

200935074A

厚生労働科学研究費補助金

こころの健康科学研究事業

MRIの補助に基づくFDG-PETによる局在関連性てんかん
(部分てんかん)の術前焦点検索精度向上に関する研究

平成21年度 総括研究報告書

研究代表者 高屋 成利

平成22(2010)年 5月

目 次

I. 総括研究報告 MRIの補助に基づくFDG-PETによる局在関連性でんかん (部分でんかん) の術前焦点検索精度向上に関する研究	1
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	10
III. 研究成果の刊行物・別刷	14

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
（総括）研究報告書

MRIの補助に基づくFDG-PETによる局在関連性てんかん
（部分てんかん）の術前焦点検索精度向上に関する研究

研究代表者 高屋 成利 京都大学放射性同位元素総合センター

研究要旨

現在の日本では、てんかん外科治療を受ける患者数は先進諸外国に比べて著明に少ない。毎年少なくとも2000人がてんかん外科治療を必要とすると推定されているにもかかわらず、実際に手術を受けることができていないのは年間500人前後である。これは、英国や韓国の半分程度である。近年の神経画像をはじめとする診断技術の飛躍的進歩と手術手技の改良により、てんかんに対する手術治療の成果が国際的に確固たるものとなるにつれて、日本でも徐々にてんかん外科の重要性が認識されるようになってきた。このような時期に、低侵襲で、既に難治性てんかん焦点検索に対して日本国内で保険適応になっているFDG-PETの検査精度を向上させることは、難治性てんかん患者が手術を受ける機会を増加させることにつながり、患者個々人の健康回復に資するばかりではなく、将来の日本の就労人口の確保にとっても有用である。

今年度は、補助的にMRIを利用することでFDG-PETによるてんかん原性領域の検出感度および特異度を高めることを目的に以下の4つの研究を行った。1. 脳の局所的萎縮がもたらす部分容積効果によるブドウ糖代謝低下について評価。2. てんかん活動の伝搬による投射神経線維の状態評価。3. 難治性てんかんにおける投射神経線維の整合性変化に関する研究。4. 扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかんの形態学および機能的特徴を明らかにする研究。

その結果、1. および2. については、解剖MRI画像を用いたFDG-PETの部分容積効果補正や、拡散強調画像による遠隔領域のブドウ糖代謝低下部位とてんかん原性領域との神経線維連絡の評価はてんかん原性領域検出感度および特異度を上昇させる可能性があるとの結論を得た。

3. については、 てんかん原性病変の存在は、投射神経線維の整合性を低下させることを支持する結果を得ることができた。これら 1, 2, 3 については、今後も被験者数を増やして更に解析を進める必要がある。4. については、扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかんでは、大脳皮質体積の増加は扁桃体に限られており、脳萎縮は認められないことが示された。また、ブドウ糖代謝低下は、側頭葉内側部の前方に局限していた。このような特徴から、MRI と FDG-PET を組み合わせることで、てんかん原性領域の検出力を高めることができることが分かった。

研究分担者氏名

所属研究機関名

及び所属研究機関における職名

松本理器

京都大学医学研究科臨床神経学
助教

石津浩一

京都大学医学研究科人間健康科学
系専攻近未来システム・技術創造部門
准教授

三國 信啓

京都大学医学研究科脳神経外科学
准教授

福山秀直

京都大学医学研究科付属高次脳機
能総合研究センター
教授

A. 研究目的

てんかん外科手術による良好な発作コントロールを実現するためには、術前検査によるてんかん原性領域の正確な同定が不可欠である。FDG-PET は、このような難治性てんかんの焦点検索のための術前検査として 2002 年から保険適応となっている。FDG-PET は診療報酬点数 7,500 点の高価な検査であり、その有用性を高めることは医療資源の有効利用につながる。

FDG-PET は、MRI に比べて異常部位検出の客観的判断およびその解剖学的位置の同定が難しい。また、てんかん原性領域の検出感度は 70-90%程度と高い反面、特異度が低く、擬陽性が多いのが難点である。そこで、FDG-PET による異常検出部位を客観的かつ詳細に描出するとともに、MRI を補助的に用いることで、感度を保ったまま、特異度を高めることを今回の研究の目的とする。

まず、異常部位検出の客観的判断をするために、空間的標準化により、健

健康被験者群と統計学的比較をすることで、恣意性を排除する。これを達成するためには、年齢を患者とマッチさせた健康被験者データベースが必要になる。そのため、各年代のデータを蓄積する。その上で、MRIの補助下でFDG-PETによるてんかん原性領域の検出感度および特異度を高めることを目的に、下記の4つの研究を進めている。

1. 脳の局所的萎縮がもたらす部分容積効果によるブドウ糖代謝低下について評価

近年紹介された部分容積補正の方法 (Matsuda et al., J Nucl Med 2003) を用いて、てんかん原性領域検出の特異度を上昇させることができるかについて検討する。まず、異常部位検出の客観的判断をするために、空間的標準化により、健康被験者群と統計学的比較をすることで、恣意性を排除する。これを達成するためには、年齢を患者とマッチさせた健康被験者データベースが必要になる。そのため、各年代のデータを蓄積する。また、これらの健康被験者データを利用して、独自の標準脳テンプレートを作成することで、空間的標準化の精度を上昇させる。

2. てんかん活動の伝搬に伴う投射神経線維の状態変化の評価

MRI 拡散強調画像を用いた神経線維連絡の描出の有無や拡散テンソルパラメータと術後の発作コントロールを比較することで、遠隔領域のブドウ糖代謝がてんかん活動の伝播による二次性機能低下なのか、独立したてん

かん原性領域なのかについて術前に判断できるかについて検討する。

3. 難治性てんかんにおける投射神経線維の整合性変化に関する研究

てんかん原性の有無が脳白質に与える影響が明らかになれば、MRI 拡散強調画像を用いたてんかん原性病変の検出の補助に用いることができる。

4. 扁桃腫大を伴う側頭葉てんかんの形態学および機能的特徴を明らかにする研究

扁桃腫大を伴う側頭葉てんかんの形態学および機能的特徴を MRI および FDG-PET を用いて明らかにすることで、近年新たに提唱されている本疾患の検出感度を高める。

B. 研究方法

1. 脳の局所的萎縮がもたらす部分容積効果によるブドウ糖代謝低下について評価

2. てんかん活動の伝搬に伴う投射神経線維の状態変化の評価

20 歳代から 60 歳代までの正常被験者 13 名および術前患者 11 名の FDG-PET および解剖 MRI (MPRAGE: magnetization prepared rapid acquisition gradient echo) の撮像を行った。そのうち 8 名の健康被験者に関しては、拡散強調 MRI を施行した。これらの健康被験者のデータを解剖学的標準化した後に平均画像を作成して、独自の標準脳テンプレートを作成した。

部分容積効果補正については、各被験者のMPRAGE画像をsegmentationして灰白質部分を抽出した後に、FDG-PETの解像度に合致するように点像分布関数を掛け合わせて平滑化した。FDG-PETの画像をこの平滑化された灰白質画像で除することで単位体積あたりのブドウ糖代謝を計算した。このように部分容積効果補正を行った患者データと年齢をマッチさせた正常被験者群データに空間的標準化を行った後に、ジャックナイフ検定法による統計学的解析を加えて、術前患者のブドウ糖代謝低下部位を描出した。

拡散強調画像の解析については、FSLのprobabilistic tractographyを用いて、一次てんかん焦点と想定される領域と遠隔のブドウ糖代謝低下領域をつなぐ神経線維連絡を描出した。

3. 難治性てんかんにおける投射神経線維の整合性変化に関する研究

片側の海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかんに対して側頭葉下アプローチによる選択的扁桃体海馬切除術を施行された患者8名に対して、術前後に拡散強調MRI画像(b値 700 sec/mm²、12方向双極傾斜磁場)を撮像した。データ解析には、FSL4.14を用いた。左内側側頭葉患者の画像は水平方向に反転することで、全ての患者のてんかん原性領域を右側にして統計解析を行った。ボクセルごとの統計解析は、FSLに導入されているTBSS(Tract-Based Spatial Statistics)を用いた。

4. 扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかんの形態学および機能的特徴を明らかにする研究

扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかんとして診断された9名の患者(23歳-63歳、男:女=7:2)に対して、MRI(MPRAGE:magnetization prepared rapid acquisition gradient echo)およびFDG-PETを施行した。SPM5を用いてvoxel-based morphometry(VBM)を行って、年齢および性別をマッチさせた30名の健康被験者と、灰白質および白質の体積を比較した。FDG-PETについては、同じくSPM5を用いて、年齢および性別をマッチさせた16名の健康被験者および、9名の海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん患者と比較した。

(倫理面への配慮)

本研究計画は、被験者の文書によるインフォームドコンセントを得たうえで、被験者の人権及び利益の尊重に留意して研究を行うものとする。

(1) 説明および同意の方法

対象者には、研究内容、本研究への協力の同意および人権保護、プライバシー保護について文書および口頭により説明する。MRIとFDG-PETは、ともに日常診療で利用された安全性が確立された検査である旨説明する。また、FDG-PET検査での放射能被ばくは、健康診断で行われる胃透視の検査と同程度であるが、この程度の放射線被ばく1回のみでは、健康に対する実質的な影響はない旨説明する。本研究への参加については、患者本人と家族またはその代諾者の自由意志によ

る「同意書」を得る。

(2) 参加の任意性および離脱の自由について

本研究への参加は自由意思で決めることができること、不参加であっても不利益のないこと、いつでも参加の取り消しができること、日常の診断および治療に何ら相違のないこと、および本研究の結果が公表されることなどを説明する。

C. 研究結果

1. 脳の局所的萎縮がもたらす部分容積効果によるブドウ糖代謝低下について評価

2. てんかん活動の伝搬に伴う投射神経線維の状態変化の評価

これまでに収集した正常被験者データとそれらを使って作成した独自の標準脳テンプレートを用いた患者個人の FDG-PET 画像の統計学的解析を、部分容積補正をすることによって精度を向上させる方法についての検討を現在行っている。例えば、38 歳女性の薬剤抵抗性難治性てんかん患者の例では、非発作時脳波で右側頭葉からスパイクが検出されており、右側頭葉てんかんが強く疑われるが、側頭葉外側と内側のどちらの（もしくは両方の）切除を想定して手術に臨むかを術前に判断することが、開頭方法の選択や患者の予後説明のために重要であった。部分容積効果前（図 A）には側頭葉のブドウ糖代謝低下はほとんど検出されなかったが、部分容積後には（図 B）、内側部を含めて右側頭葉のブドウ糖代謝が検出されていた。

拡散強調画像を用いた神経線維連絡に関する評価については、24 歳男性の薬剤抵抗性難治性内側側頭葉てんかんの患者では、てんかん原性病変が存在すると考えられる右内側側頭部と、側頭葉外に存在するブドウ糖代謝低下部位の間に神経線維連絡が存在することが確認された。

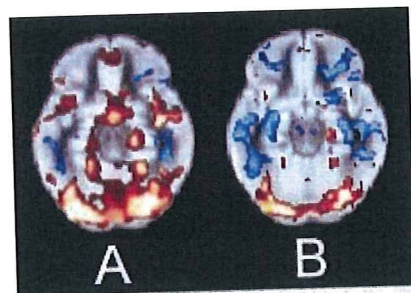


図 A, B :

38 歳女性の術前 FDG-PET の解析結果
(年齢をマッチした正常被験者 6 名との比較)

A: 部分容積効果補正前

B: 部分容積効果補正後

青色—淡青色 :

有意なブドウ糖代謝低下部位

赤色—黄色 :

有意なブドウ糖代謝増加部位

3. 難治性てんかんにおける投射神経線維の整合性変化に関する研究

術前に比べて術後に FA 値が上昇したのは、切除側鉤状束、両側下縦束および上縦束であった。一方で術後に FA 値低下が脳幹や錐体路などの中心脳領域に認められた。切除側で FA 値が上昇した領域では、全て神経線維方

向と並行方向の拡散が上昇しており、切除反対側で FA 値が上昇した領域では、神経線維連絡と垂直方向の拡散が低下している傾向があった。

4. 扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかんの形態学および機能的特徴を明らかにする研究

VBM では、扁桃体腫大をともなう側頭葉てんかん患者では、健康被験者と比べ扁桃体にのみ体積増加が認められた。体積低下領域は認められなかった。FDG-PET の解析では、扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかん患者では、内側側頭部の前方にブドウ糖代謝低下が限局しており、海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん患者に比べて、海馬のブドウ糖代謝は保たれていた。

D. 考察

1. 脳の局所的萎縮がもたらす部分容積効果によるブドウ糖代謝低下について評価

2. てんかん活動の伝搬に伴う投射神経線維の状態変化の評価

解剖 MRI 画像を用いた FDG-PET の部分容積効果補正は、てんかん原性病変の描出感度を向上する可能性がある。今後、手術時に記録する皮質脳波もしくは深部電極の結果や、手術による切除範囲と術後の発作コントロールとの関係を検討して、部分容積効果補正によって得られた結果を検証する必要がある。

拡散強調画像の解析結果は、遠隔領域のブドウ糖代謝低下がてんかん原性領域からのてんかん性活動の伝搬

によって生ずるとする私たちの仮説を支持している。今後は、このような神経線維連絡の整合性の変化がてんかん原性領域の検出感度や特異度を高めるための指標の一つにならないかについて検討する必要がある。

3. 難治性てんかんにおける投射神経線維の整合性変化に関する研究

鉤状束や上縦束における白質の整合性の改善は、私たちが先行研究で報告した術後に側頭極や背外側前頭前野のブドウ糖代謝の改善と矛盾しない。これらの結果は、てんかん原性領域の選択的切除により脳内のてんかん活動が減弱することで、大脳白質の神経連絡経路で遠隔領域の大脳皮質機能が改善することを示唆している。また、切除側における FA 値上昇が神経線維連絡と並行方向の拡散上昇と関連していたことは、sprouting や神経連絡の再構築によるものかもしれない。切除反対側における FA 値上昇が神経線維連絡と垂直方向の拡散上昇と関連していたことは、血管原性浮腫の改善によるものかもしれない。脳深部領域における FA 値の減少は手術手技による影響が 1 年以上残存していることを示唆しているのかもしれない。

4. 扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかんの形態学および機能的特徴を明らかにする研究

海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん患者の大脳の形態学的変化については、これまで数多くの報告があり、共通した所見としては、内側側頭部の

体積増加である。一方、扁桃体腫大をともなう内側側頭葉てんかんにおいては、同部位の体積低下は認められない。このことから、両者は異なる疾患概念に属するものと考えられる。MRIで異常所見の認められない側頭葉てんかんであっても、FDG-PETによるブドウ糖代謝低下は、てんかん原性病変の検出に対して感度が高いことが報告されている。このことから、扁桃体腫大をともなう内側側頭葉てんかんにおいては、腫大のある扁桃体にてんかん原性が存在する可能性が高いと考えられる。

E. 結論

1. 脳の局所的萎縮がもたらす部分容積効果によるブドウ糖代謝低下について評価

2. てんかん活動の伝搬に伴う投射神経線維の状態変化の評価

解剖MRI画像を用いたFDG-PETの部分容積効果補正や、拡散強調画像による遠隔領域のブドウ糖代謝低下部位とてんかん原性領域との神経線維連絡の評価はてんかん原性領域検出感度および特異度を上昇させる可能性がある。

3. 難治性てんかんにおける投射神経線維の整合性変化に関する研究

てんかん原性病変の存在は、投射神経線維の整合性を低下させることが示唆される。今後、被験者数を増やして更に解析を進める必要がある。

4. 扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかん

の形態学的および機能的特徴を明らかにする研究

扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかんでは、大脳皮質体積の増加は扁桃体に限られており、脳萎縮は認められない。また、ブドウ糖代謝低下は、側頭葉内側部の前方に局限している。このような特徴から、MRIとFDG-PETを組み合わせることで、てんかん原性領域の検出力を高めることができる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Asada T, Takaya S, Takayama Y, Yamauchi H, Hashikawa K, Fukuyama H. Reversible alcohol-related dementia: a five-year follow-up study using FDG-PET and neuropsychological tests. Intern Med 2010; 49: 283-287

Aso K, Hanakawa T, Aso T, Fukuyama H. Cerebro-cerebellar interactions underlying temporal information processing. J Cogn Neurosci. 2010 Jan 4. [Epub ahead of print]

Aso T, Urayama S, Poupon C, Sawamoto N, Fukuyama H, Le Bihan D. An intrinsic diffusion response function for analyzing diffusion functional MRI time series. Neuroimage 2009;47: 1487-95.

Iseki K, Hanakawa T, Hashikawa K, Tomimoto H, Nankaku M, Yamauchi H, Hallett M, Fukuyama H. Gait disturbance associated with white matter changes: a gait analysis and blood flow study. *Neuroimage*. 2010;49:1659-66.

Iseki K, Ikeda A, Kihara T, Kawamoto Y, Mezaki T, Hanakawa T, Hashikawa K, Fukuyama H, Shibasaki H. Impairment of the cortical GABAergic inhibitory system in catatonic stupor: a case report with neuroimaging. *Epileptic Disord*. 2009;11:126-31.

Kawada R, Yoshizumi M, Hirao K, Fujiwara H, Miyata J, Shimizu M, Namiki C, Sawamoto N, Fukuyama H, Hayashi T, Murai T. Brain volume and dysexecutive behavior in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33:1255-60.

Miyata J, Yamada M, Namiki C, Hirao K, Saze T, Fujiwara H, Shimizu M, Kawada R, Fukuyama H, Sawamoto N, Hayashi T, Murai T. Reduced white matter integrity as a neural correlate of social cognition deficits in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2010;119:232-239.

Nishi H, Sawamoto N, Namiki C, Yoshida H, Dinh HD, Ishizu K, Hashikawa K, Fukuyama H. Correlation between cognitive deficits

and glucose hypometabolism in mild cognitive impairment. *J Neuroimaging*. 2010;20:29-36.

Takaya S, Ikeda A, Mitsueda M, Matsumoto R, Namiki C, Mikuni N, Fukuyama H. Temporal lobe Epilepsy with amygdalar enlargement: a morphologic and functional study. *J Neurol* 2009; 256 (suppl.2): s75.

Takaya S, Mikuni N, Matsumoto R, Mitsueda T, Imamura H, Uramaya S, Sawamoto N, Ikeda A, Fukuyama H. White matter changes after the selective removal of an epileptogenic lesion in the human brain *Epilepsia* 2009;50 (suppl.11): 74

Takaya S, Mikuni N, Mitsueda T, Satow T, Taki J, Kinoshita M, Miyamoto S, Hashimoto N, Ikeda A, Fukuyama H. Improved cerebral function in mesial temporal lobe epilepsy after subtemporal amygdalohippocampectomy. *Brain* 2009; 132: 185-94.

Ueda K, Fujiwara H, Miyata J, Hirao K, Saze T, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Sawamoto N, Fukuyama H, Murai T. Investigating association of brain volumes with intracranial capacity in schizophrenia. *Neuroimage*. 2010;49: 2503-8.

2. 学会発表

Takaya S, Mikuni N, Mitsueda T, Matsumoto R, Imamura H, S Uramaya S,

Sawamoto N, Ikeda A, Fukuyama H.
White matter changes after the
selective removal of an epileptogenic
lesion in the human brain. 63rd Annual
Meeting of the American Epilepsy
Society, Boston, December 4, 2009

Takaya S, Ikeda A, Mitsueda T,
Matsumoto R, Namiki C, Mikuni N,
Fukuyama H. Temporal lobe Epilepsy
with amygdalar enlargement: a
morphologic and functional study. 19th
Meeting of the European Neurological
Society, Milan, June 22, 2009

高屋成利、三國信啓、松本理器、今村
久司、浦山慎一、澤本伸克、池田昭夫、
福山秀直. てんかん原性病変の選択
的切除がヒトの脳白質に及ぼす影
響.
第 32 回日本神経科学大会、名古屋、
2009 年 9 月 18 日

3. 翻訳

高屋成利、福山秀直
ハリソン内科学第 3 版, メディカル・
サイエンス・インターナショナル
Part16: 362 章: 神経疾患の神経画像診
断, p2584-2593 ,2009
eチャプター: e30章神経画像アトラス,
e223-258

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他
特記事項なし。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版
Asada T, Takaya S, Takayama Y, Yamauchi H, Hashikawa K, Fukuyama H.	Reversible alcohol-related dementia: a five-year follow-up study using FDG-PET and neuropsychological tests.	Intern Med	49	283-287	2010
Aso K, Hanakawa T, Aso T, Fukuyama H.	Cerebro-cerebellar interactions underlying temporal information processing.	J Cogn Neurosci [Epub ahead of print]			2010 in press
Aso T, Urayama S, Poupon C, Sawamoto N, Fukuyama H, Le Bihan D	An intrinsic diffusion response function for analyzing diffusion functional MRI time series.	Neuroimage	47	1487-95	2009
Iseki K, Hanakawa T, Hashikawa K, Tomimoto H, Nankaku M, Yamauchi H, Hallett M, Fukuyama H	Gait disturbance associated with white matter changes: a gait analysis and blood flow study	Neuroimage	49	1659-66	2010
Iseki K, Ikeda A, Kihara T, Kawamoto Y, Mezaki T, Hanakawa T, Hashikawa K, Fukuyama H, Shibasaki H	Impairment of the cortical GABAergic inhibitory system in catatonic stupor: a case report with neuroimaging	Epileptic Disord	11	126-31	2009

Kawada R, Yoshizumi M, Hirao K, Fujiwara H, Miyata J, Shimizu M, Namiki C, Sawamoto N, Fukuyama H, Hayashi T, Murai T	Brain volume and dysexecutive behavior in schizophrenia	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry	33	1255-60	2009
Miyata J, Yamada M, Namiki C, Hirao K, Saze T, Fujiwara H, Shimizu M, Kawada R, Fukuyama H, Sawamoto N, Hayashi T, Murai T	Reduced white matter integrity as a neural correlate of social cognition deficits in schizophrenia	Schizophr Res	119	232-239	2010
Nishi H, Sawamoto N, Namiki C, Yoshida H, Dinh HD, Ishizu K, Hashikawa K, Fukuyama H	Correlation between cognitive deficits and glucose hypometabolism in mild cognitive impairment	J Neuroimaging	20	29-36	2010

<u>Takaya S,</u> <u>Mikuni N,</u> Mitsueda T, Satow T, Taki J, Kinoshita M, Miyamoto S, Hashimoto N, Ikeda A, <u>Fukuyama H.</u>	Improved cerebral function in mesial temporal lobe epilepsy after subtemporal amygdalohippocampectomy	Brain	132	185 -94	2009
<u>Takaya S,</u> Ikeda A, Mitsueda M, Matsumoto R, Namiki C, <u>Mikuni N,</u> <u>Fukuyama H</u>	Temporal lobe Epilepsy with amygdalar enlargement: a morphologic and functional study	J Neurol	256 (suppl.2)	s75	2009
Takaya S, Mikuni N, Matsumoto R, Imamura H, Uramaya S, Sawamoto N, Ikeda A, <u>Fukuyama H</u>	White matter changes after the selective removal of an epileptogenic lesion in the human brain	Epilepsia	50 (suppl.11)	74	2009
Ueda K, Fujiwara H, Miyata J, Hirao K, Saze T, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Sawamoto N, <u>Fukuyama H,</u> Murai T	Investigating association of brain volumes with intracranial capacity in schizophrenia	Neuroimage	49	2503 -8	2010

書籍（翻訳）

著者氏名	論文タイトル名	書籍名	出版社名	出版年	ページ
高屋成利、 福山秀直	Part16: 362章：神経疾患 の神経画像診断	ハリソン 内科学第3版	メディカル・サイエン ス・インターナショナル	2009	p2584 -2593

Improved cerebral function in mesial temporal lobe epilepsy after subtemporal amygdalohippocampectomy

Shigetoshi Takaya,^{1,2} Nobuhiro Mikuni,³ Takahiro Mitsueda,⁴ Takeshi Satow,^{2,3,5} Junya Taki,^{2,3} Masako Kinoshita,^{4,6} Susumu Miyamoto,^{3,7} Nobuo Hashimoto,^{3,7} Akio Ikeda⁴ and Hidenao Fukuyama²

- 1 Radioisotope Research Center, Kyoto University, Kyoto, Japan
- 2 Human Brain Research Center, Kyoto University, Kyoto, Japan
- 3 Department of Neurosurgery, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan
- 4 Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan
- 5 Shiga Medical Center, Shiga, Utano National Hospital, Kyoto, Japan
- 6 National Hospital Organization, Utano National Hospital, Kyoto, Japan
- 7 National Cardiovascular Center, Osaka, Japan

Correspondence to: Dr Shigetoshi Takaya,
Radioisotope Research Center, Kyoto University, Yoshidakonoe-cho,
Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan
E-mail: shig.t@kuhp.kyoto-u.ac.jp

The functional changes that occur throughout the human brain after the selective removal of an epileptogenic lesion remain unclear. Subtemporal selective amygdalohippocampectomy (SAH) has been advocated as a minimally invasive surgical procedure for patients with medically intractable mesial temporal lobe epilepsy (MTLE). We evaluated the effects of subtemporal SAH on cerebral glucose metabolism and memory function in 15 patients with medically intractable MTLE with hippocampal sclerosis using [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose PET (FDG-PET) and the Wechsler Memory Scale-Revised. The patients were evaluated before and 1–5 years (mean 2.6 years) after surgery. In patients with MTLE of the language-dominant hemisphere, the basal temporal language area was preserved by this surgical approach. Voxel-wise comparison of FDG-PET images was conducted using SPM5 to identify the brain regions showing postoperative changes in glucose metabolism (height threshold, $P=0.01$ corrected for multiple comparisons; extent threshold, 100 voxels). During spatial normalization of the postoperative FDG-PET images, we used cost-function masking to minimize any inappropriate image distortion as a result of the abnormal signal within the surgically resected region. Postoperative glucose metabolism increased in extratemporal areas ipsilateral to the affected side, such as the dorsolateral prefrontal cortex, and the dorsomedial and ventromedial frontal cortices. Glucose metabolism also increased in the bilateral inferior parietal lobules and in the remaining temporal lobe regions remote from the resected mesial temporal region, such as the superior temporal gyrus and the temporal pole. By contrast, postoperative glucose metabolism decreased only in the mesial temporal area adjacent to the resected region. Postoperative verbal memory, delayed recall and attention/concentration scores were significantly better than preoperative scores regardless of the resected side. This study suggests that the selective removal of the epileptogenic region in MTLE using a subtemporal approach improved cerebral glucose metabolism in the areas receiving projections from the affected mesial temporal lobe. Cognitive improvement might result from a combination of good seizure control and minimizing the regions of the brain with postoperative functional impairment.

Keywords: FDG-PET; memory; postoperative change; selective amygdalohippocampectomy; temporal lobe epilepsy

Abbreviations: AED = antiepileptic drug; FDG = [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose; IQ = intelligence quotient; MTLE = mesial temporal lobe epilepsy; SAH = selective amygdalohippocampectomy

Introduction

Mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) with hippocampal sclerosis is the most common localization-related epilepsy in adults. MTLE is characterized by epileptic activity arising from the mesial temporal region where there are neuropathological changes. MTLE is also associated with broad temporal lobe functional abnormalities, shown by an alteration of cerebral glucose metabolism and neuropsychological deficits such as memory dysfunction. Moreover, neuroimaging studies using [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose (FDG), [¹¹C]-flumazenil PET or magnetic resonance spectroscopy have shown that functional abnormalities extend beyond the temporal lobe (Arnold *et al.*, 1996; Hammers *et al.*, 2002; Mueller *et al.*, 2004).

For patients with medically intractable MTLE, surgery is one of the more favourable options in order to achieve good seizure control (Wiebe *et al.*, 2001). Anterior temporal lobectomy, where the anterior one-third of the temporal lobe is resected, has been a standard surgical procedure because the anterior part of the temporal lobe was considered to be a functionally 'silent area' (Gibbs *et al.*, 1948; Falconer *et al.*, 1955). However, recent FDG-PET and neuropsychological studies have described a postoperative decrease in cerebral glucose metabolism and associated cognitive impairments following anterior temporal lobectomy (Lee *et al.*, 2002; Joo *et al.*, 2005b; Tellez-Zenteno *et al.*, 2007). Decreased glucose metabolism inside and outside the remnant temporal lobe is assumed to be the result of deafferentation following the massive resection of anterior temporal structures (Joo *et al.*, 2005b).

Selective amygdalohippocampectomy (SAH) has been advocated as a less-invasive surgical procedure in order to preserve postoperative cerebral functions. Trans-sylvian SAH, however, resulted in postoperative verbal memory decline in patients with MTLE of the language-dominant hemisphere (Gleissner *et al.*, 2002; Gleissner *et al.*, 2004; Morino *et al.*, 2006; Helmstaedter *et al.*, 2008). One hypothesis is that the procedure disconnects the long-tract fibres that pass through the white matter of the temporal stem, such as the uncinate fasciculus or the cholinergic projection fibres from the nucleus basalis of Meynert (Selden *et al.*, 1998; Ikeda *et al.*, 2005; Helmstaedter *et al.*, 2008).

It is thought that subtemporal SAH could offer an alternative procedure that prevents damage to the lateral temporal neocortex and temporal stem white matter (Hori *et al.*, 1993; Park *et al.*, 1996). Recent studies indicate that subtemporal SAH results in the preservation or improvement of postoperative cognitive function in patients with intractable MTLE (Hori *et al.*, 2003; Mikuni *et al.*, 2006; Hori *et al.*, 2007). A preliminary study suggested that subtemporal SAH preserving the basal temporal language area achieved good seizure control and improved verbal memory in patients with MTLE in the language-dominant hemisphere (Mikuni *et al.*, 2006). Although such neuropsychological studies

suggest that cerebral function improves after subtemporal SAH, the neural substrate for this remains unclear.

The purpose of the current study was to evaluate the effects on cerebral glucose metabolism and memory function of subtemporal SAH that preserved the basal temporal language area in patients with medically intractable MTLE. Elucidating the functional changes in the human brain after the selective removal of an epileptogenic lesion is of both clinical and neuroscientific interest.

Patients and Methods

Patients

All patients over the age of 16 years who underwent subtemporal SAH for intractable MTLE with hippocampal sclerosis between 2002 and 2006 at Kyoto University Hospital were considered potential candidates for the study. Among them, 15 patients met the inclusion criteria for this study (8 left MTLE patients and 7 right MTLE patients). All patients underwent preoperative and postoperative neuropsychological testing. All but two patients (Patients 6 and 14) consented to undergo postoperative FDG-PET. The interval between surgery and postoperative assessment was 1–5 years (mean 2.6 years). The results of the neuropsychological tests 1 year after surgery in five patients with dominant-side MTLE have been reported elsewhere (Mikuni *et al.*, 2006).

The inclusion criteria were as follows: (i) medical history and seizure semiology consistent with MTLE, such as epigastric, autonomic or psychic auras, followed by motor arrest, progressive clouding of consciousness, oro-alimentary or manual automatisms and autonomic phenomena; (ii) a unilateral epileptic focus in the anterior temporal regions confirmed by prolonged video-electroencephalography (EEG) monitoring and (iii) unilateral hippocampal sclerosis detected by conventional 1.5T MRI and glucose hypometabolism determined by FDG-PET in the affected side of the temporal lobe in accordance with the EEG findings. The exclusion criteria were as follows: (i) focal neurological abnormalities on physical examination or psychiatric diseases; (ii) significant past medical history suggesting causes of temporal lobe epilepsy other than MTLE with hippocampal sclerosis (that is, encephalitis or severe head trauma); (iii) MRI abnormalities including significant brain atrophy outside the mesial temporal lobe; (iv) epileptic paroxysms in the extratemporal area on EEGs and (v) a full-scale intelligence quotient (IQ) <65.

The preoperative full-scale IQ was significantly lower in patients with dominant-side MTLE than in those with non-dominant-side MTLE. There were no statistical differences between the two groups with respect to the male/female ratio, level of education (number of years), duration of the disease, age at surgery, postoperative interval or number of seizure-free patients within each group. At postoperative evaluation, the numbers or dosages of antiepileptic drugs (AEDs) remained unchanged from the preoperative state in seven patients, decreased in six patients (based on >2 years freedom from seizures) and increased in two patients because of poor seizure control.

Table 1 Patients' data

Patient No.	Age (years) at surgery, Sex	Age (years) of onset	Language-dominant side	Resected side	Pathological findings	Postoperative interval (years)	Seizure outcome (Engel's class)	AEDs (mg) preoperation	AEDs (mg) postoperation
Dominant side resection									
1	25, F	7	L	L	HS	4.0	I	C (900), V (800), P (325)	C (850), V (700), P (325)
2	22, F	8	L	L	HS	1.2	I	C (800), P (212.5), N (1), M (2.5), A (500)	Unchanged
3	39, F	8	L	L	HS	3.9	III	C (900), V (800), M (10), Z (150)	C (900), V (800), M (10), P (100), G (200), A (500)
4	30, M	21	L	L	HS	5.0	I	C (800), M (20)	C (200), M (20)
5	25, M	9	L	L	HS	1.3	I	C (700), P (250)	Unchanged
6	24, F	4	L	L	HS	1.0	I	C (600), A (625)	Unchanged
7	28, F	4	L	L	HS	2.8	III	C (800), P (300), D (6)	C (1000), P (350), D (6)
Nondominant side resection									
8	31, F	11	L	R	HS	3.4	I	V (600), N (2), M (5)	V (200), N (1.5), M (2.5)
9	25, F	15	L	R	HS	4.6	I	C (900)	C (500)
10	38, M	20	L	R	HS, FCD	4.1	I	C (900), V (400), P (250), M (2.5)	C (600), P (225), M (2.5)
11	19, F	10	L	R	HS	1.3	I	P (200), V (800)	Unchanged
12	16, M	11	L	R	HS	2.4	I	C (1000), P (200), M (2.5)	C (800), P (200), M (2.5)
13	55, F	14	L	R	HS	1.0	I	P (250), Z (300)	Unchanged
14	23, M	11	L	R	HS, FCD	2.4	I	P (200), B (90), M (15)	Unchanged
15	20, F	6	R	L	HS	1.0	I	C (400), P (200)	Unchanged

HS=hippocampal sclerosis, FCD=forcal cortical dysplasia. AEDs=antiepileptic drugs, C=carbamazepine, V=valproate, P=phenytoin, B=phenobarbital, Z=zonisamide, N=clonazepam, M=clobazam, G=gabapentin, D=diazepam, A=acetazolamide. The doses of AEDs are indicated in parentheses.

Table 2 Demographic and clinical data

	Side of resection		
	Dominant side (n=7)	Non-dominant side (n=8)	
Males/females	2/5	3/5	$P=0.57$, NS ^b
Education (year)	13.9 (1.5)	13.4 (1.9)	$P=0.60$, NS ^c
Preoperative IQ	77.9 (8.9)	99.1 (9.8)	$P<0.005$ ^c
Duration of the disease (year)	18.9 (7.1)	16.1 (11.2)	$P=0.56$, NS ^c
Age at surgery (year)	27.6 (5.7)	28.4 (12.9)	$P=0.88$, NS ^c
Postoperative interval (year)	2.7 (1.6)	2.5 (1.4)	$P=0.79$, NS ^c
Seizure free patients ^a	5 (71%)	8 (100%)	$P=0.20$, NS ^b

The cells contain the number of patients (for gender and postoperative seizure status) or group means (with standard deviation in parentheses).

^a Engel outcome class I

^b Fisher's exact test

^c *t*-test, NS=not significant.

This study was approved by the Ethics Committee of the Kyoto University Graduate School of Medicine, and written informed consent was obtained from all patients (Tables 1 and 2).

Surgical procedures and outcome

The language-dominant hemisphere was determined pre-surgically by the Wada test. In one patient, the right hemisphere was language-dominant; as she was to undergo surgery on the left hemisphere, she

was classified into the non-dominant MTLE group. In patients with dominant-side MTLE, the basal temporal language area was defined using long-term subdural electrodes (Usui *et al.*, 2003). All patients underwent SAH by a combined subtemporal, transventricular, transchoroidal fissure approach. When the temporal horn was opened from the basal surface of the temporal lobe, the basal temporal language area was preserved and a transsulcal approach was used as much as possible to avoid damage to the surrounding cortices. The details of the surgical procedure are provided elsewhere (Miyamoto *et al.*, 2004; Mikuni *et al.*, 2006). Intraoperative electrocorticograms were performed and additional corticotomies were conducted in the small, potentially epileptogenic areas adjacent to the hippocampus. In all patients, hippocampal sclerosis was confirmed by pathological examination.

At the postoperative evaluation, 13 of the 15 patients were seizure-free following subtemporal SAH. The overall seizure-free ratio (Engel class I) was 87% (95% confidence interval 62–96%). This is comparable with the seizure-free rates achieved using other surgical procedures for patients with MTLE with MRI-defined hippocampal sclerosis; freedom from disabling seizures has been reported in 66–89% of patients 2–3 years after a non-subtemporal SAH or anterior temporal lobectomy (Wieser *et al.*, 2003; Paglioli *et al.*, 2004; Janszky *et al.*, 2005; Paglioli *et al.*, 2006).

Image data acquisition

Preoperative and postoperative FDG-PET scans were performed using a PET scanner (Advance, General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA). [¹⁸F]-FDG at 370 MBq (10 mCi) was injected intravenously

into patients who had been fasting for at least 4 h. Then, 40 min after the administration of the radiotracer, 35 slices of brain-emission images were acquired over a 20-min period. The patients were studied in an awake, resting state, with their eyes closed and their ears unplugged in a dimly lit environment. Although EEG was not performed during the FDG-PET study, ictal studies were unlikely, because no abnormal behaviours were observed, and patients did not report any subjective manifestations of seizures during the examination. Emission images were reconstructed into a 128×128 matrix image with a pixel size of $1.95 \times 1.95 \text{ mm}^2$ and a slice thickness of 4.25 mm. All reconstructed images were corrected for attenuation using ^{68}Ge – ^{68}Ga transmission scans performed before the actual scan.

To increase the accuracy of the spatial normalization in the postoperative FDG-PET images when performing voxel-wise analysis using mask images for the surgically resected region, three-dimensional anatomical MRI images were obtained on the same day as the postoperative FDG-PET scanning. The scans were performed using a 3 T MRI scanner (Trio, Siemens, Erlangen, Germany) with the following sequence: magnetization-prepared rapid-acquisition gradient-echo sequence, repetition time (TR)/echo time (TE) = 2000/4.38; matrix size, 240×256 ; field of view, 24 cm; slice thickness, 1.0 mm.

FDG-PET data analyses

In order to increase the statistical power of the group analyses, the FDG-PET images from the patients with right MTL were flipped horizontally so that the epileptogenic zone was lateralized to the left side in all of the images. The voxel-wise analysis of the FDG-PET images was performed using SPM5 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, UCL, London, UK).

The preoperative FDG-PET images were spatially normalized to fit to the standard FDG-PET template using affine and nonlinear warping. In the presence of a focal brain lesion, automated methods for spatial normalization are liable to cause inappropriate image distortion due to the abnormal signal within the lesion, particularly during nonlinear transformation; furthermore, cost-function masking provides better and more reliable matching to the standard template (Brett *et al.*, 2001). Thus, we used cost-function masking with a mask image for the surgically resected lesion when normalizing the postoperative FDG-PET images. The procedure was as follows. The surgically resected region was defined in the anatomical postoperative MRI of

each individual using MRICron (<http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricron/>), as shown in Fig. 1B. This mask image was modified with a value of 0 within the resected region and a value of 1 elsewhere (Fig. 1C). The mask image was smoothed and expanded using a Gaussian filter of a full-width at a half maximum (FWHM) of 8 mm with a 0.1% threshold border. This resulted in the expansion of 9.6 mm of the masked area (Fig. 1D). Then, the anatomical MRI was co-registered onto the postoperative FDG-PET image of each individual using the mutual information algorithm implemented in SPM5, and the transformation matrix was adjusted to the expanded mask image of the same subject. The result was used for the cost-function masking during the spatial normalization of the postoperative FDG-PET image of each individual. Note that this process does not imply that the areas under the mask remained untransformed, but rather that a continuation of the solution for the unmasked portion of the image was applied to the masked regions.

The spatially normalized images were smoothed with an isotropic Gaussian kernel with 16 mm FWHM to increase the signal-to-noise ratio and to account for normal inter-individual variation in macro-anatomy. To remove the effects of global activity, each voxel count was normalized to the total count of the whole brain using proportional scaling (Van Bogaert *et al.*, 2000).

A paired *t*-test was used for the voxel-wise group comparison of the FDG-PET images before and after surgery. We investigated brain regions showing increases and decreases in glucose metabolism after surgery, at a height threshold of $P=0.01$ corrected for multiple comparisons using the false discovery rate (FDR) algorithm and an extent threshold of 100 voxels (Genovese *et al.*, 2002). Regional glucose hypometabolism adjacent to the surgically resected region—due to deafferentation or the partial volume effect—could reduce the global count in the postoperative FDG-PET images. This might result in the overestimation of increases and the underestimation of decreases in postoperative regional glucose metabolism. To minimize this effect, we first confirmed the region of the brain showing a postoperative decrease in glucose metabolism, which was located in a restricted area adjacent to the resected region (Fig. 2). This area was expanded as described above and used as an explicit mask in the group-comparison analysis. Again, each voxel count was normalized to the total count by masking this area, and the second analysis was conducted to find the brain regions that showed either an increase or a decrease in glucose metabolism.

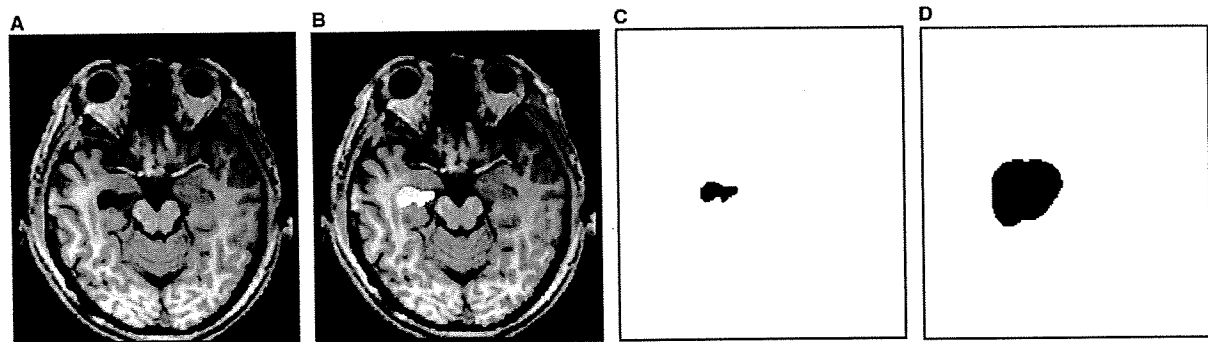


Fig. 1 Process of constructing the cost-function masking images for the spatial normalization of the postoperative FDG-PET images in a representative case. (A) A postoperative anatomical MRI of each individual was obtained. (B) The surgically resected region was defined manually. (C) The mask image was made with the value of 0 within the resected region and 1 elsewhere. (D) The mask image was expanded using a Gaussian filter of 8 mm FWHM with a 0.1% threshold border and then was coregistered onto the postoperative FDG-PET image of each individual.

For visualization, the significant clusters were projected onto a surface-rendered anatomical template provided by SPM5. The spatial coordinates of the local maxima from the *t*-statistics were used to identify the corresponding brain areas according to the atlas of Talairach and Tournoux (Talairach and Tournoux, 1988). The non-linear transformation of the Montreal Neurological Institute (MNI) coordinates to the Talairach coordinates was performed using appropriate converter software (mni2tal.m; <http://www.mrc-cbu.cam.ac.uk/Imaging/Common/mnispac.shtm>).

Neuropsychological tests

Preoperative general intelligence was assessed using the Japanese version of the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R). Preoperative and postoperative memory function was evaluated using the Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R). Postoperative WMS-R testing and the FDG-PET scanning were conducted within a 1-week interval. The memory scores were evaluated in each of four domains: verbal memory, visual memory, delayed recall and attention/concentration.

Statistical analyses

A two-sample *t*-test and Fisher's exact test were used for the statistical analyses of the clinical features. To evaluate the effect of surgery on memory function at the group level, we evaluated the changes in the WMS-R memory scores using a repeated-measures analysis of variance (ANOVA), with time (before or after surgery) as the within-subject variable, and group (MTLE in the dominant or non-dominant hemisphere) as the between-group variable. To assess the change in memory function at the individual level, we counted the number of patients showing an increase or a decrease of 1 SD or more of the preoperative scores on each memory variable in WMS-R. We used SPSS 16.0J for Windows for these statistical analyses.

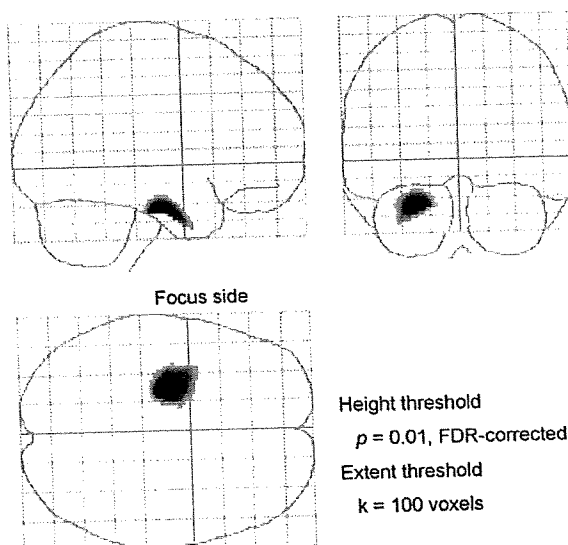


Fig. 2 Three-dimensional orthogonal projection of the areas showing a significant decrease in glucose metabolism after subtemporal SAH. The analysis was conducted without an explicit mask at a height threshold of $P=0.01$, FDR-corrected, and an extent threshold of 100 voxels. Focus side: side of the epileptogenic focus.

Results

FDG-PET

The postoperative glucose metabolism decreased only in the mesial temporal lobe ipsilateral to the resection, in regions such as the parahippocampal gyrus and the area immediately adjacent to the resected hippocampus (Fig. 2 and Table 3). When we reanalysed the data using this region as an explicit mask, no additional areas were detected that showed decreased glucose metabolism. The group comparison using the explicit mask revealed that postoperative glucose metabolism increased in the middle and inferior frontal gyri [Brodmann area (BA) 9, 46, 44 and 45], the dorsomedial and ventromedial frontal gyri (BA 8, 10, 9, 6 and 11), the posterior part of the superior temporal gyrus (BA 22/42) and the temporal pole (BA 38) ipsilateral to the resection, and bilaterally in the inferior parietal lobules (BA 7/40) (Fig. 3 and Table 4). Even in the analysis conducted without the explicit mask, no increase in glucose metabolism was detected adjacent to the surgically resected region.

Neuropsychological tests

In both the dominant and non-dominant MTLE groups, there was a trend towards postoperative improvement in all domains of memory function. For verbal memory, delayed recall and attention/concentration, the repeated-measures ANOVA demonstrated significant effects of time of testing ($P<0.005$ for verbal memory and delayed recall; $P<0.05$ for attention/concentration), but did not show a time \times group interaction ($P=0.94$ for verbal memory; $P=0.94$ for overall delayed recall; $P=0.77$ for attention/concentration). For visual memory, there was no significant effect of time of testing ($P=0.09$) and no time \times group interaction ($P=0.98$) (Fig. 4). At the individual level analyses, postoperative improvement was more frequent in the dominant side MTLE group for delayed recall and in the non-dominant side MTLE group for attention/concentration, although it did not reach significance (Table 5).

Discussion

This study had three main findings related to the change in human cerebral function after the selective removal of the epileptogenic region in the mesial temporal lobe using a subtemporal

Table 3 Brain regions showing significant decrease in glucose metabolism after subtemporal amygdalohippocampectomy. $P<0.01$, FDR-corrected; without an explicit mask

Brain region	Side	Coordinate of the peak			T-value
		x	y	z	
Hippocampus	I	-24	-15	-19	14.07
Parahippocampal gyrus	I	-30	-7	-23	12.10

I = ipsilateral side to the focus.