KAZEMI, S Matt STEAD, Gregory CASCINO, Richard MARSH, F.B. Fredric B MEYER, R.E. Robert E WATSON, Caterina GIANNINI, Gregory a WORRELL, S. MATT STEAD a OTHERS. Epilepsy surgery outcomes in temporal lobe epilepsy with a normal MRI. *Epilepsia*. 2009. **50**(9), 2053–60. ISSN 1528-1167

BIEN, Christian G, Miriam SZINAY, Jan WAGNER, Hans CLUSMANN, Albert J BECKER a Horst URBACH. Characteristics and surgical outcomes of patients with refractory magnetic resonance imaging-negative epilepsies. *Archives of neurology*. 2009. **66**(12), 1491–9. ISSN 1538-3687

BONIFACE, S. J. a N. ANTOUN. Endovascular electroencephalography: The technique and its application during carotid amygdala assessment. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 1997. **62**(2), 193–195. ISSN 00223050

BRAGIN, a, J ENGEL, C L WILSON, I FRIED a G BUZSÁKI. High-frequency oscillations in human brain. *Hippocampus*. 1999. **9**(2), 137–42. ISSN 1050-9631

BRINKMANN, B.H., M.R. BOWER, K.A. STENGEL, G.A. WORRELL a M. STEAD. Multiscale electrophysiology format: An open-source electrophysiology format using data compression, encryption, and cyclic redundancy check. In: *Engineering in Medicine and Biology Society, 2009. EMBC 2009. Annual International Conference of the IEEE*. 2009.

BRINKMANN, B H, T J O'BRIEN, D B WEBSTER, B P MULLAN, P D ROBINS a R A ROBB. Voxel significance mapping using local image variances in subtraction ictal SPET. *Nuclear medicine communications*. 2000. **21**(6), 545–51. ISSN 0143-3636

CALLAGHAN, Brian C, Kishlay ANAND, Dale HESDORFFER, W Allen HAUSER a Jacqueline a FRENCH. Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. *Annals of neurology*. 2007. **62**(4), 382–9. ISSN 1531-8249

CARDINALE, Francesco, Massimo COSSU, Laura CASTANA, Giuseppe CASACELI, Marco Paolo SCHIARITI, Anna MISEROCCHI, Dalila FUSCHILLO, Alessio MOSCATO, Chiara CABORNI, Gabriele ARNULFO a Giorgio LO RUSSO. Stereoelectroencephalography: Surgical methodology, safety, and stereotactic application accuracy in 500 procedures. *Neurosurgery*. 2013. **72**(3), 353–366. ISSN 0148396X

CASCINO, G D, C R Jr JACK, J E PARISI, W R MARSH, P J KELLY, F W SHARBROUGH, K A HIRSCHORN a M R TRENERRY. MRI in the presurgical evaluation of patients with frontal lobe epilepsy and children with temporal lobe epilepsy: pathologic correlation and prognostic importance. *Epilepsy Research*. 1992a. **11**(1), 51–59. ISSN 0920-1211

CASCINO, G D, P J KELLY, F W SHARBROUGH, J F HULIHAN, K A HIRSCHORN a M R TRENERRY. Long-term follow-up of stereotactic lesionectomy in partial epilepsy: predictive factors and electroencephalographic results. *Epilepsia*. 1992b. **33**(4), 639–644. ISSN 0013-9580

CASCINO, Gregory D., Elson L. SO, Frank W. SHARBROUGH, Dan STRELOW, Terrence D. LAGERLUND, Leslie N. MILDE a Peter C. O'BRIEN. Alfentanil-induced epileptiform activity in patients with partial epilepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 1993. **10**(4), 520–525. ISSN 15371603

CASCINO, Gregory D., Max R. TRENERRY, Clifford R. JACK, David DODICK, Frank W. SHARBROUGH, Elson L. SO, Terrence D. LAGERLUND, Cheolsu SHIN a W. Richard MARSH. Electrocorticography and Temporal Lobe Epilepsy: Relationship to Quantitative MRI and Operative Outcome. *Epilepsia*. 1995. **36**(7), 692–696. ISSN 15281167

CASCINO, Gregory D, Jeffrey R BUCHHALTER, Brian P MULLAN a Elson L SO. Ictal SPECT in nonlesional extratemporal epilepsy. *Epilepsia*. 2004. **45 Suppl 4**, 32–4. ISSN 0013-9580

CHANG, David J, I George ZUBAL, Chris GOTTSCHALK, Alejandro NECOCHEA, Rik STOKKING, Colin STUDHOLME, Maria CORSI, Jessica SLAWSKI, Susan S SPENCER a Hal BLUMENFELD. Comparison of statistical parametric mapping and SPECT difference imaging in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2002. **43**(1), 68–74. ISSN 0013-9580

CHAPMAN, K, E WYLLIE, I NAJM, P RUGGIERI, W BINGAMAN, J LÜDERS, P KOTAGAL, D LACHHWANI, D DINNER a H O LÜDERS. Seizure outcome after epilepsy surgery in patients with normal preoperative MRI. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2005. **76**(5), 710–3. ISSN 0022-3050

DORWARD, Ian G, Jeffrey B TITUS, David D LIMBRICK, James M JOHNSTON, Mary E BERTRAND a Matthew D SMYTH. Extratemporal, nonlesional epilepsy in children: postsurgical clinical and neurocognitive outcomes. *Journal of neurosurgery. Pediatrics*. 2011. **7**(2), 179–188. ISSN 1933-0715

DOUKAS, A., A. K. PETRIDIS, H. BARTH, O. JANSEN, H. MASLEHATY a H. M. MEHDORN. Resistant vasospasm in subarachnoid hemorrhage treated with continuous intraarterial nimodipine infusion. In: *Acta Neurochirurgica, Supplementum*. 2011. ISBN 9783709106600

ENGEL, Jerome. Surgical Treatment for Epilepsy. *JAMA*. 2008. **300**(21), 2548. ISSN 0098-7484

ENGEL, Jerome Jr. *Surgical treatment of the epilepsies*. 1987. New York: Raven Press.

ENGEL, Jerome Jr. Principle of epilepsy surgery. In: S D SHORVON, F DREIFUSS a D R FISH, ed. *The treatment of epilepsies*. 1996. Oxford: Blackwell, s. 519–529.

FERRIER, C H, J ENGELSMAN, G ALARCÓN, C D BINNIE a C E POLKEY. Prognostic factors in presurgical assessment of frontal lobe epilepsy. *Journal of*

- Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1999. **66**(3), 350–356. ISSN 0022-3050
- FRISTON, K. J., A. P. HOLMES, K. J. WORSLEY, J.P. POLINE, C. D. FRITH a R. S. J. FRACKOWIAK. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping*. 1994. **2**(4), 189–210. ISSN 10659471
- GARCÍA-ASENSIO, S., S. GUELBENZU, R. BARRENA a P. VALERO. Technical aspects of intra-arterial electroencephalogram recording. *Interventional Neuroradiology*. 1999. **5**(4), 289–300. ISSN 11239344
- GOLDENSOHN, Eli S., L. ZABLOW a A. SALAZAR. The penicillin focus. I. Distribution of potential at the cortical surface. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1977. **42**(4), 480–492. ISSN 00134694
- GRØNLYKKE, L, M L KNUDSEN, H HØGENHAVEN, F B MOLTKE, F F MADSEN a T W KJAER. Remifentanil-induced spike activity as a diagnostic tool in epilepsy surgery. *Acta neurologica Scandinavica*. 2008. **117**(2), 90–3. ISSN 1600-0404
- HARDY, Steven G., John W. MILLER, Mark D. HOLMES, Donald E. BORN, George A. OJEMANN, Carl B. DODRILL a Danial K. HALLAM. Factors predicting outcome of surgery for intractable epilepsy with pathologically verified mesial temporal sclerosis. *Epilepsia*. 2003. **44**(4), 565–568. ISSN 00139580
- HEDEGÅRD, Emelie, Johan BJELLVI, Anna EDELVIK, Bertil RYDENHAG, Roland FLINK a Kristina MALMGREN. Complications to invasive epilepsy surgery workup with subdural and depth electrodes: A prospective population-based observational study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2014. **85**(7), 716–720. ISSN 1468330X
- HENZ, Benhur D., Paul A. FRIEDMAN, Charles J. BRUCE, David R. HOLMES, Yasuo OKUMURA, Susan B. JOHNSON, Douglas L. PACKER a Samuel J. ASIRVATHAM. Successful radiofrequency ablation of the cerebral cortex in pigs using the venous system: Possible implications for treating CNS disorders. *Epilepsy Research*. 2008. **80**(2–3), 213–218. ISSN 09201211
- HOLMES, M D, D E BORN, R L KUTSY, A J WILENSKY, G A OJEMANN a L M OJEMANN. Outcome after surgery in patients with refractory temporal lobe epilepsy and normal MRI. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association*. 2000a. **9**(6), 407–11. ISSN 1059-1311
- HOLMES, M D, R L KUTSY, G A OJEMANN, A J WILENSKY a L M OJEMANN. Interictal, unifocal spikes in refractory extratemporal epilepsy predict ictal origin and postsurgical outcome. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2000b. **111**(10), 1802–1808. ISSN 1388-2457
- HWANG, S I, J H KIM, S W PARK, M H HAN, I K YU, S H LEE, D S LEE, S K LEE, C K CHUNG a K H CHANG. Comparative analysis of MR imaging, positron emission tomography, and ictal single-photon emission CT in patients with neocortical epilepsy. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 2001. **22**(5), 937–46. ISSN 0195-6108
- IMMONEN, Arto, Leena JUTILA, Anu MURAJA-MURRO, Esa MERVAALA, Marja ÄIKIÄ, Salla LAMUSUO, Jyrki KUIKKA, Esko VANNINEN, Irina ALAFUZOFF, Aki IKONEN, Ritva VANNINEN, Matti VAPALAHTI a Reetta KÄLVIÄINEN. Long-term epilepsy surgery outcomes in patients with MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2010. **51**(11), 2260–9. ISSN 1528-1167
- JACK, C R Jr. Magnetic resonance imaging. Neuroimaging and anatomy. *Neuroimaging*

Clinics of North America. 1995. **5**(4), 597–622. ISSN 1052-5149

JACKSON, Graeme D., Mangor PEDERSEN a A. Simon HARVEY. How small can the epileptogenic region be?: A case in point. *Neurology*. 2017. **88**(21), 2017–2019. ISSN 1526632X

JAYAKAR, Prasanna, Catalina DUNOYER, Pat DEAN, John RAGHEB, Trevor RESNICK, Glenn MORRISON, Sanjiv BHATIA a Michael DUCHOWNY. Epilepsy surgery in patients with normal or nonfocal MRI scans: integrative strategies offer long-term seizure relief. *Epilepsia*. 2008. **49**(5), 758–64. ISSN 0013-9580

JEHA, Lara E., Imad NAJM, William BINGAMAN, Dudley DINNER, Peter WIDDESS-WALSH a Hans LÜDERS. Surgical outcome and prognostic factors of frontal lobe epilepsy surgery. *Brain*. 2007. **130**(2), 574–584. ISBN 1460-2156 (Electronic)

JEHI, Lara. *The epileptogenic zone: Concept and definition*. 2018. 1. leden 2018. B.m.: American Epilepsy Society. ISSN 15357511. ISSN 15357511

JEON, Young Il a Do Hoon KWON. Current Status and Future Prospect of Endovascular Neurosurgery. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2008. **43**(2), 69. ISSN 1225-8245

KAZEMI, N J, G A WORRELL, S M STEAD, B H BRINKMANN, B P MULLAN, T J O'BRIEN a E L SO. Ictal SPECT statistical parametric mapping in temporal lobe epilepsy surgery. *Neurology*. 2010. **74**(1), 70–6. ISSN 1526-632X

KILPATRICK, Christine, Terence O'BRIEN, Zelko MATKOVIC, Mark COOK a Andrew KAYE. Preoperative evaluation for temporal lobe surgery. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2003. **10**(5), 535–539. ISBN 0967-5868

KNOWLTON, Robert C, Rotem A ELGAVISH, Al BARTOLUCCI, Buddhiwardhan OJHA, Nita LIMDI, Jeffrey BLOUNT, Jorge G BURNEO, Lawrence VER HOEF, Lebron PAIGE, Edward FAUGHT, Pongkiat KANKIRAWATANA, Kristen RILEY a Ruben KUZNIECKY. Functional imaging: II. Prediction of epilepsy surgery outcome. *Annals of neurology*. 2008a. **64**(1), 35–41. ISSN 1531-8249

KNOWLTON, Robert C, Rotem A ELGAVISH, Nita LIMDI, Al BARTOLUCCI, Buddhiwardhan OJHA, Jeffrey BLOUNT, Jorge G BURNEO, Lawrence VER HOEF, Lebron PAIGE, Edward FAUGHT, Pongkiat KANKIRAWATANA, Kristen RILEY a Ruben KUZNIECKY. Functional imaging: I. Relative predictive value of intracranial electroencephalography. *Annals of neurology*. 2008b. **64**(1), 25–34. ISSN 1531-8249

KOVAC, Stjepana, Vejay N VAKHARIA, Catherine SCOTT a Beate DIEHL. Invasive epilepsy surgery evaluation. 2017.

KRENDL, R, S LURGER a C BAUMGARTNER. Absolute spike frequency predicts surgical outcome in TLE with unilateral hippocampal atrophy. *Neurology*. 2008. **71**(6), 413–8. ISSN 1526-632X

KRSEK, Pavel, Martin KUDR, Alena JAHODOVA, Vladimir KOMAREK, Bruno MATON, Stephen MALONE, Ian MILLER, Prasanna JAYAKAR, Trevor RESNICK a Michael DUCHOWNY. Localizing value of ictal SPECT is comparable to MRI and EEG in children with focal cortical dysplasia. *Epilepsia*. 2013. **54**(2), 351–358. ISBN 1528-1167 (Electronic)r0013-9580 (Linking)

KUNIEDA, Takeharu, Akio IKEDA, Nobuhiro MIKUNI, Shinji OHARA, Akiyo SADATO, Waro TAKI, Nobuo HASHIMOTO a Hiroshi SHIBASAKI. Use of cavernous sinus EEG in the detection of seizure onset and spread in mesial temporal lobe epilepsy.

- Epilepsia*. 2000. **41**(11), 1411–1419. ISSN 00139580
- LANDIS, J R a G G KOCH. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977. **33**(1), 159–74. ISSN 0006-341X
- LEE, Jong Doo, Hee-Joung KIM, Byung In LEE, Ok Joon KIM, Tae Joo JEON a Min Jung KIM. Evaluation of ictal brain SPET using statistical parametric mapping in temporal lobe epilepsy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2000a. **27**(11), 1658–1665. ISSN 1619-7070
- LEE, S K, K K KIM, K S HONG, J Y KIM a C K CHUNG. The lateralizing and surgical prognostic value of a single 2-hour EEG in mesial TLE. *Seizure*. 2000b. **9**(5), 336–9. ISSN 1059-1311
- LEE, Sang Kun, Seo Young LEE, Kwang-Ki KIM, Kkeun-Sik HONG, Dong-Soo LEE a Chun-Kee CHUNG. Surgical outcome and prognostic factors of cryptogenic neocortical epilepsy. *Annals of neurology*. 2005. **58**(4), 525–32. ISSN 0364-5134
- LLINÁS, Rodolfo R., Kerry D. WALTON, Masayuki NAKAO, Ian HUNTER a Patrick A. ANQUETIL. Neuro-vascular central nervous recording/stimulating system: Using nanotechnology probes. *Journal of Nanoparticle Research*. 2005. **7**(2–3), 111–127. ISSN 13880764
- LUTHER, Neal, Elayna RUBENS, Nitin SETHI, Padmaja KANDULA, Douglas R LABAR, Cynthia HARDEN, Kenneth PERRINE, Paul J CHRISTOS, J Bryan IORGULESCU, Guido LANCMAN, Neil S SCHAUL, Dmitriy V KOLESNIK, Shahin NOURI, Andrew DAWSON, Apostolos J TSIOURIS a Theodore H SCHWARTZ. The value of intraoperative electrocorticography in surgical decision making for temporal lobe epilepsy with normal MRI. *Epilepsia*. 2011. **52**(5), 941–8. ISSN 1528-1167
- MANNINEN, P H, S J BURKE, R WENNBURG, A M LOZANO a H EL BEHEIRY. Intraoperative localization of an epileptogenic focus with alfentanil and fentanyl. *Anesthesia and analgesia*. 1999. **88**(5), 1101–6. ISSN 0003-2999
- MCGUIRE, G, H EL-BEHEIRY, P MANNINEN, A LOZANO a R WENNBURG. Activation of electrocorticographic activity with remifentanil and alfentanil during neurosurgical excision of epileptogenic focus. *British journal of anaesthesia*. 2003. **91**(5), 651–5. ISSN 0007-0912
- MCKHANN, Guy M., Julie SCHOENFELD-MCNEILL, Donald E. BORN, Michael M. HAGLUND a George A. OJEMANN. Intraoperative hippocampal electrocorticography to predict the extent of hippocampal resection in temporal lobe epilepsy surgery. *Journal of Neurosurgery*. 2000. **93**(1), 44–52. ISSN 00223085
- MCNALLY, Kelly A, A LeBron PAIGE, George VARGHESE, Heping ZHANG, Edward J NOVOTNY, Susan S SPENCER, I George ZUBAL a Hal BLUMENFELD. Localizing value of ictal-interictal SPECT analyzed by SPM (ISAS). *Epilepsia*. 2005. **46**(9), 1450–64. ISSN 0013-9580
- MEDICAL ADVISORY SECRETARIAT. Coil embolization for intracranial aneurysms: an evidence-based analysis. *Ontario health technology assessment series*. 2006. **6**(1), 1–114. ISSN 1915-7398
- MEYER, P T, a CORTÉS-BLANCO, M POURDEHNAD, I LEVY-REIS, L DESIDERIO, S JANG a a ALAVI. Inter-modality comparisons of seizure focus lateralization in complex partial seizures. *European journal of nuclear medicine*. 2001. **28**(10), 1529–40. ISSN 0340-6997

- MOSEWICH, RK, EL SO a TJ O'BRIEN. Factors predictive of the outcome of frontal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2000. **41**(7), 843–849. ISSN 0013-9580
- NEWAY, Christopher R, Chong WONG, Z Irene WANG, Xin CHEN, Guiyun WU a Andreas V ALEXOPOULOS. Optimizing SPECT SISCOM analysis to localize seizure-onset zone by using varying z scores. *Epilepsia*. 2013. **54**(5), 793–800. ISSN 1528-1167
- NEWTON, M R, S F BERKOVIC, M C AUSTIN, C C ROWE, W J MCKAY a P F BLADIN. Postictal switch in blood flow distribution and temporal lobe seizures. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1992. **55**(10), 891–4. ISSN 0022-3050
- NOE, Katherine, Vlastimil SULC, Lily WONG-KISIEL, Elaine WIRRELL, Jamie J. VAN GOMPEL, Nicholas WETJEN, Jeffrey BRITTON, Elson SO, Gregory D. CASCINO, W. Richard MARSH, Fredric MEYER, Daniel HORINEK, Caterina GIANNINI, Robert WATSON, Benjamin H. BRINKMANN, Matt STEAD a Gregory A. WORRELL. Long-term Outcomes After Nonlesional Extratemporal Lobe Epilepsy Surgery. *JAMA Neurology*. 2013. **70**(8), 1003. ISSN 2168-6149
- NUNEZ, P. L., R. B. SILBERSTEIN, P. J. CADUSCH, R. S. WIJESINGHE, A. F. WESTDORP a R. SRINIVASAN. A theoretical and experimental study of high resolution EEG based on surface Laplacians and cortical imaging. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1994. **90**(1), 40–57. ISSN 00134694
- O'BRIEN, T J, E L SO, B P MULLAN, M F HAUSER, B H BRINKMANN, N I BOHNEN, D HANSON, G D CASCINO, C R JACK a F W SHARBROUGH. Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus. *Neurology*. 1998. **50**(2), 445–54. ISBN 0028-3878 (Print)r0028-3878 (Linking)
- O'BRIEN, TJ J., EL L. SO, BP P. MULLAN, G. D. CASCINO, M. F. HAUSER, B. H. BRINKMANN, F. W. SHARBROUGH a F. B. MEYER. Subtraction peri-ictal SPECT is predictive of extratemporal epilepsy surgery outcome. *Neurology*. 2000. **55**(11), 1668–1677. ISSN 0028-3878
- PARK, S A, S R LIM, G S KIM, K HEO, S C PARK, J W CHANG, S S CHUNG, J U CHOI, T S KIM a Byung In LEE. Ictal electrocorticographic findings related with surgical outcomes in nonlesional neocortical epilepsy. *Epilepsy Research*. 2002. **48**(3), 199–206. ISSN 0920-1211
- PENN, R. D., S. K. HILAL, W. J. MICHELSEN, E. S. GOLDENSOHN a J. DRILLER. Intravascular intracranial EEG recording: technical note. *Journal of Neurosurgery*. 1973. **38**(2), 239–243. ISSN 00223085
- PHILIPS, Matthew F., Linda J. BAGLEY, Grant P. SINSON, Eric C. RAPS, Steven L. GALETTA, Eric L. ZAGER a Robert W. HURST. Endovascular thrombolysis for symptomatic cerebral venous thrombosis. *Journal of Neurosurgery*. 1999. **90**(1), 65–71. ISSN 00223085
- QUESNEY, L F, M CONSTAIN, T RASMUSSEN, A OLIVIER a A PALMINI. Presurgical EEG investigation in frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Research. Supplement*. 1992a. **5**, 55–69. ISSN 0922-9833
- QUESNEY, L F, M CONSTAIN, T RASMUSSEN, H STEFAN a A OLIVIER. How large are frontal lobe epileptogenic zones? EEG, ECoG, and SEEG evidence. *Advances in Neurology*. 1992b. **57**, 311–323. ISSN 0091-3952

RADHAKRISHNAN, K, EL L SO, PL L SILBERT, CR Jack JR, C R Jr JACK, G D CASCINO, F W SHARBROUGH a P C O'BRIEN. Predictors of outcome of anterior temporal lobectomy for intractable epilepsy. *Neurology*. 1998. **51**(2), 465–471. ISSN 0028-3878

ROSS, J, L A KEARSE, M K BARLOW, K J HOUGHTON a G R COSGROVE. Alfentanil-induced epileptiform activity: a simultaneous surface and depth electroencephalographic study in complex partial epilepsy. *Epilepsia*. 2001. **42**(2), 220–5. ISSN 0013-9580

SAN-JUAN, Daniel, Alfaro Tapia CLAUDIA, González Aragón Fernández MARICARMEN, Martínez Mayorga ADRIANA, J. Staba RICHARD a Alonso Vanegas MARIO. The prognostic role of electrocorticography in tailored temporal lobe surgery. *Seizure*. 2011. **20**(7), 564–569. ISSN 10591311

SCHEINOST, Dustin, Thomas Z TEISSEYRE, Marcello DISTASIO, Matthew N DESALVO, Xenophon PAPADEMETRIS a Hal BLUMENFELD. New open-source ictal SPECT analysis method implemented in BioImage Suite. *Epilepsia*. 2010. **51**(4), 703–7. ISSN 1528-1167

SCHILLER, Y, G D CASCINO, N E BUSACKER a F W SHARBROUGH. Characterization and comparison of local onset and remote propagated electrographic seizures recorded with intracranial electrodes. *Epilepsia*. 1998a. **39**(4), 380–388. ISSN 0013-9580

SCHILLER, Y, G D CASCINO a F W SHARBROUGH. Chronic intracranial EEG monitoring for localizing the epileptogenic zone: an electroclinical correlation. *Epilepsia*. 1998b. **39**(12), 1302–1308. ISSN 0013-9580

SCHWARTZ, Theodore H., Carl W. BAZIL, Thaddeus S. WALCZAK, Stephen CHAN, Timothy A. PEDLEY a Robert R. GOODMAN. The predictive value of intraoperative electrocorticography in resections for limbic epilepsy associated with mesial temporal sclerosis. *Neurosurgery*. 1997. **40**(2), 302–311. ISSN 0148396X

SIEGEL, AM, BC JOBST a VM THADANI. Medically intractable, localization-related epilepsy with normal MRI: presurgical evaluation and surgical outcome in 43 patients. 2001. **42**(7), 883–888. ISSN 0013-9580

SMITH, JR, M R LEE, D W KING, A M MURRO, Y D PARK, G P LEE, D W LORING, K J MEADOR a R HARP. Results of lesional vs. nonlesional frontal lobe epilepsy surgery. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 1997. **69**(1-4 Pt 2), 202–209. ISSN 1011-6125

SPANAKI, Marianna V., Leonid KOPYLEV, Charles DECARLI, William D. GAILLARD, Kore LIOW, Sharam FAZILAT, Shahin FAZILAT, Pat REEVES, Susumu SATO, Conrad KUFTA a William H. THEODORE. Postoperative Changes in Cerebral Metabolism in Temporal Lobe Epilepsy. *Archives of Neurology*. 2000. **57**(10), 1447–1452. ISSN 0003-9942

SPENCER, S S. The relative contributions of MRI, SPECT, and PET imaging in epilepsy. *Epilepsia*. 1994. **35 Suppl 6**, S72-89. ISSN 0013-9580

STEAD, Matt, Mark BOWER, Benjamin H BRINKMANN, Kendall LEE, W Richard MARSH, Fredric B MEYER, Brian LITT, Jamie VAN GOMPEL a Greg a WORRELL. Microseizures and the spatiotemporal scales of human partial epilepsy. *Brain : a journal of neurology*. 2010. **133**(9), 2789–97. ISSN 1460-2156

- STEINHOFF, B J, N K SO, S LIM a H O LÜDERS. Ictal scalp EEG in temporal lobe epilepsy with unitemporal versus bitemporal interictal epileptiform discharges. *Neurology*. 1995. **45**(5), 889–96. ISSN 0028-3878
- SYLAJA, P. N., K. RADHAKRISHNAN, C. KESAVADAS a P. S. SARMA. Seizure outcome after anterior temporal lobectomy and its predictors in patients with apparent temporal lobe epilepsy and normal MRI. *Epilepsia*. 2004. **45**(7), 803–808. ISSN 0013-9580
- TAN, K Meng, Jeffrey W BRITTON, Jeffrey R BUCHHALTER, Gregory a WORRELL, Terrence D LAGERLUND, Cheolsu SHIN, Gregory D CASCINO, Fredric B MEYER a Elson L SO. Influence of subtraction ictal SPECT on surgical management in focal epilepsy of indeterminate localization: a prospective study. *Epilepsy research*. 2008. **82**(2–3), 190–3. ISSN 1872-6844
- TATUM, William O, Selim R. BENBADIS, Aatif HUSSAIN, Sam AL-SAAD, Brett KAMINSKI, Leanne S. HERIAUD a Fernando L. VALE. Ictal EEG remains the prominent predictor of seizure-free outcome after temporal lobectomy in epileptic patients with normal brain MRI. *Seizure*. 2008. **17**(7), 631–636. ISSN 10591311
- TÉLLEZ-ZENTENO, José F, Lizbeth HERNÁNDEZ RONQUILLO, Farzad MOIEN-AFSHARI a Samuel WIEBE. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy research*. 2010. **89**(2–3), 310–318. ISSN 1872-6844
- TONINI, C., E. BEGHI, A.T. BERG, G. BOGLIUN, L. GIORDANO, R.W. NEWTON, A. TETTO, E. VITELLI, D. VITEZIC a S. WIEBE. Predictors of epilepsy surgery outcome: a meta-analysis. *Epilepsy Research*. 2004. **62**(1), 75–87. ISSN 09201211
- TRIPATHI, M., A. GARG, S. GAIKWAD, C. S. BAL, Sarkar CHITRA, K. PRASAD, H. H. DASH, B. S. SHARMA a P. Sarat CHANDRA. Intra-operative electrocorticography in lesional epilepsy. *Epilepsy Research*. 2010. **89**(1), 133–141. ISBN 1872-6844 (Electronic) 0920-1211 (Linking)
- VADLAMUDI, Lata, Elson L SO, Gregory a WORRELL, Russell K MOSEWICH, Gregory D CASCINO, Fredric B MEYER a Timothy G LESNICK. Factors underlying scalp-EEG interictal epileptiform discharges in intractable frontal lobe epilepsy. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*. 2004. **6**(2), 89–95. ISSN 1294-9361
- VALE, Fernando L., Euclides EFFIO, Nicolas ARREDONDO, Ali BOZORG, Kondi WONG, Carlos MARTINEZ, Katherine DOWNES, William O. TATUM a Selim R. BENBADIS. Efficacy of temporal lobe surgery for epilepsy in patients with negative MRI for mesial temporal lobe sclerosis. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2012. **19**(1), 101–106. ISSN 09675868
- VAN GOMPEL, J.J., J. RUBIO, G.D. CASCINO, G.A. WORRELL a F.B. MEYER. Electrocorticography-guided resection of temporal cavernoma: is electrocorticography warranted and does it alter the surgical approach? *Journal of neurosurgery*. 2009. **110**(6), 1179.
- VAN GOMPEL, Jamie J, Mark R BOWER, Gregory a WORRELL, Matt STEAD, Thomas R MEIER, Stephan J GOERSS, Su-Youne CHANG, Inyoung KIM, Fredric B MEYER, W RICHARD MARSH, Michael P MARSH a Kendall H LEE. Swine model for translational research of invasive intracranial monitoring. *Epilepsia*. 2011. **52**(6), e49-53. ISSN 1528-1167

- VAN GOMPEL, Jamie J, Gregory a WORRELL, Michael L BELL, Todd A PATRICK, Gregory D CASCINO, Corey RAFFEL, W Richard MARSH a Fredric B MEYER. Intracranial electroencephalography with subdural grid electrodes: techniques, complications, and outcomes. *Neurosurgery*. 2008. **63**(3), 498–505; discussion 505-6. ISSN 1524-4040
- WASS, C.T. Thomas, Robert E. GRADY, A. James FESSLER, Gregory D. CASCINO, Leonard LOZADA, Perry S. BECHTLE, W. Richard MARSH, Frank W. SHARBROUGH a Darrell R. SCHROEDER. The Effects of Remifentanil on Epileptiform Discharges during Intraoperative Electrocochography in Patients Undergoing Epilepsy Surgery. *Epilepsia*. 2001. **42**(10), 1340–1344. ISSN 0013-9580
- WATANABE, Hirobumi, Hirokazu TAKAHASHI, Masayuki NAKAO, Kerry WALTON a Rodolfo R. LLINÁS. Intravascular neural interface with nanowire electrode. *Electronics and Communications in Japan*. 2009. **92**(7), 29–37. ISSN 19429533
- WEIL, S, S NOACHTAR a S ARNOLD. Ictal ECD-SPECT differentiates between temporal and extratemporal epilepsy: confirmation by excellent postoperative seizure control. *Nuclear medicine* 2001. **22**(2), 233–237. ISSN 0143-3636
- WIEBE, S., WT W.T. BLUME, J.P. GIRVIN a M. ELIASZIW. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *New England Journal of Medicine*. 2001. **345**(5), 311–318.
- WIESHMANN, U. C., D. LARKIN, T. VARMA a P. ELDRIDGE. Predictors of outcome after temporal lobectomy for refractory temporal lobe epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2008. **118**(5), 306–312. ISSN 00016314
- WON, H J, K H CHANG, J E CHEON, H D KIM, D S LEE, M H HAN, I O KIM, S K LEE a C K CHUNG. Comparison of MR imaging with PET and ictal SPECT in 118 patients with intractable epilepsy. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 1999. **20**(4), 593–9. ISSN 0195-6108
- WORRELL, Gregory a, Elson L SO, John KAZEMI, Terence J O'BRIEN, Russell K MOSEWICH, Gregory D CASCINO, Frederic B MEYER a W Richard MARSH. Focal ictal beta discharge on scalp EEG predicts excellent outcome of frontal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2002. **43**(3), 277–82. ISSN 0013-9580
- ZAKARIA, Tarek, Katherine NOE, Elson SO, Gregory D CASCINO, Nicholas WETJEN, Jamie J VAN GOMPEL, W Richard MARSH, Fredric Bruce MEYER, Caterina GIANNINI, Robert E WATSON a Gregory A WORRELL. Scalp and intracranial EEG in medically intractable extratemporal epilepsy with normal MRI. *ISRN neurology*. 2012. **2012**, 942849. ISSN 2090-5513
- ZIEGLGÄNSBERGER, W., E. D. FRENCH, G. R. SEGGINS a F. E. BLOOM. Opioid peptides may excite hippocampal pyramidal neurons by inhibiting adjacent inhibitory interneurons. *Science*. 1979. **205**(4404), 415–417. ISSN 00368075
- ZUBAL, I G, S S SPENCER, K. IMAM, J. SEIBYL, E O SMITH, G. WISNIEWSKI a P B HOFFER. Difference images calculated from ictal and interictal technetium-99m-HMPAO SPECT scans of epilepsy. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1995. **36**(4), 684–9. ISSN 0161-5505

SEZNAM PUBLIKACÍ

Publikace, které jsou podkladem dizertace

NOE, Katherine, Vlastimil SULC, Lily WONG-KISIEL, Elaine WIRRELL, Jamie J VAN GOMPEL, Nicholas WETJEN, Jeffrey BRITTON, Elson SO, Gregory D CASCINO, W Richard MARSH, Fredric MEYER, Daniel HORINEK, Caterina GIANNINI, Robert WATSON, Benjamin H BRINKMANN, Matt STEAD a Gregory a WORRELL. Long-term Outcomes After Nonlesional Extratemporal Lobe Epilepsy Surgery. *JAMA neurology*. 2013. **70(8)**, 1003–1008. ISSN 2168-6157 **Impact factor (2013) 5,46**; 65 citací

SULC, Vlastimil, Samantha STYKEL, Dennis P HANSON, Benjamin H BRINKMANN, David T JONES, David R HOLMES, Richard A ROBB, Matthew L SENJEM, Brian P MULLAN, Robert E WATSON a OTHERS. Statistical SPECT processing in MRI-negative epilepsy surgery. *Neurology*. 2014. **82(11)**, 932–939. ISSN 1526-632X. **Impact factor (2014) 8,28**; 28 citací

BOWER, M.R. Mark R, Matt STEAD, Jamie J.J. VAN GOMPEL, R.S. Regina S BOWER, Vlastimil SULC, Samuel J S.J. ASIRVATHAM a G.A. Gregory A WORRELL. Intravenous recording of intracranial, broadband EEG. *Journal of neuroscience methods*. 2013. **214(1)**, 21–26. ISSN 1872-678X **Impact factor (2013) 2,60**; 13 citací

BURKHOLDER, D.B. David B, Vlastimil SULC, E.M. Matthew HOFFMAN, G.D. Gregory D CASCINO, J.W. Jeffrey W BRITTON, Elson L E.L. SO, W.R. Richard MARSH, F.B. Fredric B MEYER, Jamie J.J. VAN GOMPEL, Caterina GIANNINI, C.T. Thomas WASS, Robert E R.E. WATSON a Gregory a G.A. Gregory A WORRELL. Interictal scalp electroencephalography and intraoperative electrocorticography in magnetic resonance imaging-negative temporal lobe epilepsy surgery. *JAMA neurology*. 2014. **71(6)**, 702–9. ISBN 5052725647 **Impact factor (2014) 5,65**; 25 citací

Publikace bez vztahu k tématu dizertace

MARTINKOVIC, Lukas, Hrvoje HECIMOVIC, Vlastimil SULC, Radek MARECEK a Petr MARUSIC. Modern techniques of epileptic focus localization. *International review of neurobiology*. 2014. **114**, 245–78. ISBN 9780124186934 **Impact factor (2014) 2,56**; 3 citace

BOWER, Mark R., Matt STEAD, Regina S. BOWER, Michal T. KUCEWICZ, Vlastimil SULC, Jan CIMBALNIK, Benjamin H. BRINKMANN et al. Evidence for

consolidation of neuronal assemblies after seizures in humans. *The Journal of Neuroscience* 35, no. 3 (2015): 999-1010. **Impact factor (2015) 6,92**; 23 citací

KUCEWICZ, M.T. Michal T, Jan CIMBALNIK, J.Y. Joseph Y MATSUMOTO, Benjamin H B.H. BRINKMANN, M.R. Mark R BOWER, Vincent VASOLI, Vlastimil SULC, Fred MEYER, W.R. R MARSH, S.M. M STEAD, G.A. Gregory A WORRELL, OTHERS, G.A. Gregory A WORRELL a OTHERS. High frequency oscillations are associated with cognitive processing in human recognition memory. *Brain*. 2014. **137**(Pt 8), awu149. ISSN 1460-2156 **Impact factor (2014) 9,19**; 63 citací

BRINKMANN, B. H., & SULC, V. (2015). Multimodality image coregistration for MRI-negative epilepsy surgery. *MRI-Negative Epilepsy: Evaluation and Surgical Management*, p. 80. bez IF, kapitola v monografii

SULC, V., & WORRELL, G. A. (2015). Ultraslow and high-frequency recordings in MRI-negative refractory focal epilepsy. *MRI-Negative Epilepsy: Evaluation and Surgical Management*, p. 129. bez IF, kapitola v monografii

CENDES F., WH THEODORE, BH BRINKMANN, V SULC, GD CASCINO (2016). Neuroimaging of epilepsy. *Handbook of clinical neurology* 136, 985. bez IF, kapitola v monografii

PŘÍLOHY

MATLAB script k hodnocení SPECT dat pomocí metody SISCOM a STATISCOM

Také dostupné na <https://github.com/Vsulc/spmspect>.

function hawk_spm_fix_yale_controls

```
% addpath('/Users/vlasta/Neuro/spm12')
% spm_jobman('initcfg');

controls_dir = '/Users/vlasta/Neuro/controls_preprocessing/Raw_Healthy_Normals';

% fixmatrix =      [ 1      0      0      0
%                   0      1      0      0
%                   0      0     -1      0
%                   0      0      0      1];

ictalpool =      {
                    'HN001_D1.img,1'
                    'HN002_D1.img,1'
                    'HN003_D1.img,1'
                    'HN004_D1.img,1'
                    'HN005_D1.img,1'
                    'HN006_D1.img,1'
                    'HN007_D1.img,1'
                    'HN008_D1.img,1'
                    'HN009_D1.img,1'
                    'HN010_D1.img,1'
                    'HN011_D1.img,1'
                    'HN012_D1.img,1'
                    'HN013_D1.img,1'
                    'HN014_D1.img,1'
                    'HN001_D2.img,1'
                    'HN002_D2.img,1'
                    'HN003_D2.img,1'
                    'HN004_D2.img,1'
                    'HN005_D2.img,1'
                    'HN006_D2.img,1'
                    'HN007_D2.img,1'
                    'HN008_D2.img,1'
                    'HN009_D2.img,1'
                    'HN010_D2.img,1'
                    'HN011_D2.img,1'
                    'HN012_D2.img,1'
                    'HN013_D2.img,1'
                    'HN014_D2.img,1'
                };

for f=1:size(ictalpool)
    spect.fullfile = fullfile(controls_dir,char(ictalpool(f)));
    [spect.path,spect.name,spect.ext] = fileparts(spect.fullfile);
    ictal.hdr = spm_vol(spect.fullfile);
    ictal.vol = spm_read_vols(ictal.hdr);
    ictal.fvol = flipdim(ictal.vol,3);
    ictal.fhdr = ictal.hdr;
    ictal.fhdr.fname = fullfile(controls_dir,['f' spect.name '.nii']);
    ictal.fhdr.private.dat.fname = ictal.fhdr.fname;
    ictal.fhdr.private.dat.dtype = 'FLOAT32-LE'; %'INT16-LE', 'FLOAT32-LE'
    ictal.fhdr.dt = [16 0]; %
    spm_write_vol(ictal.fhdr,ictal.fvol);
end
end
```

function spm_control_normalization_yale

```
%% Preprocessing of SPECT data for spmspect
% http://spect.yale.edu/downloads.html
% templates and apriori has to be copied from SPM 8 or 5 dir
% to work with spm8 and 12 to spm/toolbox/OldSeg
% spect data has to be preprocessed using the
% hawk_spm_fix_yale_controls script

addpath('/Users/vlasta/Neuro/spm12')
spm_jobman('initcfg');

FWHM.size = [16 16 16];
% nutne upravavit adresar a nazvy kontrol dle prostedi
controls.dir = '/Users/vlasta/Neuro/controls_preprocessing/Raw_Healthy_Normals';
controls.ext = '.nii';
controls.prefix = 'f';

ictalpool = {
    fullfile(controls.dir,[controls.prefix 'HN001_D1' controls.ext])
    fullfile(controls.dir,[controls.prefix 'HN002_D1' controls.ext])
    fullfile(controls.dir,[controls.prefix 'HN003_D1' controls.ext])
    fullfile(controls.dir,[controls.prefix 'HN004_D1' controls.ext])
    fullfile(controls.dir,[controls.prefix 'HN005_D1' controls.ext])
    fullfile(controls.dir,[controls.prefix 'HN006_D1' controls.ext])
    fullfile(controls.dir,[controls.prefix 'HN007_D1' controls.ext])
    fullfile(controls.dir,[controls.prefix 'HN008_D1' controls.ext])
    fullfile(controls.dir,[controls.prefix 'HN009_D1' controls.ext])
    fullfile(controls.dir,[controls.prefix 'HN010_D1' controls.ext])
    fullfile(controls.dir,[controls.prefix 'HN011_D1' controls.ext])
    fullfile(controls.dir,[controls.prefix 'HN012_D1' controls.ext])
    fullfile(controls.dir,[controls.prefix 'HN013_D1' controls.ext])
    fullfile(controls.dir,[controls.prefix 'HN014_D1' controls.ext])
};

interictalpool = {
    fullfile(controls.dir,[controls.prefix 'HN001_D2' controls.ext])
    fullfile(controls.dir,[controls.prefix 'HN002_D2' controls.ext])
    fullfile(controls.dir,[controls.prefix 'HN003_D2' controls.ext])
    fullfile(controls.dir,[controls.prefix 'HN004_D2' controls.ext])
    fullfile(controls.dir,[controls.prefix 'HN005_D2' controls.ext])
    fullfile(controls.dir,[controls.prefix 'HN006_D2' controls.ext])
    fullfile(controls.dir,[controls.prefix 'HN007_D2' controls.ext])
    fullfile(controls.dir,[controls.prefix 'HN008_D2' controls.ext])
    fullfile(controls.dir,[controls.prefix 'HN009_D2' controls.ext])
    fullfile(controls.dir,[controls.prefix 'HN010_D2' controls.ext])
    fullfile(controls.dir,[controls.prefix 'HN011_D2' controls.ext])
    fullfile(controls.dir,[controls.prefix 'HN012_D2' controls.ext])
    fullfile(controls.dir,[controls.prefix 'HN013_D2' controls.ext])
    fullfile(controls.dir,[controls.prefix 'HN014_D2' controls.ext])
};

for r = 1:size(interictalpool,1)
    Ictal = ictalpool{r};
    Interictal = interictalpool{r};

    [pth, name , ext] = fileparts(Ictal);
    [~, intername , interext] = fileparts(Interictal);
```

```

% if exist('/Users/vlasta/Neuro/spm8/apriori/brainmask.nii','file');
%     BrainMask = spm_vol('/Users/vlasta/Neuro/spm8/apriori/brainmask.nii','file');
% else
%     BrainMask = spm_vol(spm_get(1,'IMAGE', 'Select Brain Mask'));
% end

%% coregister (r)

tic
jobs{1}.spm.spatial.realign.estwrite.data = {{Ictal; Interictal}}';
jobs{1}.spm.spatial.realign.estwrite.eoptions.quality = 0.9;
jobs{1}.spm.spatial.realign.estwrite.eoptions.sep = 4;
jobs{1}.spm.spatial.realign.estwrite.eoptions.fwhm = 5; %% 7 in ISAS
jobs{1}.spm.spatial.realign.estwrite.eoptions.rtm = 1;
jobs{1}.spm.spatial.realign.estwrite.eoptions.interp = 2;
jobs{1}.spm.spatial.realign.estwrite.eoptions.wrap = [0 0 0];
jobs{1}.spm.spatial.realign.estwrite.eoptions.weight = '';
jobs{1}.spm.spatial.realign.estwrite.roptions.which = [2 1];

jobs{1}.spm.spatial.realign.estwrite.roptions.interp = 4;
jobs{1}.spm.spatial.realign.estwrite.roptions.wrap = [0 0 0];
jobs{1}.spm.spatial.realign.estwrite.roptions.mask = 1;
jobs{1}.spm.spatial.realign.estwrite.roptions.prefix = 'r';

spm_jobman('run',jobs);
clear jobs;
time.coregister_e(r) = toc;

rIctal = fullfile(pth,['r' name ext]); %fullfile(pth,['r' name ext]);
rInterictal = fullfile(pth,['r' intername interext]);
meanimage = fullfile(pth,['mean' name ext]);

%% Segment
% spm 5 style segment to get brain masks
% (spm 8 segmentation takes forever - 52 minutes)
tic

fastseg{1}.spm.tools.oldseg.data = {meanimage};
fastseg{1}.spm.tools.oldseg.output.GM = [0 0 1];
fastseg{1}.spm.tools.oldseg.output.WM = [0 0 1];
fastseg{1}.spm.tools.oldseg.output.CSF = [0 0 1];
fastseg{1}.spm.tools.oldseg.output.biascor = 1;
fastseg{1}.spm.tools.oldseg.output.cleanup = 2;
fastseg{1}.spm.tools.oldseg.opts.tpm = {

fullfile(spm('Dir'),'toolbox','OldSeg','grey.nii')

fullfile(spm('Dir'),'toolbox','OldSeg','white.nii')

fullfile(spm('Dir'),'toolbox','OldSeg','csf.nii')
};
fastseg{1}.spm.tools.oldseg.opts.ngaus = [2
2
2
4];

fastseg{1}.spm.tools.oldseg.opts.regtype = 'mni';
fastseg{1}.spm.tools.oldseg.opts.warpreg = 1;
fastseg{1}.spm.tools.oldseg.opts.warpco = 25;
fastseg{1}.spm.tools.oldseg.opts.biasreg = 0.01;
fastseg{1}.spm.tools.oldseg.opts.biasfwhm = 60;

```

```

fastseg{1}.spm.tools.oldseg.opts.samp = 3;
fastseg{1}.spm.tools.oldseg.opts.msk = {''};

spm_jobman('run',fastseg);

%% Brainmasking
tic
%

matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.input = {
    fullfile(pth,['c1mean' name ext])
    fullfile(pth,['c2mean' name ext])
    fullfile(pth,['c3mean' name ext])
};

matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.output = ['brainmask_0' name '.nii'];
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.outdir = {pth};
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.expression = 'i1+i2+i3';
%matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.var = struct('name', {}, 'value', {});
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.options.dmtx = 0;
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.options.mask = 0;
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.options.interp = 1;
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.options.dtype = 4;

matlabbatch{2}.spm.spatial.smooth.data(1) = {fullfile(pth,['brainmask_0' name '.nii'])};
matlabbatch{2}.spm.spatial.smooth.fwhm = [8 8 8];
matlabbatch{2}.spm.spatial.smooth.dtype = 0;
matlabbatch{2}.spm.spatial.smooth.im = 0;
matlabbatch{2}.spm.spatial.smooth.prefix = 's';

matlabbatch{3}.spm.util.imcalc.input(1) = {fullfile(pth,['sbrainmask_0' name '.nii'])};
matlabbatch{3}.spm.util.imcalc.output = ['brainmask_1' name '.nii'];
matlabbatch{3}.spm.util.imcalc.outdir = {pth};
matlabbatch{3}.spm.util.imcalc.expression = 'i1>0.5';
matlabbatch{3}.spm.util.imcalc.var = struct('name', {}, 'value', {});
matlabbatch{3}.spm.util.imcalc.options.dmtx = 0;
matlabbatch{3}.spm.util.imcalc.options.mask = 0;
matlabbatch{3}.spm.util.imcalc.options.interp = 1;
matlabbatch{3}.spm.util.imcalc.options.dtype = 4;
spm_jobman('run',matlabbatch);
clear matlabbatch

brainmask.hdr = spm_vol(fullfile(pth,['brainmask_1' name '.nii']));
brainmask.vol = spm_read_vols(brainmask.hdr);

mIctal.hdr = spm_vol(rIctal);
mIctal.vol = spm_read_vols(mIctal.hdr);
mIctal.vol = mIctal.vol .* brainmask.vol;
mIctal.vol(mIctal.vol == 0) = NaN; %new
mIctal.hdr.fname = fullfile(pth,['mr' name '.nii']); %new
spm_write_vol(mIctal.hdr,mIctal.vol);

mInterictal.hdr = spm_vol(rInterictal);
mInterictal.vol = spm_read_vols(mInterictal.hdr);
mInterictal.vol = mInterictal.vol .* brainmask.vol;
mInterictal.vol(mInterictal.vol == 0) = NaN;%new
mInterictal.hdr.fname = fullfile(pth,['mr' intername '.nii']);%new
spm_write_vol(mInterictal.hdr,mInterictal.vol);

mmeanimage.hdr = spm_vol(meanimage);
mmeanimage.vol = spm_read_vols(mmeanimage.hdr);
mmeanimage.vol = mmeanimage.vol .* brainmask.vol;

```

```

mmeanimage.vol(mmeanimage.vol == 0) = NaN;%new
mmeanimage.hdr.fname = fullfile(pth,['mmean' name '.nii']);%new
spm_write_vol(mmeanimage.hdr,mmeanimage.vol);

%% normalize SPECT count (c)

disp('Normalizing SPECT count ...')
tic

rThr = nanmean(mIctal.vol(:));
rcIctal.vol = mIctal.vol ./ rThr .* 50;

rcIctal.hdr = mIctal.hdr;
rcIctal.hdr.fname = fullfile(pth,['cmr' name '.nii']);
rcIctal.hdr.private.dat.fname = rcIctal.hdr.fname;
rcIctal.hdr.private.dat.dtype = 'FLOAT32-LE';
rcIctal.hdr.dt = [16 0];

spm_write_vol(rcIctal.hdr,rcIctal.vol);

clear rThr

rThr = nanmean(mInterictal.vol(:));
rcInterictal.vol = mInterictal.vol ./ rThr .* 50;

rcInterictal.hdr = mInterictal.hdr;
rcInterictal.hdr.fname = fullfile(pth,['cmr' intername '.nii']);
rcInterictal.hdr.private.dat.fname = rcInterictal.hdr.fname;
rcInterictal.hdr.private.dat.dtype = 'FLOAT32-LE';
rcInterictal.hdr.dt = [16 0];

spm_write_vol(rcInterictal.hdr,rcInterictal.vol);

clear rThr

rThr = nanmean(mmeanimage.vol(:));
rcmeanimage.vol = mmeanimage.vol ./ rThr .* 50;

rcmeanimage.hdr = mmeanimage.hdr;
rcmeanimage.hdr.fname = fullfile(pth,['cmmean' name '.nii']);
rcmeanimage.hdr.private.dat.fname = rcmeanimage.hdr.fname;
rcmeanimage.hdr.private.dat.dtype = 'FLOAT32-LE';
rcmeanimage.hdr.dt = [16 0];

spm_write_vol(rcmeanimage.hdr,rcmeanimage.vol);

clear rThr

time.cnormalize(r) = toc;

%% subtract Ictal and Interictal image
disp('Creating difference image ...')
tic

DiffVolume.hdr = spm_vol(rIctal);
DiffVolume.hdr.fname = fullfile(pth,['DiffVolume' '_' name '-' intername '.nii']);
DiffVolume.hdr.private.dat.fname = DiffVolume.hdr.fname;
DiffVolume.hdr.private.dat.dtype = 'FLOAT32-LE';
DiffVolume.hdr.dt = [16 0];
DiffVolume.hdr.descrip = 'Count normalized and subtracted';

```

```

DiffVolume.vol = rcIctal.vol - rcInterictal.vol;
spm_write_vol(DiffVolume.hdr,DiffVolume.vol) ;

time.subtract(r) = toc;

%% Normalize to standard space (w) spm.tools.oldnorm.estwrite
disp('Normalizing clinical data ...')
tic

jobs{1}.spm.tools.oldnorm.estwrite.subj.source{1} = rcmeanimage.hdr.fname;
jobs{1}.spm.tools.oldnorm.estwrite.subj.wtsrc = '';
jobs{1}.spm.tools.oldnorm.estwrite.subj.resample =
{rcmeanimage.hdr.fname;DiffVolume.hdr.fname;rcInterictal.hdr.fname;rcIctal.hdr.fname};

jobs{1}.spm.tools.oldnorm.estwrite.eoptions.template
={fullfile(spm('Dir'),'templates','SPECT.nii')};
jobs{1}.spm.tools.oldnorm.estwrite.eoptions.weight = '';
jobs{1}.spm.tools.oldnorm.estwrite.eoptions.smosrc = 8;
jobs{1}.spm.tools.oldnorm.estwrite.eoptions.smoref = 0;
jobs{1}.spm.tools.oldnorm.estwrite.eoptions.regtype = 'mni';
jobs{1}.spm.tools.oldnorm.estwrite.eoptions.cutoff = 25;
jobs{1}.spm.tools.oldnorm.estwrite.eoptions.nits = 16;
jobs{1}.spm.tools.oldnorm.estwrite.eoptions.reg = 1;

jobs{1}.spm.tools.oldnorm.estwrite.roptions.preserve = 0;
jobs{1}.spm.tools.oldnorm.estwrite.roptions.bb = [Inf Inf Inf; Inf Inf Inf]; %% ? need to
change [[-90,-126,-72];[90,90,108]]
jobs{1}.spm.tools.oldnorm.estwrite.roptions.vox = [2 2 2];
jobs{1}.spm.tools.oldnorm.estwrite.roptions.interp = 1;
jobs{1}.spm.tools.oldnorm.estwrite.roptions.wrap = [0 0 0];
jobs{1}.spm.tools.oldnorm.estwrite.roptions.prefix = 'w';
spm_jobman('run',jobs);
clear jobs;

time.normalize2std(r) = toc;

%% Smooth with 12 mm FWHM % originally 16
disp('Smoothing ...')
tic

wDiffVolume = fullfile(pth,['wDiffVolume' '_' name '-' intername '.nii']);
wcmeanimage = fullfile(pth,['wcmmean' name '.nii']);
wcrInterictal = fullfile(pth,['wcmr' intername '.nii']);
wcIctal = fullfile(pth,['wcmr' name '.nii']);

jobs{1}.spm.spatial.smooth.data = {wDiffVolume};
jobs{1}.spm.spatial.smooth.fwhm = FWHM.size;
jobs{1}.spm.spatial.smooth.dtype = 0;
jobs{1}.spm.spatial.smooth.im = 0;
jobs{1}.spm.spatial.smooth.prefix = 's';

jobs{2}.spm.spatial.smooth.data = {wcmeanimage};
jobs{2}.spm.spatial.smooth.fwhm = FWHM.size;
jobs{2}.spm.spatial.smooth.dtype = 0;
jobs{2}.spm.spatial.smooth.im = 0;
jobs{2}.spm.spatial.smooth.prefix = 's';

jobs{3}.spm.spatial.smooth.data = {wcrInterictal};
jobs{3}.spm.spatial.smooth.fwhm = FWHM.size;
jobs{3}.spm.spatial.smooth.dtype = 0;
jobs{3}.spm.spatial.smooth.im = 0;
jobs{3}.spm.spatial.smooth.prefix = 's';

```



```

jobs{4}.spm.spatial.smooth.data = {wcIctal};
jobs{4}.spm.spatial.smooth.fwhm = FWHM.size;
jobs{4}.spm.spatial.smooth.dtype = 0;
jobs{4}.spm.spatial.smooth.im = 0;
jobs{4}.spm.spatial.smooth.prefix = 's';

spm_jobman('run',jobs);
clear jobs;
time.smooth(r) = toc;

%% Mask
disp('Masking ...')
tic

swcmeanimage = fullfile(pth,['swcmean' name '.nii']);
swDiffVolume = fullfile(pth,['swDiffVolume' '_' name '-' intername '.nii']);
swcrInterictal = fullfile(pth,['swcwr' intername '.nii']);
swcrIctal = fullfile(pth,['swcwr' name '.nii']);
brainmask.path = fullfile(spm('Dir'),'apriori','brainmask.nii');

jobs{1}.spm.util.imcalc.input = {swDiffVolume;brainmask.path};
jobs{1}.spm.util.imcalc.output = ['mswDiffVolume' '_' name '-' intername '.nii'];
jobs{1}.spm.util.imcalc.outdir = {pth}; %was ''
jobs{1}.spm.util.imcalc.expression = 'i1.*(i2>.5)';
jobs{1}.spm.util.imcalc.options.dmtx = 0;
jobs{1}.spm.util.imcalc.options.mask = 0;
jobs{1}.spm.util.imcalc.options.interp = 1;
jobs{1}.spm.util.imcalc.options.dtype = 4;

jobs{2}.spm.util.imcalc.input = {swcmeanimage;brainmask.path};
jobs{2}.spm.util.imcalc.output = ['mswcmean' name '.nii'];
jobs{2}.spm.util.imcalc.outdir = {pth}; %was ''
jobs{2}.spm.util.imcalc.expression = 'i1.*(i2>.5)';
jobs{2}.spm.util.imcalc.options.dmtx = 0;
jobs{2}.spm.util.imcalc.options.mask = 0;
jobs{2}.spm.util.imcalc.options.interp = 1;
jobs{2}.spm.util.imcalc.options.dtype = 4;

jobs{3}.spm.util.imcalc.input = {swcrInterictal;brainmask.path};
jobs{3}.spm.util.imcalc.output = ['mswcwr' intername '.nii'];
jobs{3}.spm.util.imcalc.outdir = {pth}; %was ''
jobs{3}.spm.util.imcalc.expression = 'i1.*(i2>.5)';
jobs{3}.spm.util.imcalc.options.dmtx = 0;
jobs{3}.spm.util.imcalc.options.mask = 0;
jobs{3}.spm.util.imcalc.options.interp = 1;
jobs{3}.spm.util.imcalc.options.dtype = 4;

jobs{4}.spm.util.imcalc.input = {swcrIctal;brainmask.path};
jobs{4}.spm.util.imcalc.output = ['mswcwr' name '.nii'];
jobs{4}.spm.util.imcalc.outdir = {pth}; %was ''
jobs{4}.spm.util.imcalc.expression = 'i1.*(i2>.5)';
jobs{4}.spm.util.imcalc.options.dmtx = 0;
jobs{4}.spm.util.imcalc.options.mask = 0;
jobs{4}.spm.util.imcalc.options.interp = 1;
jobs{4}.spm.util.imcalc.options.dtype = 4;

spm_jobman('run',jobs);
clear jobs;

```

```

time.mask(x) = toc;
end

tic
controlpool = {
fullfile(controls.dir,['mswDiffVolume' '_' controls.prefix 'HN001_D1' '-' controls.prefix
'HN001_D2' '.nii'])
fullfile(controls.dir,['mswDiffVolume' '_' controls.prefix 'HN002_D1' '-' controls.prefix
'HN002_D2' '.nii'])
fullfile(controls.dir,['mswDiffVolume' '_' controls.prefix 'HN003_D1' '-' controls.prefix
'HN003_D2' '.nii'])
fullfile(controls.dir,['mswDiffVolume' '_' controls.prefix 'HN004_D1' '-' controls.prefix
'HN004_D2' '.nii'])
fullfile(controls.dir,['mswDiffVolume' '_' controls.prefix 'HN005_D1' '-' controls.prefix
'HN005_D2' '.nii'])
fullfile(controls.dir,['mswDiffVolume' '_' controls.prefix 'HN006_D1' '-' controls.prefix
'HN006_D2' '.nii'])
fullfile(controls.dir,['mswDiffVolume' '_' controls.prefix 'HN007_D1' '-' controls.prefix
'HN007_D2' '.nii'])
fullfile(controls.dir,['mswDiffVolume' '_' controls.prefix 'HN008_D1' '-' controls.prefix
'HN008_D2' '.nii'])
fullfile(controls.dir,['mswDiffVolume' '_' controls.prefix 'HN009_D1' '-' controls.prefix
'HN009_D2' '.nii'])
fullfile(controls.dir,['mswDiffVolume' '_' controls.prefix 'HN010_D1' '-' controls.prefix
'HN010_D2' '.nii'])
fullfile(controls.dir,['mswDiffVolume' '_' controls.prefix 'HN011_D1' '-' controls.prefix
'HN011_D2' '.nii'])
fullfile(controls.dir,['mswDiffVolume' '_' controls.prefix 'HN012_D1' '-' controls.prefix
'HN012_D2' '.nii'])
fullfile(controls.dir,['mswDiffVolume' '_' controls.prefix 'HN013_D1' '-' controls.prefix
'HN013_D2' '.nii'])
fullfile(controls.dir,['mswDiffVolume' '_' controls.prefix 'HN014_D1' '-' controls.prefix
'HN014_D2' '.nii'])
};
alldiff.vol = zeros(size(controlpool,1),91,109,91);
for c = 1:size(controlpool,1)

alldiff.vol(c,:,:,:) = spm_read_vols(spm_vol(controlpool{c}));
end

avdiff.hdr = spm_vol(controlpool{1});
avdiff.hdr.fname = fullfile(pth,'avdiff.nii');
avdiff.vol = squeeze(sum(alldiff.vol))/size(controlpool,1);
avdiff.hdr.dt = [16 0];
spm_write_vol(avdiff.hdr,avdiff.vol)
T.vol=(sqrt(pi)/2)*squeeze(sum(abs(alldiff.vol)))/size(controlpool,1)*sqrt(1+1/size(cont
rolpool,1));
% corrected according to the internet version of the article, not the pdf
T.hdr = spm_vol(controlpool{1});
T.hdr.fname = fullfile(pth,'isas_denominator.nii');
spm_write_vol(T.hdr,T.vol)

Variance.hdr = spm_vol(controlpool{1});
Variance.vol = (sqrt(pi/2))*squeeze(sum(abs(alldiff.vol)))/size(controlpool,1);
Variance.hdr.fname = fullfile(pth,'variance.nii');
spm_write_vol(Variance.hdr,Variance.vol)

time.stats = toc;
end

```

function mri_spect_preprocessing

```
% If you find this script useful consider citing the original articles:
%
% 1. Sulc V, Stykel S, Hanson DP, et al. Statistical SPECT processing in MRI-negative
epilepsy surgery. Neurology. 2014;82(11):932-939
% 2. Scheinost D, Blumenfeld H, Papademetris X. An Improved Unbiased Method for DiffSpect
Quantification in Epilepsy. Proc IEEE Int Symp Biomed Imaging. 2009;2009:927-930.
% 3. McNally KA, Paige AL, Varghese G, et al. Localizing value of ictal-interictal SPECT
analyzed by SPM (ISAS). Epilepsia. 2005;46(9):1450-1464.
% 4. Kazemi NJ, Worrell GA, Stead SM, et al. Ictal SPECT statistical parametric mapping
in temporal lobe epilepsy surgery. Neurology. 2010;74(1):70-76.
%
% Licensed under The BSD 3-Clause License
% Copyright (c) 2016, Vlastimil Sulc, Department of Neurology, 2nd Faculty
% of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, Prague,
% Czech Republic
% vlsulc@gmail.com

addpath('E:\Neuro\spm12')
spm_jobman('initcfg');
DELETE_Temp_Files = 1;
[mri.name, mri.pathname, ~] = uigetfile('??T1*.nii;T1*.nii', 'Pick MRI file');
[ictal.name, ictal.path, ictal.exists] = uigetfile('Iktal*.nii;Ictal*.nii', 'Select Ictal
file');
[interictal.name,          interictal.path,          interictal.exists]          =
uigetfile('Baseline*.nii;Interictal*.nii', 'Select Baseline/Interictal file');
ictal.fullfile = fullfile(ictal.path,ictal.name);
interictal.fullfile = fullfile(interictal.path,interictal.name);
COREG2TEMPLATE =1;

[c1mri.name, c1mri.pathname, c1mri.exists] = uigetfile('*c1*.nii', 'Pick c1 file');
c1mri.fullfile = fullfile(c1mri.pathname,c1mri.name);

if c1mri.exists==1 || c1mri.exists==2
    c2mri.name= strrep(c1mri.name, 'c1', 'c2');
    c3mri.name= strrep(c1mri.name, 'c1', 'c3');
    if exist(c2mri.name,'file') && exist(c3mri.name,'file')
        skipseg=1;
    else
        skipseg=0;
    end
else
    skipseg=0;
end

if ictal.exists==0 || interictal.exists==0
    return
end

if skipseg==0
matlabbatch{1}.spm.spatial.preproc.channel.vols = {fullfile(mri.pathname,mri.name)};
matlabbatch{1}.spm.spatial.preproc.channel.biasreg = 0.001;
matlabbatch{1}.spm.spatial.preproc.channel.biasfwhm = 60;
matlabbatch{1}.spm.spatial.preproc.channel.write = [0 0];
matlabbatch{1}.spm.spatial.preproc.tissue(1).tpm          =
{fullfile(spm('Dir'),'tpm','TPM.nii,1')};
matlabbatch{1}.spm.spatial.preproc.tissue(1).ngaus = 1;
matlabbatch{1}.spm.spatial.preproc.tissue(1).native = [1 0];
matlabbatch{1}.spm.spatial.preproc.tissue(1).warped = [0 0];
```

```

matlabbatch{1}.spm.spatial.preproc.tissue(2).tpm =
{fullfile(spm('Dir'),'tpm','TPM.nii,2')};
matlabbatch{1}.spm.spatial.preproc.tissue(2).ngaus = 1;
matlabbatch{1}.spm.spatial.preproc.tissue(2).native = [1 0];
matlabbatch{1}.spm.spatial.preproc.tissue(2).warped = [0 0];
matlabbatch{1}.spm.spatial.preproc.tissue(3).tpm =
{fullfile(spm('Dir'),'tpm','TPM.nii,3')};
matlabbatch{1}.spm.spatial.preproc.tissue(3).ngaus = 2;
matlabbatch{1}.spm.spatial.preproc.tissue(3).native = [1 0];
matlabbatch{1}.spm.spatial.preproc.tissue(3).warped = [0 0];
matlabbatch{1}.spm.spatial.preproc.tissue(4).tpm =
{fullfile(spm('Dir'),'tpm','TPM.nii,4')};
matlabbatch{1}.spm.spatial.preproc.tissue(4).ngaus = 3;
matlabbatch{1}.spm.spatial.preproc.tissue(4).native = [1 0];
matlabbatch{1}.spm.spatial.preproc.tissue(4).warped = [0 0];
matlabbatch{1}.spm.spatial.preproc.tissue(5).tpm =
{fullfile(spm('Dir'),'tpm','TPM.nii,5')};
matlabbatch{1}.spm.spatial.preproc.tissue(5).ngaus = 4;
matlabbatch{1}.spm.spatial.preproc.tissue(5).native = [0 0];
matlabbatch{1}.spm.spatial.preproc.tissue(5).warped = [0 0];
matlabbatch{1}.spm.spatial.preproc.tissue(6).tpm =
{fullfile(spm('Dir'),'tpm','TPM.nii,6')};
matlabbatch{1}.spm.spatial.preproc.tissue(6).ngaus = 2;
matlabbatch{1}.spm.spatial.preproc.tissue(6).native = [0 0];
matlabbatch{1}.spm.spatial.preproc.tissue(6).warped = [0 0];
matlabbatch{1}.spm.spatial.preproc.warp.mrf = 1;
matlabbatch{1}.spm.spatial.preproc.warp.cleanup = 1;
matlabbatch{1}.spm.spatial.preproc.warp.reg = [0 0.001 0.5 0.05 0.2];
matlabbatch{1}.spm.spatial.preproc.warp.affreg = 'mni';
matlabbatch{1}.spm.spatial.preproc.warp.fwhm = 0;
matlabbatch{1}.spm.spatial.preproc.warp.samp = 3;
matlabbatch{1}.spm.spatial.preproc.warp.write = [0 0];

spm_jobman('run',matlabbatch);
clear matlabbatch

else
end

% create binary brain mask

matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.input = {
    fullfile(mri.pathname,['c1' mri.name])
    fullfile(mri.pathname,['c2' mri.name])
    fullfile(mri.pathname,['c3' mri.name])
};
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.output = 'brainmask_0';
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.outdir = {mri.pathname}; % fix to ictal.path
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.expression = 'i1+i2+i3';
%matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.var = struct('name', {}, 'value', {});
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.options.dmtx = 0;
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.options.mask = 0;
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.options.interp = 1;
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.options.dtype = 4;

matlabbatch{2}.spm.spatial.smooth.data(1) = {fullfile(mri.pathname,'brainmask_0.nii')};
matlabbatch{2}.spm.spatial.smooth.fwhm = [8 8 8];
matlabbatch{2}.spm.spatial.smooth.dtype = 0;
matlabbatch{2}.spm.spatial.smooth.im = 0;
matlabbatch{2}.spm.spatial.smooth.prefix = 's';

matlabbatch{3}.spm.util.imcalc.input(1) = {fullfile(mri.pathname,'sbrainmask_0.nii')};

```

```

matlabbatch{3}.spm.util.imcalc.output = 'brainmask_1';
matlabbatch{3}.spm.util.imcalc.outdir = {mri.pathname}; % fix to ictal.path
matlabbatch{3}.spm.util.imcalc.expression = 'i1>0.5';
matlabbatch{3}.spm.util.imcalc.var = struct('name', {}, 'value', {});
matlabbatch{3}.spm.util.imcalc.options.dmtx = 0;
matlabbatch{3}.spm.util.imcalc.options.mask = 0;
matlabbatch{3}.spm.util.imcalc.options.interp = 1;
matlabbatch{3}.spm.util.imcalc.options.dtype = 4;

matlabbatch{4}.spm.util.imcalc.input = {
    fullfile(mri.pathname,mri.name)
    fullfile(mri.pathname,'brainmask_1.nii')
};
matlabbatch{4}.spm.util.imcalc.output = 'brain.nii';
matlabbatch{4}.spm.util.imcalc.outdir = {mri.pathname};
matlabbatch{4}.spm.util.imcalc.expression = 'i1.*(i2>0.5)';
matlabbatch{4}.spm.util.imcalc.var = struct('name', {}, 'value', {});
matlabbatch{4}.spm.util.imcalc.options.dmtx = 0;
matlabbatch{4}.spm.util.imcalc.options.mask = 0;
matlabbatch{4}.spm.util.imcalc.options.interp = 1;
matlabbatch{4}.spm.util.imcalc.options.dtype = 4;
spm_jobman('run',matlabbatch);
clear matlabbatch

if COREG2TEMPLATE==1
%% rigidly COREG to MRI template
disp('Coregistering MRI to template (rigid coregistration)...')
%matlabbatch{1}.spm.spatial.coreg.estwrite.ref =
{fullfile(spm('Dir'),'canonical','ch2.nii,1')}; %I'm using the one exported and unzipped
from mricron because it has better spatial resolution of 1mm
matlabbatch{1}.spm.spatial.coreg.estwrite.ref =
{fullfile(spm('Dir'),'canonical','ch2bet.nii,1')};
matlabbatch{1}.spm.spatial.coreg.estwrite.source = {fullfile(mri.pathname,'brain.nii')};
matlabbatch{1}.spm.spatial.coreg.estwrite.other = {
    fullfile(mri.pathname,['c1' mri.name])
    fullfile(mri.pathname,['c2' mri.name])
    fullfile(mri.pathname,['c3' mri.name])
    fullfile(mri.pathname,mri.name)
};
matlabbatch{1}.spm.spatial.coreg.estwrite.eoptions.cost_fun = 'nmi';
matlabbatch{1}.spm.spatial.coreg.estwrite.eoptions.sep = [4 2];
matlabbatch{1}.spm.spatial.coreg.estwrite.eoptions.tol = [0.02 0.02 0.02 0.001 0.001 0.001
0.01 0.01 0.01 0.001 0.001 0.001];
matlabbatch{1}.spm.spatial.coreg.estwrite.eoptions.fwhm = [7 7];
matlabbatch{1}.spm.spatial.coreg.estwrite.roptions.interp = 4;
matlabbatch{1}.spm.spatial.coreg.estwrite.roptions.wrap = [0 0 0];
matlabbatch{1}.spm.spatial.coreg.estwrite.roptions.mask = 0;
matlabbatch{1}.spm.spatial.coreg.estwrite.roptions.prefix = 'r';
spm_jobman('run',matlabbatch);
clear matlabbatch

%% create binary brain mask
disp('Creating binary mask...')

matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.input = {
    fullfile(mri.pathname,['rc1' mri.name])
    fullfile(mri.pathname,['rc2' mri.name])
    fullfile(mri.pathname,['rc3' mri.name])
};
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.output = 'rbrainmask_0';

```

```

matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.outdir = {mri.pathname};
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.expression = 'i1+i2+i3';
%matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.var = struct('name', {}, 'value', {});
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.options.dmtx = 0;
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.options.mask = 0;
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.options.interp = 1;
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.options.dtype = 4;

matlabbatch{2}.spm.spatial.smooth.data(1) = {fullfile(mri.pathname, 'rbrainmask_0.nii')};
matlabbatch{2}.spm.spatial.smooth.fwhm = [8 8 8];
matlabbatch{2}.spm.spatial.smooth.dtype = 0;
matlabbatch{2}.spm.spatial.smooth.im = 0;
matlabbatch{2}.spm.spatial.smooth.prefix = 's';

matlabbatch{3}.spm.util.imcalc.input(1) = {fullfile(mri.pathname, 'srbrainmask_0.nii')};
matlabbatch{3}.spm.util.imcalc.output = 'rbrainmask_1';
matlabbatch{3}.spm.util.imcalc.outdir = {mri.pathname};
matlabbatch{3}.spm.util.imcalc.expression = 'i1>0.5';
matlabbatch{3}.spm.util.imcalc.var = struct('name', {}, 'value', {});
matlabbatch{3}.spm.util.imcalc.options.dmtx = 0;
matlabbatch{3}.spm.util.imcalc.options.mask = 0;
matlabbatch{3}.spm.util.imcalc.options.interp = 1;
matlabbatch{3}.spm.util.imcalc.options.dtype = 4;
spm_jobman('run', matlabbatch);
clear matlabbatch

else
    disp('Creating binary mask...')

matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.input = {
                                fullfile(mri.pathname, ['c1' mri.name])
                                fullfile(mri.pathname, ['c2' mri.name])
                                fullfile(mri.pathname, ['c3' mri.name])
                                };
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.output = 'brainmask_0';
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.outdir = {mri.pathname};
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.expression = 'i1+i2+i3';
%matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.var = struct('name', {}, 'value', {});
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.options.dmtx = 0;
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.options.mask = 0;
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.options.interp = 1;
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.options.dtype = 4;

matlabbatch{2}.spm.spatial.smooth.data(1) = {fullfile(mri.pathname, 'brainmask_0.nii')};
matlabbatch{2}.spm.spatial.smooth.fwhm = [8 8 8];
matlabbatch{2}.spm.spatial.smooth.dtype = 0;
matlabbatch{2}.spm.spatial.smooth.im = 0;
matlabbatch{2}.spm.spatial.smooth.prefix = 's';

matlabbatch{3}.spm.util.imcalc.input(1) = {fullfile(mri.pathname, 'sbrainmask_0.nii')};
matlabbatch{3}.spm.util.imcalc.output = 'brainmask_1';
matlabbatch{3}.spm.util.imcalc.outdir = {mri.pathname};
matlabbatch{3}.spm.util.imcalc.expression = 'i1>0.5';
matlabbatch{3}.spm.util.imcalc.var = struct('name', {}, 'value', {});
matlabbatch{3}.spm.util.imcalc.options.dmtx = 0;
matlabbatch{3}.spm.util.imcalc.options.mask = 0;
matlabbatch{3}.spm.util.imcalc.options.interp = 1;
matlabbatch{3}.spm.util.imcalc.options.dtype = 4;
spm_jobman('run', matlabbatch);
clear matlabbatch

end

```

```

%% coreg SPECT to rigidly normalized MRI and mask it
disp('Coregistering data to rigidly normalized MRI and masking it...')
%matlabbatch{1}.spm.spatial.coreg.estwrite.ref = {fullfile(mri.pathname,['r' mri.name])};
%fix for bad mri?

ictal.rfullfile = fullfile(ictal.path,['r' ictal.name]);
interictal.rfullfile = fullfile(interictal.path,['r' interictal.name]);
ictal.mrfullfile = fullfile(ictal.path,['mr' ictal.name]);
interictal.mrfullfile = fullfile(interictal.path,['mr' interictal.name]);

if COREG2TEMPLATE==1
    %matlabbatch{1}.spm.spatial.coreg.estwrite.ref = {fullfile(mri.pathname,['r'
mri.name])};
    matlabbatch{1}.spm.spatial.coreg.estwrite.ref =
{fullfile(mri.pathname,'rbrain.nii')};
else
    matlabbatch{1}.spm.spatial.coreg.estwrite.ref = {fullfile(mri.pathname,mri.name)};
end
matlabbatch{1}.spm.spatial.coreg.estwrite.source = {ictal.fullfile};
matlabbatch{1}.spm.spatial.coreg.estwrite.other = {''};
matlabbatch{1}.spm.spatial.coreg.estwrite.eoptions.cost_fun = 'nmi';
matlabbatch{1}.spm.spatial.coreg.estwrite.eoptions.sep = [4 2];
matlabbatch{1}.spm.spatial.coreg.estwrite.eoptions.tol = [0.02 0.02 0.02 0.001 0.001 0.001
0.01 0.01 0.01 0.001 0.001 0.001];
matlabbatch{1}.spm.spatial.coreg.estwrite.eoptions.fwhm = [7 7];
matlabbatch{1}.spm.spatial.coreg.estwrite.roptions.interp = 4;
matlabbatch{1}.spm.spatial.coreg.estwrite.roptions.wrap = [0 0 0];
matlabbatch{1}.spm.spatial.coreg.estwrite.roptions.mask = 0;
matlabbatch{1}.spm.spatial.coreg.estwrite.roptions.prefix = 'r';
spm_jobman('run',matlabbatch);
clear matlabbatch

if COREG2TEMPLATE==1
    matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.input = {
        ictal.rfullfile
        fullfile(mri.pathname,'rbrainmask_1.nii')
    };
else
    matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.input = {
        ictal.rfullfile
        fullfile(mri.pathname,'brainmask_1.nii')
    };
end
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.output = ictal.mrfullfile;
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.outdir = {mri.pathname}; % fix to ictal.path
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.expression = 'i1.*i2';
%matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.var = struct('name', {}, 'value', {});
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.options.dmtx = 0;
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.options.mask = 0;
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.options.interp = 1;
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.options.dtype = 4;
spm_jobman('run',matlabbatch);
clear matlabbatch

if COREG2TEMPLATE==1
    %matlabbatch{1}.spm.spatial.coreg.estwrite.ref = {fullfile(mri.pathname,['r'
mri.name])};
    matlabbatch{1}.spm.spatial.coreg.estwrite.ref =
{fullfile(mri.pathname,'rbrain.nii')};
else
    matlabbatch{1}.spm.spatial.coreg.estwrite.ref = {fullfile(mri.pathname,mri.name)};
end

```

```

    matlabbatch{1}.spm.spatial.coreg.estwrite.ref = {fullfile(mri.pathname,mri.name)};
end
matlabbatch{1}.spm.spatial.coreg.estwrite.source = {interictal.fullfile};
matlabbatch{1}.spm.spatial.coreg.estwrite.other = {''};
matlabbatch{1}.spm.spatial.coreg.estwrite.eoptions.cost_fun = 'nmi';
matlabbatch{1}.spm.spatial.coreg.estwrite.eoptions.sep = [4 2];
matlabbatch{1}.spm.spatial.coreg.estwrite.eoptions.tol = [0.02 0.02 0.02 0.001 0.001 0.001
0.01 0.01 0.01 0.001 0.001 0.001];
matlabbatch{1}.spm.spatial.coreg.estwrite.eoptions.fwhm = [7 7];
matlabbatch{1}.spm.spatial.coreg.estwrite.roptions.interp = 4;
matlabbatch{1}.spm.spatial.coreg.estwrite.roptions.wrap = [0 0 0];
matlabbatch{1}.spm.spatial.coreg.estwrite.roptions.mask = 0;
matlabbatch{1}.spm.spatial.coreg.estwrite.roptions.prefix = 'r';
spm_jobman('run',matlabbatch);
clear matlabbatch

if COREG2TEMPLATE==1
    matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.input = {
        interictal.rfullfile
        fullfile(mri.pathname,'rbrainmask_1.nii')
    };
else
    matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.input = {
        interictal.rfullfile
        fullfile(mri.pathname,'brainmask_1.nii')
    };
end
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.output = interictal.mrfullfile;
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.outdir = {mri.pathname};
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.expression = 'i1.*i2';
%matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.var = struct('name', {}, 'value', {});
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.options.dmtx = 0;
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.options.mask = 0;
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.options.interp = 1;
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.options.dtype = 4;
spm_jobman('run',matlabbatch);
clear matlabbatch

if COREG2TEMPLATE==1
    matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.input = {
        fullfile(mri.pathname,['r' mri.name])
        fullfile(mri.pathname,'rbrainmask_1.nii')
    };
else
    matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.input = {
        fullfile(mri.pathname,['r' mri.name])
        fullfile(mri.pathname,'brainmask_1.nii')
    };
end

matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.output = 'rbrain.nii';
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.outdir = {mri.pathname};
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.expression = 'i1.*i2';
%matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.var = struct('name', {}, 'value', {});
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.options.dmtx = 0;
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.options.mask = 0;
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.options.interp = 1;
matlabbatch{1}.spm.util.imcalc.options.dtype = 4;
spm_jobman('run',matlabbatch);

```



```

clear matlabbatch

%% Global normalization % ultimate socialisms
disp('Normalizing SPECT count ...')

%ictal
ictal.hdr = spm_vol(ictal.mrfullfile);
ictal.vol = spm_read_vols(ictal.hdr);
ictal.nanvol = ictal.vol;
ictal.nanvol(~ictal.nanvol)=NaN;
rThr = nanmean(ictal.nanvol(:));
ictal.rcvol = ictal.vol ./ rThr .* 50;

ictal.rchdr = ictal.hdr;
ictal.rchdr.fname = fullfile(ictal.path,['cmr' ictal.name]);
ictal.rchdr.private.dat.fname = ictal.rchdr.fname;
ictal.rchdr.private.dat.dtype = 'FLOAT32-LE'; %'INT16-LE', 'FLOAT32-LE'
ictal.rchdr.dt = [16 0]; % 4=16-bit integer; 16=32-bit real datatype

spm_write_vol(ictal.rchdr,ictal.rcvol);

clear rThr

%interictal
interictal.hdr = spm_vol(interictal.mrfullfile);
interictal.vol = spm_read_vols(interictal.hdr);
interictal.nanvol = interictal.vol;
interictal.nanvol(~interictal.nanvol)=NaN;
rThr = nanmean(interictal.nanvol(:));
interictal.rcvol = interictal.vol ./ rThr .* 50;

interictal.rchdr = interictal.hdr;
interictal.rchdr.fname = fullfile(interictal.path,['cmr' interictal.name]);
interictal.rchdr.private.dat.fname = interictal.rchdr.fname;
interictal.rchdr.private.dat.dtype = 'FLOAT32-LE'; %'INT16-LE', 'FLOAT32-LE'
interictal.rchdr.dt = [16 0]; % 4=16-bit integer; 16=32-bit real datatype

spm_write_vol(interictal.rchdr,interictal.rcvol);

clear rThr

%% Cleaning up

if DELETE_Temp_Files == 1;
    %delete(fullfile(mri.pathname,['c*' mri.name]));
    delete(fullfile(mri.pathname,'*brainmask_0.nii'));

else
end

disp('----- DONE! -----')

end

```

function hawk_spm_spect_norealign

```
% Input spect images that are already coregistered masked and count
% normalized
% apriori and templates folders have to be copied from spm8
% isas_denominator.nii has to be present
% /Users/vlasta/Neuro/_togo/yale-controls by default
% if you don't have MRI just cancel when prompted for one, results are
% worse though
%
% If you find this script useful consider citing the original articles:
%
% 1. Sulc V, Stykel S, Hanson DP, et al. Statistical SPECT processing in MRI-negative
epilepsy surgery. Neurology. 2014;82(11):932-939
% 2. Scheinost D, Blumenfeld H, Papademetris X. An Improved Unbiased Method for DiffSpect
Quantification in Epilepsy. Proc IEEE Int Symp Biomed Imaging. 2009;2009:927-930.
% 3. McNally KA, Paige AL, Varghese G, et al. Localizing value of ictal-interictal SPECT
analyzed by SPM (ISAS). Epilepsia. 2005;46(9):1450-1464.
% 4. Kazemi NJ, Worrell GA, Stead SM, et al. Ictal SPECT statistical parametric mapping
in temporal lobe epilepsy surgery. Neurology. 2010;74(1):70-76.
%
% Licensed under The BSD 3-Clause License
% Copyright (c) 2016, Vlastimil Sulc, Department of Neurology, 2nd Faculty
% of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, Prague,
% Czech Republic
% vlsulc@gmail.com

%% setting up
addpath('N:\spm12')
controls_dir = 'N:\_togo\yale-controls';
groupControlName = 'Yale'; %YALE HMPAO
FWHM_size = [16 16 16];
FWHM.dir = ['FWHM' num2str(FWHM_size(1))];
denominator.fullfile = fullfile(controls_dir,FWHM.dir,'isas_denominator.nii'); % path to
the file

spm_jobman('initcfg');

DELETE_Temp_Files = 0;

[ictal.file, work_dir, ictal.exists] = uigetfile('cm*Iktal*.nii;cm*Ictal*.nii', 'Pick
Ictal file');
[interictal.file, ~, interictal.exists] =
uigetfile('cm*Baseline*.nii;cm*Interictal*.nii', 'Pick Baseline file');
[mriT1.file, ~, mriT1.exists] = uigetfile('*coT1*.nii;*T1.nii;*rt2*.nii', 'Pick MRI
file');

% brainmask_mri = fullfile(work_dir,'brainmask.nii');

if ictal.exists==0 || interictal.exists==0
    return
end

% Ictal = iktalPool(groupSize);
% Interictal = baselinePool(groupSize);
% Mri = mriPool(ceil(groupSize/2));

[~, ictal.name , ictal.ext] = fileparts(ictal.file);
[~, interictal.name , interictal.ext] = fileparts(interictal.file);
```

```

if mriT1.exists==0
    meanimage.file = fullfile(work_dir,['meanspect' ictal.ext]);
    [~, meanimage.name , meanimage.ext] = fileparts(meanimage.file);
elseif mriT1.exists==2 || mriT1.exists==1
    [~, mriT1.name , mriT1.ext] = fileparts(mriT1.file);
end

%% clean it a bit
datum = fix(clock);
%temp_dir_name = ['SPM_SPECT_', groupControlName, '_FWHM',groupFWHMName];
temp_dir_name = sprintf('SPM_SPECT_%s_%d-%02d-%02d-%02d-%02d',groupControlName,datum(1:5));
temp_dir = [work_dir,filesep,temp_dir_name];
mkdir(temp_dir)
clear datum

ictal.cofile = fullfile(temp_dir,[ictal.name ictal.ext]);
copyfile(ictal.file,ictal.cofile)
if strcmpi(ictal.ext, '.img,1')
    copyfile([ictal.file(1:end-5) 'hdr'],[ictal.cofile(1:end-5) 'hdr']);
end

interictal.cofile = fullfile(temp_dir,[interictal.name interictal.ext]);
copyfile(interictal.file,interictal.cofile)
if strcmpi(interictal.ext, '.img,1')
    copyfile([interictal.file(1:end-5) 'hdr'],[interictal.cofile(1:end-5) 'hdr']);
end

if mriT1.exists==0
    meanimage.cofile = fullfile(temp_dir,['meanspect' ictal.ext]);
    copyfile(meanimage.file,meanimage.cofile)
    if strcmpi(meanimage.ext, '.img,1')
        copyfile([meanimage.file(1:end-5) 'hdr'],[meanimage.cofile(1:end-5) 'hdr']);
    end
elseif mriT1.exists==2 || mriT1.exists==1
    mriT1.cofile = fullfile(temp_dir,[mriT1.name mriT1.ext]);
    copyfile(mriT1.file,mriT1.cofile)
    if strcmpi(mriT1.ext, '.img,1')
        copyfile([mriT1.file(1:end-5) 'hdr'],[mriT1.cofile(1:end-5) 'hdr']);
    end
end

%% realign (r)

%% Real analysis starts here
ictal.hdr = spm_vol(ictal.cofile);
ictal.vol = spm_read_vols(ictal.hdr);
interictal.hdr = spm_vol(interictal.cofile);
interictal.vol = spm_read_vols(interictal.hdr);

%% subtract Ictal and Interictal image
disp('Creating difference image ...')

DiffVolume.hdr = spm_vol(ictal.cofile);
DiffVolume.hdr.fname = fullfile(temp_dir,['DiffVolume' '.nii']);
DiffVolume.fullfile = fullfile(temp_dir,['DiffVolume' '.nii']);
DiffVolume.hdr.private.dat.fname = DiffVolume.hdr.fname;
DiffVolume.hdr.private.dat.dtype = 'FLOAT32-LE';

```

```

DiffVolume.hdr.dt = [16 0];
DiffVolume.hdr.descrip = 'Count normalized and subtracted';

DiffVolume.vol = ictal.vol - interictal.vol;
spm_write_vol(DiffVolume.hdr,DiffVolume.vol) ;

%% Normalize to standard space (w) old norm
disp('Normalizing to standard space ...')

if mriT1.exists==0
normalize2std{1}.spm.tools.oldnorm.estwrite.subj.source{1} = meanimage.cofile;
normalize2std{1}.spm.tools.oldnorm.estwrite.subj.resample
{meanimage.cofile;DiffVolume.fullfile;interictal.cofile;ictal.cofile};
normalize2std{1}.spm.tools.oldnorm.estwrite.eoptions.template
{fullfile(spm('Dir'),'templates','SPECT.nii')};
disp('MRI does not exist, normalizing only using SPECT data ...')
elseif mriT1.exists==2 || mriT1.exists==1
normalize2std{1}.spm.tools.oldnorm.estwrite.subj.source{1} = mriT1.cofile;
normalize2std{1}.spm.tools.oldnorm.estwrite.subj.resample
{mriT1.cofile;DiffVolume.fullfile;interictal.cofile;ictal.cofile};
normalize2std{1}.spm.tools.oldnorm.estwrite.eoptions.template
{fullfile(spm('Dir'),'templates','T1.nii')}; %T2
disp('MRI normalization ...')
end
normalize2std{1}.spm.tools.oldnorm.estwrite.subj.wtsrc = '';
normalize2std{1}.spm.tools.oldnorm.estwrite.eoptions.weight = '';
normalize2std{1}.spm.tools.oldnorm.estwrite.eoptions.smosrc = 8;
normalize2std{1}.spm.tools.oldnorm.estwrite.eoptions.smoref = 0;
normalize2std{1}.spm.tools.oldnorm.estwrite.eoptions.regtype = 'mni';
normalize2std{1}.spm.tools.oldnorm.estwrite.eoptions.cutoff = 25;
normalize2std{1}.spm.tools.oldnorm.estwrite.eoptions.nits = 16;
normalize2std{1}.spm.tools.oldnorm.estwrite.eoptions.reg = 1;
normalize2std{1}.spm.tools.oldnorm.estwrite.roptions.preserve = 0;
normalize2std{1}.spm.tools.oldnorm.estwrite.roptions.bb = [Inf Inf Inf; Inf Inf Inf]; %%
? need to change [[-90,-126,-72];[90,90,108]]
normalize2std{1}.spm.tools.oldnorm.estwrite.roptions.vox = [2 2 2];
normalize2std{1}.spm.tools.oldnorm.estwrite.roptions.interp = 1;
normalize2std{1}.spm.tools.oldnorm.estwrite.roptions.wrap = [0 0 0];
normalize2std{1}.spm.tools.oldnorm.estwrite.roptions.prefix = 'w';

spm_jobman('run',normalize2std);
clear normalize2std;

%% Smooth with 16 mm FWHM %% siscom smooth with 12 mm
disp('Smoothing ...') % dekuji svoji mame a tatovi jak se mne snazili vychovat

wDiffVolume = fullfile(temp_dir,['wDiffVolume' '.nii']);
wcmeanimage = fullfile(temp_dir,['wmeanspect' '.nii']);
interictal.wcrname = fullfile(temp_dir,['w' interictal.name '.nii']);
ictal.wcrname = fullfile(temp_dir,['w' ictal.name '.nii']);

jobs{1}.spm.spatial.smooth.data = {wDiffVolume};
jobs{1}.spm.spatial.smooth.fwhm = FWHM_size;
jobs{1}.spm.spatial.smooth.dtype = 0;
jobs{1}.spm.spatial.smooth.im = 0;
jobs{1}.spm.spatial.smooth.prefix = 's';

jobs{2}.spm.spatial.smooth.data = {interictal.wcrname};
jobs{2}.spm.spatial.smooth.fwhm = FWHM_size;

```

```

jobs{2}.spm.spatial.smooth.dtype = 0;
jobs{2}.spm.spatial.smooth.im = 0;
jobs{2}.spm.spatial.smooth.prefix = 's';

jobs{3}.spm.spatial.smooth.data = {ictal.wcrmname};
jobs{3}.spm.spatial.smooth.fwhm = FWHM_size;
jobs{3}.spm.spatial.smooth.dtype = 0;
jobs{3}.spm.spatial.smooth.im = 0;
jobs{3}.spm.spatial.smooth.prefix = 's';

if mriT1.exists==0
    jobs{4}.spm.spatial.smooth.data = {wcmeanimage};
    jobs{4}.spm.spatial.smooth.fwhm = FWHM_size;
    jobs{4}.spm.spatial.smooth.dtype = 0;
    jobs{4}.spm.spatial.smooth.im = 0;
    jobs{4}.spm.spatial.smooth.prefix = 's';
elseif mriT1.exists==1
end

spm_jobman('run',jobs);
clear jobs;

%% Mask so it matches with the mask used for control group analysis
disp('Masking ...') % my life would be easier if I worried less

swcmeanimage = fullfile(temp_dir,['swmeanspect' '.nii']);
swDiffVolume = fullfile(temp_dir,['swDiffVolume' '.nii']);
interictal.swcrmfile = fullfile(temp_dir,['sw' interictal.name '.nii']);
ictal.swcrmfile = fullfile(temp_dir,['sw' ictal.name '.nii']);
brainmask.path = fullfile(spm('Dir'),'apriori','brainmask.nii');

jobs{1}.spm.util.imcalc.input = {swDiffVolume;brainmask.path};
jobs{1}.spm.util.imcalc.output = 'mswDiffVolume.nii';
jobs{1}.spm.util.imcalc.outdir = {temp_dir}; %was ''
jobs{1}.spm.util.imcalc.expression = 'i1.*(i2>.5)';
jobs{1}.spm.util.imcalc.options.dmtx = 0;
jobs{1}.spm.util.imcalc.options.mask = 0;
jobs{1}.spm.util.imcalc.options.interp = 1;
jobs{1}.spm.util.imcalc.options.dtype = 4;

jobs{2}.spm.util.imcalc.input = {interictal.swcrmfile;brainmask.path};
jobs{2}.spm.util.imcalc.output = ['msw' interictal.name '.nii'];
jobs{2}.spm.util.imcalc.outdir = {temp_dir}; %was ''
jobs{2}.spm.util.imcalc.expression = 'i1.*(i2>.5)';
jobs{2}.spm.util.imcalc.options.dmtx = 0;
jobs{2}.spm.util.imcalc.options.mask = 0;
jobs{2}.spm.util.imcalc.options.interp = 1;
jobs{2}.spm.util.imcalc.options.dtype = 4;

jobs{3}.spm.util.imcalc.input = {ictal.swcrmfile;brainmask.path};
jobs{3}.spm.util.imcalc.output = ['msw' ictal.name '.nii'];
jobs{3}.spm.util.imcalc.outdir = {temp_dir}; %was ''
jobs{3}.spm.util.imcalc.expression = 'i1.*(i2>.5)';
jobs{3}.spm.util.imcalc.options.dmtx = 0;
jobs{3}.spm.util.imcalc.options.mask = 0;
jobs{3}.spm.util.imcalc.options.interp = 1;
jobs{3}.spm.util.imcalc.options.dtype = 4;

```

```

if mriT1.exists==0
    jobs{4}.spm.util.imcalc.input = {swcmeanimage;brainmask.path};
    jobs{4}.spm.util.imcalc.output = ['mswmeanspect'.nii'];
    jobs{4}.spm.util.imcalc.outdir = {temp_dir}; %was ''
    jobs{4}.spm.util.imcalc.expression = 'i1.*(i2>.5)';
    jobs{4}.spm.util.imcalc.options.dmtx = 0;
    jobs{4}.spm.util.imcalc.options.mask = 0;
    jobs{4}.spm.util.imcalc.options.interp = 1;
    jobs{4}.spm.util.imcalc.options.dtype = 4;
elseif mriT1.exists==1
end

spm_jobman('run',jobs);
clear jobs;

%% STATS

%% Stats ISAS
disp('Running ISAS ...')
denominator.hdr = spm_vol(denominator.fullfile);
mswDiff.hdr = spm_vol(fullfile(temp_dir,['mswDiffVolume' '.nii']));
mswDiff.vol = spm_read_vols(mswDiff.hdr);
%denominator = spm_read_vols(spm_vol(fullfile(controls_dir,'controls-diffvolumes-
masked','denominator.nii'))); % this is not the right one
%denominator = spm_read_vols(spm_vol(fullfile(controls_dir,'controls-diffvolumes-
masked','isas_denominator.nii')));
denominator.vol = spm_read_vols(denominator.hdr);
RawISAS.vol = mswDiff.vol./denominator.vol;
RawISAS.hdr = mswDiff.hdr;
RawISAS.hdr.fname = fullfile(temp_dir,'SPMSPECT_raw_results.nii');

%
diff./(squeeze((sqrt(pi)/2)*sum(abs(alldiff_vol))/size(alldiff_vol,1))/sqrt(size(alldiff
_vol,1))
RawISAS.hdr.dt=[16 0];
RawISAS.vol(isnan(RawISAS.vol))=0;
spm_write_vol(RawISAS.hdr,RawISAS.vol);

%% set threshold % seems OK

RawISAS.stdev = RawISAS.vol(:);
RawISAS.stdev(RawISAS.stdev == 0) = NaN;
RawISAS.vol = RawISAS.vol./nanstd(RawISAS.stdev(:));
% isasHyper.msk = (RawISAS.vol>1.5);
% isasHypo.msk = (-RawISAS.vol>1.5);
RawISAS.hdr.fname = fullfile(temp_dir,'SPMSPECT_SDcorr.nii');
spm_write_vol(RawISAS.hdr,RawISAS.vol);

RawISAS100.vol = RawISAS.vol.*100;
% isasHyper.msk = (RawISAS.vol>1.5);
% isasHypo.msk = (-RawISAS.vol>1.5);
RawISAS100.hdr= RawISAS.hdr;
RawISAS100.hdr.fname = fullfile(temp_dir,'SPMSPECT_SD100.nii');
spm_write_vol(RawISAS100.hdr,RawISAS100.vol);

RawISASneg100.vol = RawISAS.vol.*-100;
% isasHyper.msk = (RawISAS.vol>1.5);
% isasHypo.msk = (-RawISAS.vol>1.5);
RawISASneg100.hdr= RawISAS.hdr;

```

```

RawISASneg100.hdr.fname = fullfile(temp_dir,'SPMSPECT_SD100_neg.nii');
spm_write_vol(RawISASneg100.hdr,RawISASneg100.vol);

%% AND now in MRI SPACE

siscom.rawhdr = spm_vol(fullfile(temp_dir,'DiffVolume.nii'));
siscom.rawvol = spm_read_vols(siscom.rawhdr);
siscom.std = std(siscom.rawvol(siscom.rawvol~=0));
siscom.hdr = siscom.rawhdr;

siscom.hyper = (siscom.rawvol/siscom.std).*(siscom.rawvol>(2*siscom.std));
siscom.hdr.fname = fullfile(temp_dir,'siscom_hyper_2dot0.nii');
spm_write_vol(siscom.hdr,siscom.hyper);

siscom.hypo = (-siscom.rawvol/siscom.std).*(siscom.rawvol<(-2*siscom.std));
siscom.hdr.fname = fullfile(temp_dir,'siscom_hypo_2dot0.nii');
spm_write_vol(siscom.hdr,siscom.hypo);

siscom.hyper = (siscom.rawvol/siscom.std).*(siscom.rawvol>(1.5*siscom.std));
siscom.hdr.fname = fullfile(temp_dir,'siscom_hyper_1dot5.nii');
spm_write_vol(siscom.hdr,siscom.hyper);

siscom.hypo = (-siscom.rawvol/siscom.std).*(siscom.rawvol<(-1.5*siscom.std));
siscom.hdr.fname = fullfile(temp_dir,'siscom_hypo_1dot5.nii');
spm_write_vol(siscom.hdr,siscom.hypo);

%% Backnormalize 2
% from template space to meanspect (ictal) cmean_sn.mat
% from ictal spect space to MRI

if mriT1.exists==0
    backnorm{1}.spm.util.defs.comp{1}.inv.comp{1}.sn2def.matname =
    {fullfile(temp_dir,'meanspect_sn.mat')};
elseif mriT1.exists==2 || mriT1.exists==1
    backnorm{1}.spm.util.defs.comp{1}.inv.comp{1}.sn2def.matname =
    {fullfile(temp_dir,[mriT1.name '_sn.mat'])};
end
backnorm{1}.spm.util.defs.comp{1}.inv.comp{1}.sn2def.vox = [NaN NaN NaN];
backnorm{1}.spm.util.defs.comp{1}.inv.comp{1}.sn2def.bb = [NaN NaN NaN
NaN NaN NaN];

if mriT1.exists==0
    backnorm{1}.spm.util.defs.comp{1}.inv.space = {fullfile(temp_dir,'meanspect.nii')};
elseif mriT1.exists==2 || mriT1.exists==1
    backnorm{1}.spm.util.defs.comp{1}.inv.space = {fullfile(temp_dir,[mriT1.name
mriT1.ext])};
end
backnorm{1}.spm.util.defs.out{1}.pull.fnames = {
    fullfile(temp_dir,'SPMSPECT_SDcorr.nii')
    fullfile(temp_dir,'SPMSPECT_SD100.nii')
    fullfile(temp_dir,'SPMSPECT_SD100_neg.nii')
    fullfile(temp_dir,['msw' ictal.name '.nii'])
    fullfile(temp_dir,['msw' interictal.name '.nii'])
    fullfile(temp_dir,['w' mriT1.name '.nii'])
    fullfile(spm('Dir'),'apriori','brainmask.nii');
};
backnorm{1}.spm.util.defs.out{1}.pull.savedir.saveusr = {temp_dir};
backnorm{1}.spm.util.defs.out{1}.pull.interp = 4;
backnorm{1}.spm.util.defs.out{1}.pull.mask = 1;
backnorm{1}.spm.util.defs.out{1}.pull.fwhm = [0 0 0];
backnorm{1}.spm.util.defs.out{1}.pull.prefix = '_Pts_';

```

```

spm_jobman('run',backnorm);
clear backnorm

%% DELETE temp files

if DELETE_Temp_Files == 1
%   delete([temp_dir filesep 'c*.nii'])
%   delete([temp_dir filesep 'sw*.nii'])
%   delete([temp_dir filesep 'w*.nii'])
%   delete([temp_dir filesep 'wc*.nii'])
%   delete([temp_dir filesep 'wm*.nii'])
%   delete([temp_dir filesep 'ms*.nii'])
%   delete([temp_dir filesep '*mean*'])
%   delete([temp_dir filesep 'nsiscom_*.nii'])
%   delete([temp_dir filesep 'Statiscom_*.nii'])
%   delete([temp_dir filesep 'ISAS_*.nii'])
%   delete([temp_dir filesep '*r' ictal.name '.nii'])
%   delete([temp_dir filesep '*r' interictal.name '.nii'])
%   delete([temp_dir filesep 'wDiffVolume.nii'])
%   delete([temp_dir filesep 'rp*.txt'])
else
end

% close all
clear ALL
disp('===== DONE! =====')
end

```