

**Mehrwert der iktalen Hirnperfusions-SPECT nach sicherer
Lateralisation der Anfallsursprungszone in der interiktalen SPECT**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)

an der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Kian Baradaran-Salimi

aus

Fairfax, Virginia

2025

Betreuerin: PD Dr. Ivayla Apostolova

Gutachtende:

Gutachterin: PD Dr. Ivayla Apostolova

Gutachter: Prof. Dr. Jens Fiehler

Mitglieder der Prüfungskommission:

Vorsitz der Prüfungskommission: Prof. Dr. Jens Fiehler

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Susanne Klutmann

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Franz Lennard Ricklefs

Datum der mündlichen Prüfung: 18.08.2026

Inhaltsverzeichnis

1. DARSTELLUNG DER PUBLIKATION.....	4
HINTERGRUND	4
ZIEL DER STUDIE	5
MATERIALIEN UND METHODEN	5
PATIENTEN.....	5
VORVERARBEITUNG DER BILDDATEN	6
VISUELLE AUSWERTUNG	8
STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	9
ERGEBNISSE	10
ÜBEREINSTIMMUNG BEI DER LATERALISATION ZWISCHEN DEN BEFUNDERN	10
UNTERSCHIEDE DES LATERALISATIONS-3-WERTES ZWISCHEN DEN SETTINGS.....	10
„NUR INTERIKTAL“ IM VERGLEICH ZUM „VOLLSTÄNDIG“ SETTING.....	10
„NUR IKTAL“ IM VERGLEICH ZUM „VOLLSTÄNDIG“ SETTING	11
DISKUSSION.....	11
VORLIEGENDE STUDIE.....	11
ALTERNATIVEN UND AKTUELLE FORSCHUNGSANSÄTZE	12
FAZIT.....	13
ABBILDUNGEN.....	14
2. ARTIKEL IN GEDRUCKTER ORIGINALVERSION	21
3. ZUSAMMENFASSUNG	37
DEUTSCH.....	37
ENGLISH.....	37
4. LITERATURVERZEICHNIS	38
5. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	41
6. ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	42
7. ERKLÄRUNG DES EIGENANTEILS	43
8. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	44
9. DANKSAGUNG	45

1. Darstellung der Publikation

Hintergrund

Epilepsie ist eine Störung des Gehirns, die durch eine Prädisposition für unprovokierte epileptische Anfälle gekennzeichnet ist (Fisher et al. 2005, Holtkamp et al. 2023). Sie gehört zu den häufigsten Erkrankungen des Gehirns. Nach Angaben der World Health Organization (WHO) sind weltweit über 50 Millionen Menschen betroffen. Die Altersverteilung ist bimodal mit Gipfeln im Kleinkindalter und jenseits von 60 Jahren (WHO 2019).

Das Ziel einer Epilepsitherapie ist in der Regel die Anfallsfreiheit. Die medikamentöse Behandlung stellt die gängigste Therapie dar. Bei bis zu zwei Dritteln der Epilepsiepatienten führt sie zur Anfallsfreiheit. Das verbleibende Drittel der Epilepsiepatienten leidet trotz angemessener medikamentöser Therapie weiterhin unter Anfällen. In diesen Fällen spricht man von einer pharmakoresistenten Epilepsie (Thijs et al. 2019).

Bei Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie kann Epilepsiechirurgie eine therapeutische Option sein. Voraussetzung für den erfolgreichen Einsatz epilepsiechirurgischer Maßnahmen ist die sichere Identifikation der epileptogenen Zone(n) im Gehirn.

Als zuverlässiger Indikator für die epileptogene Zone gilt die „Anfallsursprungszone“ (seizure onset zone, SOZ) (West et al. 2015), in der die epileptische Aktivität beim Anfall zuerst nachweisbar ist. Zur sicheren Identifizierung der SOZ wird in der Regel eine umfassende präoperative Diagnostik eingesetzt, einschließlich Schädeloberflächen-Elektroenzephalografie (EEG) und Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels. Wenn die MRT unauffällig ist oder bei diskordanten Befunden von MRT und EEG werden weiterführende Untersuchungen empfohlen, beispielsweise die Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) zur Messung der zerebralen Perfusion (Holtkamp et al. 2023)

Die vorliegende Arbeit befasste sich mit der Identifikation der SOZ mittels iktaler und/oder interiktaler Hirnperfusions-SPECT nach intravenöser Injektion der Radiopharmaka ^{99m}Tc -Ethylcysteinat-Dimer (^{99m}Tc -ECD) (Léveillé et al. 1989, Vallabhajosula et al. 1989, Walovitch et al. 1989) und ^{99m}Tc -Hexamethylpropylenaminoxim (^{99m}Tc -HMPAO) (Neirinckx et al. 1987, Sharp et al. 1986). Beide Radiopharmaka sind lipophil und können somit die Blut-Hirn-Schranke bei einer einzigen Kapillarpassage im Gehirn überwinden. Dabei reichern sie sich im Hirngewebe proportional zur regionalen Perfusion an. Danach bleibt die Verteilung des Radiopharmakons im Gehirn über mehrere Stunden weitgehend unverändert, sodass 3-dimensionale Bilder der Verteilung des Radiopharmakons im Gehirn mit einer SPECT-Kamera aufgenommen werden können (Vengadesan et al. 2025).

Zur Durchführung einer ictalen Hirnperfusions-SPECT erfolgt die Injektion des Radiopharmakons so früh wie möglich nach dem Anfallsbeginn, auf jeden Fall innerhalb der ersten 60 Sekunden (Kapucu et al. 2009, Traub-Weidinger et al. 2024). Hierfür ist EEG-Monitoring und entsprechend geschultes Personal erforderlich (Smith et al. 1999). Die ictale Hirnperfusions-SPECT ist aufwändig, da der Zeitpunkt des nächsten (unprovozierten) Anfalls nicht vorhergesagt werden kann. Die interiktale Hirnperfusions-SPECT ist deutlich weniger aufwändig, da hierfür die Injektion des Radiopharmakons jederzeit (ausreichend lange nach dem letzten Anfall) erfolgen kann (de Laat et al. 2022, Traub-Weidinger et al. 2024).

Es liegt daher nahe, die präoperative SPECT-Diagnostik mit einer interiktalen Untersuchung zu beginnen und – sollte diese einen SOZ-Kandidaten mit hoher Sicherheit identifizieren – auf die ictale SPECT zu verzichten. Dieses Vorgehen setzt voraus, dass die Rate von Fehllokalisationen der epileptogenen Zone durch sichere SOZ-Kandidaten in der interiktalen Hirnperfusions-SPECT vernachlässigbar ist. Trotz zahlreicher Publikationen zur Wertigkeit der ictalen und/oder interiktalen Hirnperfusions-SPECT in der prächirurgischen Epilepsie-Diagnostik (Devous et al. 1998, la Fougère et al. 2009, Theodore 2017, Ponisio et al. 2021, Vengadesan et al. 2025) ist die Rate von Fehllokalisationen der epileptogenen Zone durch *sichere* SOZ-Kandidaten in der interiktalen Hirnperfusions-SPECT bisher nicht ausreichend untersucht.

Ziel der Studie

Primäres Ziel dieser Studie war daher die Schätzung der Rate sicherer SOZ-Kandidaten in der interiktalen Hirnperfusions-SPECT sowie der Rate falscher Lateralisation (auf die falsche Hemisphäre) durch diese.

Das sekundäre Ziel der Studie war die Schätzung der Rate sicherer SOZ Kandidaten in der ictalen Hirnperfusions-SPECT sowie der Rate falscher Lateralisation durch diese.

Als Referenzstandard für die Lateralisation der SOZ wurde die Zusammenschau von ictaler und interiktaler SPECT mit Unterstützung durch Subtraktionsanalyse verwendet (Subtraction of ictal and interictal SPECT co-registered to MRI, SISCOM) (Chen und Guo 2016).

Materialien und Methoden

Patienten

Die Datenbank der Abteilung für Nuklearmedizin des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) wurde nach Patienten durchsucht, welche sich im Rahmen der präoperativen Epilepsiediagnostik einer ictalen und interiktalen Hirnperfusions-SPECT unterzogen hatten.

Die folgenden Einschlusskriterien wurden angewandt

- derselbe Tracer, entweder ^{99m}Tc -HMPAO oder ^{99m}Tc -ECD, wurde für beide SPECT-Untersuchungen verwendet
- dieselbe Doppelkopfkamera wurde für beide SPECT-Untersuchungen verwendet
- sowohl die SPECT-Bilder als auch strukturelle MRT-Bilder waren digital verfügbar für eine konsistente retrospektive Bildverarbeitung
- eine Video-EEG-Aufzeichnung während der iktalen Injektion stand für die retrospektive Analyse zur Verfügung und zeigte eindeutig einen Anfall
- die Latenzzeit der iktalen Tracer-Injektion nach dem elektrischen Anfallsbeginn war ≤ 60 s
- bei der interiktalen Tracer-Injektion war der Patient seit mindestens 24 Stunden anfallsfrei
- der zeitliche Abstand zwischen beiden SPECT Untersuchungen betrug ≥ 48 h (um eine Kontamination durch Restaktivität zu vermeiden)
- der zeitliche Abstand zwischen beiden SPECT-Untersuchungen lag bei ≤ 7 Tagen.

Ausgeschlossen wurde lediglich Untersuchungen, die durch ausgeprägte Bildartefakte oder technische Probleme während der Aufnahme nur deutlich eingeschränkt beurteilbar waren. Damit sollte gewährleistet werden, dass die Stichprobe repräsentativ für das klinische Patientenkollektiv in der präoperativen Epilepsiediagnostik an unserem Standort ist.

Die Aufnahmekriterien führten zum Einschluss von insgesamt 177 Patienten. Bei 36 Patienten wurde ^{99m}Tc -ECD, bei 141 Patienten (stabilisiertes) ^{99m}Tc -HMPAO als Radiopharmakon verwendet. Das mediane Zeitintervall zwischen iktaler und interiktaler SPECT betrug zwei Tage (Interquartilsabstand 2-4 Tage). Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten (98,8 %) wurde zuerst eine iktale SPECT durchgeführt.

Vorverarbeitung der Bilddaten

Zunächst erfolgte mithilfe der Software SPM 12 (Statistical Parametric Mapping, Version 12) die Koregistrierung der iktalen und interiktalen SPECT Daten miteinander und anschließend mit der MRT des Patienten. Danach wurden die SPECT-Bilddaten mit Hilfe derselben Software auf den anatomischen Raum des Montreal Neurological Institute (MNI) normalisiert (affin). Hierfür wurde die interiktale SPECT als Referenzbild verwendet. Abhängig vom verwendeten Tracer wurde ein ^{99m}Tc -HMPAO-Template oder ein ^{99m}Tc -ECD-Template im MNI-Raum als anatomische Referenz für die räumliche Normalisierung verwendet (Jaber et al. 2021).

Zur Vorbereitung voxelbasierter statistischer Tests auf iktale Hyperperfusion und interiktale Hypoperfusion wurden die räumlich normalisierten SPECT-Bilder durch Faltung mit einem

isotropen dreidimensionalen Gaußschen Filter mit einer Halbwertsbreite von 15 mm geglättet und anschließend auf die individuelle mittlere Traceraufnahme in einer im MNI-Raum vordefinierten Standard-Hirnparenchymmaske skaliert. Die resultierenden Bilder wurden in z-Wert Karten umgewandelt, basierend auf dem voxelweisen Mittelwert und der voxelweisen Standardabweichung der räumlich normalisierten, geglätteten und skalierten Traceraufnahme in einer individuell altersangepassten Normaldatenbank für ^{99m}Tc -HMPAO bzw. ^{99m}Tc -ECD, abhängig vom verwendeten Tracer (Taherpour et al. 2022, Traub-Weidinger et al. 2024).

Die SPECT-Bilder in den Normaldatenbanken waren mit denselben Kameras und unter Verwendung derselben Akquisitions- und Rekonstruktionsprotokolle akquiriert worden wie die SPECT-Bilder, die in die aktuelle Analyse einbezogen wurden. Zur Identifikation signifikanter iktaler Hyperperfusion bzw. signifikanter interiktaler Hypoperfusion wurde ein konservativer Schwellenwert von $z \geq 3,0$ herangezogen (Lee et al. 2000).

Die SISCOM-Analyse wurde wie folgt durchgeführt (Apostolova et al. 2008):

1. Zur Berechnung der relativen Differenz zwischen der iktalen und der interiktalen SPECT wurde das geglättete iktale Bild durch einen Skalierungsfaktor angepasst und das interiktale Bild subtrahiert. Anschließend wurde für jeden Voxel im Hirnparenchym der Unterschied zwischen den beiden Bildern in Relation zum geglätteten interiktalen Bild gesetzt. Die Berechnung der relativen Differenz wurde auf die Standard-Hirnparenchymmaske im MNI-Raum beschränkt.
2. Der Skalierungsfaktor wurde so gewählt, dass die Unterschiede zwischen den beiden Bildern innerhalb des Hirnparenchyms möglichst gering waren. Dazu wurde die Summe der quadrierten Abweichungen berechnet und minimiert.
3. Um die Werte vergleichbar zu machen, wurde das resultierende Bild durch Teilen durch die Standardabweichung aller Werte innerhalb des Hirnparenchyms in eine z-Wert Karte umgewandelt.
4. Um den Einfluss der iktalen Hyperperfusion und der interiktalen Hypoperfusion auf die Skalierung und z-Transformation zu begrenzen, wurde im nächsten Berechnungsschritt die Skalierungsmaske auf Voxel innerhalb der Parenchymmaske mit z-Werten von -2 bis +2 beschränkt.

Die Schritte 2. bis 4. wurden bis zu 30-mal wiederholt oder vorzeitig beendet, wenn das Volumen der Skalierungsmaske unter 300 ml fiel oder sich das Volumen um weniger als 10 ml veränderte. Die daraus resultierende Karte (z-relDiff Karte) wurde – mithilfe einer inversen affinen Transformation vom Patienten- zum MNI-Raum – in den individuellen Patientenraum transformiert. Durch trilineare Interpolation wurde die z-relDiff Karte auf das Matrixgitter im

Patientenraum übertragen und anschließend der MRT der Patienten überlagert. Ein Schwellenwert von $z \geq 2,0$ wurde verwendet, um signifikante Effekte im SISCOM-Bild zu identifizieren (De Coster et al. 2018, Traub-Weidinger et al. 2024).

Visuelle Auswertung

Die visuelle Auswertung der Bilder erfolgte durch drei unabhängige Befunder. Einer der Befunder verfügte über etwa 20 Jahre Erfahrung in der Auswertung von Hirnperfusions-SPECT bei der präoperativen Diagnostik von Epilepsiepatienten. Die beiden anderen Befunder hatten vor dieser Studie keine einschlägige Erfahrung. Um dem Rechnung zu tragen, wurden die Befunder gebeten, sich an detaillierte Empfehlungen zur visuellen Befundung zu halten. Darüber hinaus wurde ihnen eine Abbildung zur Verfügung gestellt, die den voxelweisen Mittelwert und den voxelweisen Variationskoeffizienten in den ^{99m}Tc -ECD- und ^{99m}Tc -HMPAO-Normaldatenbanken als Referenz für das normale Verteilungsmuster dieser Tracer im Gehirn darstellt (Abb. 1). Vor dem Befunden wurde jeder Befunder einer Trainingseinheit mit zufällig ausgewählten Fällen unterzogen. Die Ergebnisse dieser Trainingssitzung wurden unter den Befundern besprochen, um die Variabilität zwischen ihnen zu verringern.

Um eine standardisierte Befundung zu gewährleisten, wurden für jeden Patienten strukturierte PDF-Dokumente in jeweils drei verschiedenen Settings erstellt: „nur iktal“, „nur interiktal“ und „vollständig“. Die „nur iktal“ und die „nur interiktal“ Darstellung bestanden aus jeweils zwei Seiten. Auf der ersten Seite waren je nach Setting auf der linken Seite die iktale oder interiktale SPECT koregistriert zur MRT und auf der rechten Seite die MRT zusammen dargestellt. Auf der zweiten Seite waren auf der linken Seite die iktale oder interiktale SPECT im MNI Raum und auf der rechten Seite die statistischen Karten der iktalen Hyper- oder interiktalen Hypoperfusion zusammen dargestellt (Abb. 2, 3). Die „vollständige“ Darstellung bestand aus einem insgesamt achtseitigen PDF-Dokument das mit den beiden Seiten der „nur iktal“ Darstellung begann, gefolgt von den beiden Seiten der „nur interiktal“ Darstellung. Auf den nächsten beiden Seiten wurden die iktale und interiktale SPECT im MNI-Raum auf der einen Seite und die statistischen Karten der iktalen Hyper- und interiktalen Hypoperfusion auf der anderen Seite zusammen dargestellt (Abb. 4). Die letzten beiden Seiten zeigten jeweils auf der einen Seite die jeweilige MRT und auf der anderen Seite die vollständige (nicht schwellenwertreduzierte) z -relDiff-Karte und die konventionelle SISCOM-Karte, d. h. die z -relDiff-Schwellenwerte bei $z \geq 2,0$, überlagert mit der MRT (Abb. 5).

Somit ergaben sich für jeden Patienten 3 PDF-Dokumente und folglich eine Gesamtzahl von 531 Dokumenten (177 Patienten * 3 Settings). Diese Dokumente wurden anschließend von jedem der drei Befunder unabhängig beurteilt, wobei ihnen die Dokumente in einer völlig randomisierten Reihenfolge vorgelegt wurden. Außer für Geschlecht, Alter und Tracer waren die Befunder für alle

klinischen Informationen verblindet, insbesondere auch gegenüber der vermuteten Lokalisation der SOZ vor der SPECT.

Die Befunder wurden gebeten, die SOZ zunächst auf eine Hemisphäre zu lateralisieren: rechts, links oder kein Hinweis auf eine SOZ. Wenn eine Lateralisation vorgenommen wurde, bewerteten die Befunder anschließend ihre Sicherheit in Bezug auf diese Einschätzung anhand einer fünfstufigen Skala (1 = sehr geringe Sicherheit,..., 5 = sehr hohe Sicherheit) und lokalisierten dann die SOZ auf die Hirnappen in der ausgewählten Hemisphäre (temporal, frontal, parietal, okzipital). Die Option „kein Hinweis auf eine SOZ“ wurde auf Fälle mit normaler Tracer-Aufnahme beschränkt. In Fällen mit ≥ 2 SOZ-Kandidaten, die mit gleicher Wahrscheinlichkeit die epileptogene Zone repräsentierten, wurden die Befunder gebeten, einen SOZ-Kandidaten auszuwählen und gegebenenfalls ihre Unsicherheit durch einen niedrigen Wert auf der 5-Skala auszudrücken.

Statistische Auswertung

Relative Anteile wurden in Prozent angegeben, kontinuierliche Variablen durch Median und Interquartilsbereich charakterisiert.

Die Übereinstimmung zwischen den Befundern hinsichtlich der Lateralisation der SOZ wurde für jedes Setting separat mittels Fleiss' Kappa (κ) bewertet. Die statistische Signifikanz von paarweisen Unterschieden der κ -Werte zwischen den Settings wurde durch Überprüfung der Überlappung der entsprechenden 83,4 %-Konfidenzintervalle (KI) beurteilt (nicht überlappende 83,4 %-KI weisen auf statistische Signifikanz bei einer α -Fehlerwahrscheinlichkeit von 5 % hin) (Knol et al. 2011). Das 83,4 %-KI wurde berechnet als $\kappa \pm 1,385 \cdot \text{Standardfehler}$ (Zapf et al. 2016).

Um zu prüfen, ob es zwischen den Settings von den Befundern unabhängige Effekte auf die Lateralisation der SOZ gibt, wurden die Lateralisationsergebnisse und die Einschätzungen zur Sicherheit der Lateralisation der drei Befunder zu einem „Lateralisations-3-Wert“ zusammengeführt: „mit hoher Sicherheit lateralisiert“, „mit geringer Sicherheit lateralisiert“ und „nicht lateralisiert“. Ein Fall wurde als „mit hoher Sicherheit lateralisiert“ klassifiziert, wenn alle drei Befunder hinsichtlich der Lateralisation der SOZ (rechts oder links) übereinstimmten und die Sicherheit dieser Einschätzung mit mindestens 4 von 5 Punkten bewerteten. Ein Fall wurde als „mit geringer Sicherheit lateralisiert“ klassifiziert, wenn die drei Befunder bezüglich der Lateralisation der SOZ übereinstimmten (rechts oder links), aber mindestens ein Befunder eine Sicherheit von weniger als 4 Punkten angab. Alle übrigen Fälle wurden als „nicht lateralisiert“ klassifiziert, einschließlich solcher, in denen mindestens ein Befunder den Fall als „kein Hinweis auf eine SOZ“ einstufte oder Uneinigkeit über die Lateralisation zu einer Hemisphäre bestand. Der Einfluss des Settings auf den Anteil von Fällen mit den drei Kategorien („nicht lateralisiert“, „mit geringer Sicherheit lateralisiert“ und „mit hoher Sicherheit lateralisiert“) wurde mittels Varianzanalyse (VA)

mit Messwiederholung untersucht, wobei der Lateralisations-3-Wert die abhängige Variable und das Setting („nur iktal“, „nur interiktal“, „vollständig“) den Innersubjektfaktor darstellte. Post-hoc-Tests von paarweisen Unterschieden zwischen zwei Settings erfolgten mittels VA mit Messwiederholung beschränkt auf die beiden Settings. Unterschiede der Lateralisations-3-Werte auf Patientenebene zwischen den Settings wurden mithilfe von 3×3-Kreuztabellen analysiert.

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS (Version 29). Ein Effekt wurde bei zweiseitigem $p < 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

Ergebnisse

Übereinstimmung bei der Lateralisation zwischen den Befundern

Fleiss- κ der SOZ-Lateralisation (rechts, links, kein Hinweis auf eine SOZ) war im „nur interiktal“ Setting signifikant niedriger (0,517; 83,4%-KI 0,473-0,561) als im „nur iktal“ Setting (0,715; 0,661-0,769) und im „vollständig“ Setting (0,768; 0,718-0,818). Die Fleiss- κ Differenz zwischen „nur iktal“ und „vollständig“ war nicht signifikant (überlappendes 83,4%-KI).

Unterschiede des Lateralisations-3-Wertes zwischen den Settings

Der Anteil „mit hoher Sicherheit lateralisierte“ Fälle betrug 4,5/31,6/38,4 % im „nur interiktal“/„nur iktal“/„vollständig“ Setting, der Anteil „mit geringer Sicherheit lateralisierte“ Fälle 37,3/47,5/39,5 %, und der Anteil „nicht lateralisierte“ Fälle 58,2/20,9/22,0 % (Abb. 6A). Die Verteilung des Lateralisations-3-Wertes im „nur interiktal“ Setting war statistisch signifikant verschieden von der Verteilung in den beiden anderen Settings (beide $p < 0,001$). Der Unterschied der Verteilung des Lateralisations-3-Wertes zwischen dem „nur iktal“ und dem „vollständig“ Setting war nicht signifikant ($p = 0,337$).

Die Gesamtlateralisationsrate (unabhängig von der Befundungssicherheit) betrug 41,8/79,1/77,9 % im „nur interiktal“/„nur iktal“/„vollständig“ Setting.

Kreuztabellen für den Lateralisations-3-Wert für jedes Setting-Paar finden sich in Abbildung 6B-D.

„Nur interiktal“ im Vergleich zum „vollständig“ Setting

Alle acht Fälle, die im „nur interiktal“ Setting „mit hoher Sicherheit lateralisiert“ waren, waren später auch im „vollständig“ Setting lateralisiert, vier (50 %) davon „mit hoher Sicherheit“ und vier (50 %) mit „geringer Sicherheit“ (Abb. 6C). Sieben (87,5 %) dieser acht Fälle lateralisierten in beiden Settings in dieselbe Hemisphäre (Abb. 7A). Ein Fall (12,5 %) war im „nur interiktal“ Setting „mit hoher Sicherheit“ auf die rechte Hemisphäre und im „vollständig“ Setting „mit geringer Sicherheit“ auf die linke Hemisphäre lateralisiert.

Von den 66 Fällen, die im „nur interiktal“ Setting „mit geringer Sicherheit lateralisiert“ waren, waren 18 (27,3 %) im „vollständig“ Setting „nicht lateralisiert“. Die verbleibenden 48 (72,7 %) waren auch im „vollständig“ Setting lateralisiert, 21 (43,8 %) davon „mit geringer Sicherheit“ und 27 (56,3 %) „mit hoher Sicherheit“ (Abb. 6C). Unter diesen 48 Fällen stimmte die Lateralisation im „nur interiktal“ und im „vollständig“ Setting in 34 Fällen (70,8 %) überein, während sie in 14 Fällen (29,2 %) nicht übereinstimmte (Abb. 7B).

„Nur iktal“ im Vergleich zum „vollständig“ Setting

Von den 56 Fällen, die im „nur iktal“ Setting „mit hoher Sicherheit lateralisiert“ waren, waren 54 (96,4 %) auch in dem „vollständig“ Setting lateralisiert, 39 (69,6 %) „mit hoher Sicherheit“ und 15 (26,8 %) „mit geringer Sicherheit“ (Abb. 6D). Alle 54 Fälle (100 %) waren im „nur iktal“ und im „vollständig“ Setting auf dieselbe Hemisphäre lateralisiert (Abb. 7C).

Von den 84 Fällen, die im „nur iktal“ Setting „mit geringer Sicherheit lateralisiert“ waren, waren 25 (29,8 %) im „vollständig“ Setting „nicht lateralisiert“. Die übrigen 59 (70,2 %) Fälle waren auch im „vollständig“ Setting lateralisiert, 33 (55,9 %) davon „mit geringer Sicherheit“ und 26 (44,1 %) „mit hoher Sicherheit“ (Abb. 6D). Von diesen 59 Fällen stimmte die Lateralisation im „nur iktal“ und im „vollständig“ Setting in 55 Fällen (93,2 %) überein, während sie in vier Fällen (6,8 %) nicht übereinstimmte (Abb. 7D).

Diskussion

Vorliegende Studie

Das primäre Ziel dieser Studie war die Untersuchung des Zusatznutzens einer iktalen Hirnperfusions-SPECT bei sicherer Lateralisation der SOZ durch eine interiktale SPECT. Zu dem hohen logistischen Aufwand für eine iktale SPECT kommen zusätzliche Kosten und zusätzliche Strahlenexposition der Patienten durch die zweite SPECT-Untersuchung. Als Referenzstandard für die Lateralisation wurde die Zusammenschau von iktaler und interiktaler SPECT mit SISCOM-Analyse verwendet. Dies gilt allgemein als Goldstandard für diese Fragestellung. Die Studie fokussierte sich auf die Lateralisation der SOZ in eine der beiden Hirnhemisphären. Eine weitergehende Lokalisation nach Hirnlappen in der gewählten Hemisphäre wurde nicht untersucht, da bei der weit überwiegenden Mehrheit der eingeschlossenen Patienten Verdacht auf eine Temporallappenepilepsie bestand.

Das primäre Ergebnis der Studie war, dass der Anteil der „mit hoher Sicherheit lateralisierten“ Fälle bei der interiktalen SPECT sehr gering war (4,5 %) und dass einer dieser Fälle (12,5 %) in die falsche Hemisphäre lateralisiert wurde. Wir schließen daraus, dass eine interiktale SPECT alleine nicht zur Identifizierung der SOZ empfohlen werden kann. Dies ist in Übereinstimmung mit der Leitlinie der

European Association of Nuclear Medicine (EANM) zur Perfusions-SPECT des Gehirns, die feststellt, dass die interiktale SPECT ergänzende Informationen liefern kann, aber nicht als alleinige diagnostische Methode zur Identifizierung der SOZ eingesetzt werden sollte (Kapucu et al. 2009, Traub-Weidinger et al. 2024). Die vorliegende Studie ergänzt die EANM-Leitlinie insofern, als dass sie zeigt, dass die interiktale SPECT alleine auch dann nicht ausreichend ist, wenn sie einen „sicheren“ Kandidaten für die SOZ liefert.

Das sekundäre Ergebnis der Studie war, dass die ikrale SPECT in fast einem Drittel der Patienten (31,6%) die SOZ „mit hoher Sicherheit lateralisierte“ und zwar in allen Fällen in die korrekte Hemisphäre. Daraus schließen wir, dass es in der präoperativen Epilepsiediagnostik sinnvoll ist, mit einer ikralen SPECT zu beginnen und – bei Nachweis eines SOZ-Kandidaten mit hoher Sicherheit – auf die interiktale SPECT zu verzichten. Dadurch können bei etwa einem Drittel der Patienten Kosten und Strahlenbelastung durch eine zusätzliche (interiktale) SPECT vermieden werden.

Unter den mittels ikraler SPECT „mit geringer Sicherheit lateralisierten“ Fällen stimmten etwa ein Drittel nicht mit dem Referenzstandard überein: 30% waren im „vollständig“ Setting nicht lateralisiert, 5% der Fälle waren zur Gegenseite lateralisiert. Daraus schließen wir, dass es im Falle einer ikralen SPECT mit unsicherem SOZ-Kandidaten nicht empfehlenswert ist, auf die interiktale SPECT zu verzichten.

Alternativen und aktuelle Forschungsansätze

Eine alternative Modalität zur Identifikation der SOZ in unklaren Fällen ist die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit dem radioaktiv markierten Glukoseanalogon ^{18}F -Fluorodesoxyglukose (FDG) zur Darstellung des Glukosemetabolismus des Hirnparenchyms. Bei interiktaler Gabe der FDG kann sich die epileptogene Zone durch fokalen Hypometabolismus demarkieren. Die FDG-PET weist im Vergleich zur interiktalen SPECT eine deutlich höhere räumliche Auflösung auf und bietet nicht zuletzt dadurch eine deutlich höhere Sensitivität für die Identifikation der epileptogenen Zone (Traub-Weidinger et al. 2024). Auch die FDG-PET kann mit einer individuellen MRT-Aufnahme koregistriert werden, um eine bessere anatomische Zuordnung der Befunde zu ermöglichen (Traub-Weidinger et al. 2024, Vengadesan et al. 2025). Ist die Durchführung einer ikralen SPECT aufgrund besonderer Umstände nicht möglich, sollte der interiktalen FDG-PET der Vorzug gegenüber der interiktalen Perfusions-SPECT gegeben werden. Dies entspricht der klinischen Praxis in der Abteilung für Nuklearmedizin des UKE. Ikrale FDG-PET Untersuchungen sind aufgrund der langsamen *in vivo* Kinetik der FDG nicht regelhaft zu empfehlen.

Ein neuer Ansatz besteht darin, die interiktale FDG-PET mit der ikralen Hirnperfusions-SPECT zu kombinieren, einschließlich SISCOM-analoger Subtraktionsanalysen, die dann als PET interictal subtracted ictal SPECT coregistered with MRI (PISCOM) bezeichnet werden. In einer Proof-of-

Concept-Studie lieferte PISCOM ähnliche Ergebnisse in der Lokalisation der SOZ wie die SISCOM (Perissinotti et al. 2018).

Eine technische Weiterentwicklung stellen PET/MRT Hybrid-Systeme dar, welche die simultane Akquisition von PET- und MRT-Bildern in einer Sitzung ermöglichen (Shin et al. 2015). Durch die zeitgleiche Erfassung anatomischer und metabolisch-funktionaler Informationen kann ein sehr genaues Alignment erreicht und potenzielle Verzerrung durch nachträgliche Koregistrierung der Bilder verhindert werden (Kikuchi et al. 2020).

Fazit

Bei der Hirnperfusions-SPECT in der präoperativen Epilepsiediagnostik ist es nicht sinnvoll, mit einer interiktalen Untersuchung zu beginnen und im Falle eines sicheren Kandidaten für die Anfallsursprungszone auf eine iktales Untersuchung zu verzichten. Stattdessen ist es sinnvoll, mit der iktales Untersuchung zu beginnen und im Falle eines sicheren Befundes auf die interiktale Untersuchung zu verzichten. Dadurch können Kosten und Strahlenexposition der Patienten durch eine zweite SPECT vermieden werden.

Abbildungen

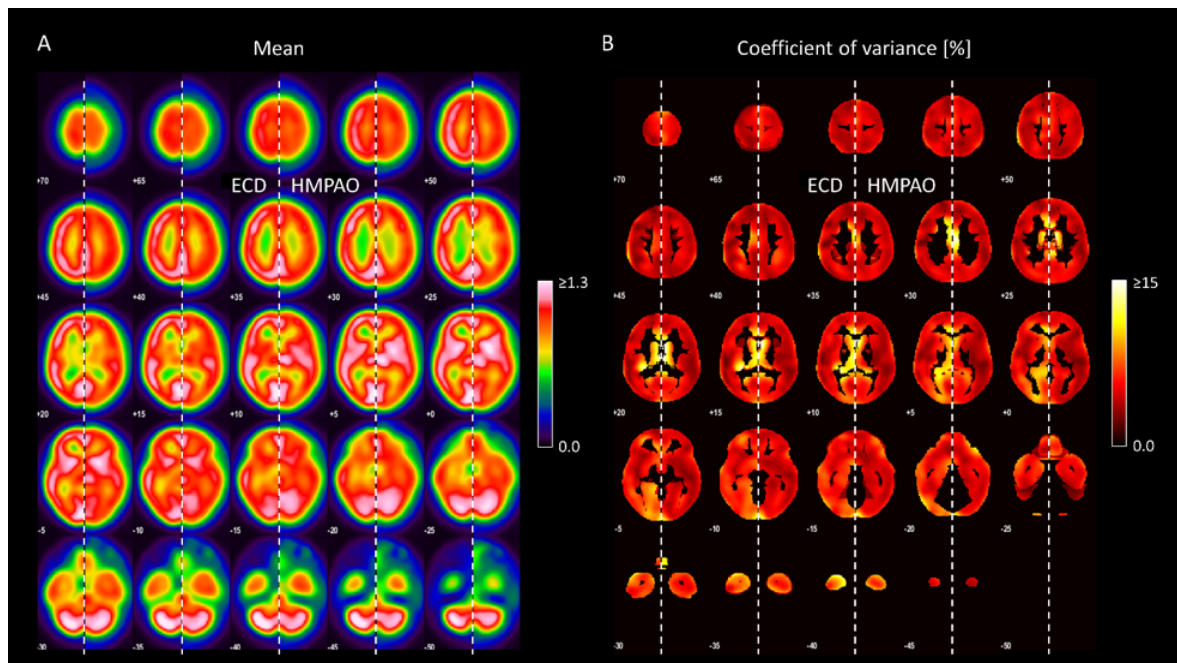


Abbildung 1 (Baradaran-Salimi et al. 2024) Voxelweiser Mittelwert und voxelweiser Variationskoeffizient in den ^{99m}Tc -ECD- und ^{99m}Tc -HMPAO-Normaldatenbanken im MNI Raum. Auf jeder Schicht stellt die Linke Seite ^{99m}Tc -ECD und die rechte Seite ^{99m}Tc -HMPAO dar.

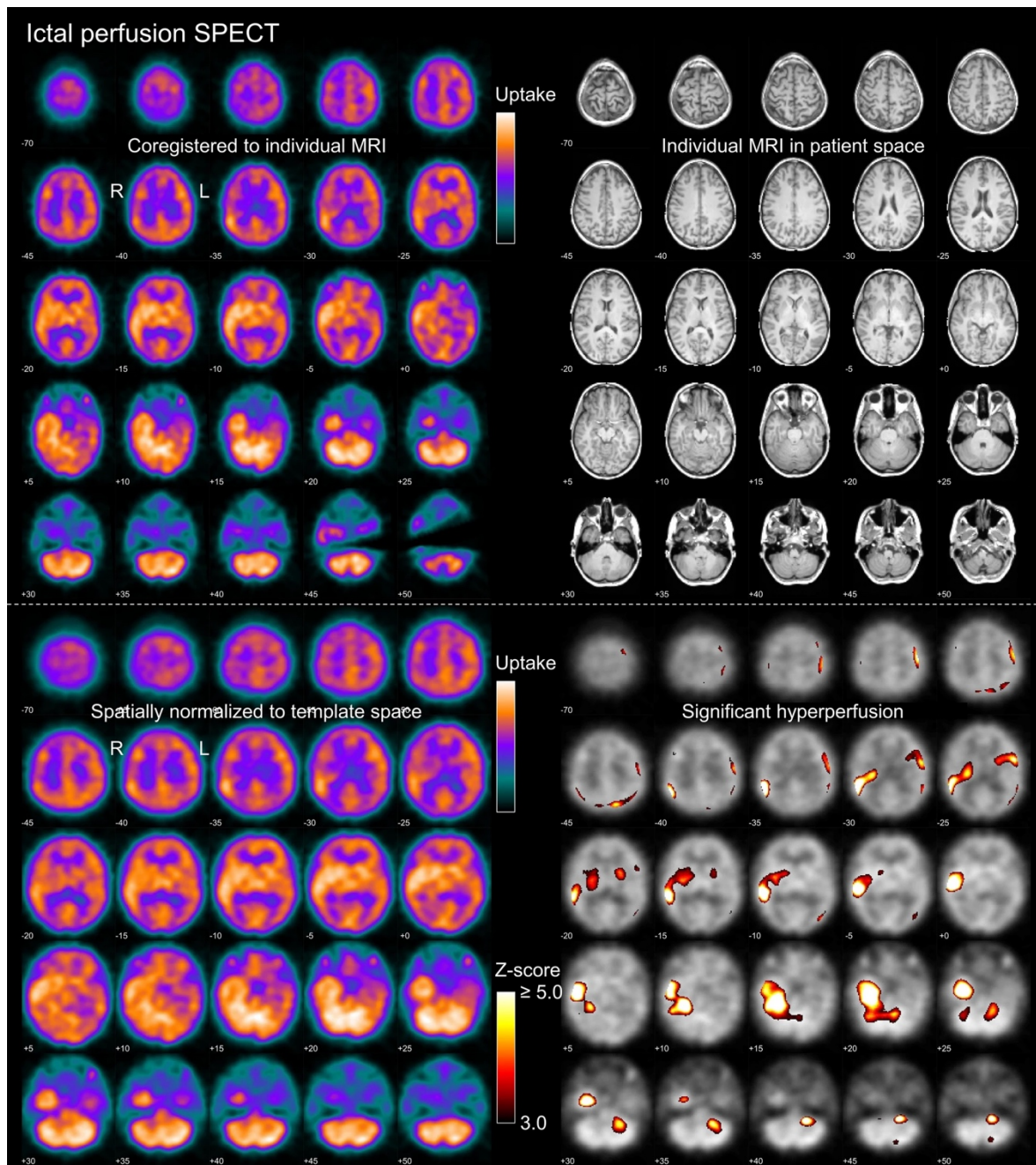


Abbildung 2 (Baradaran-Salimi et al. 2024) Standardisierte Darstellung für die visuelle Befundung des „nur iktal“ Settings. Der obere und untere Teil wurden als Seite 1 und 2 eines zweiseitigen PDF Dokumentes bereitgestellt. Auf Seite 1 ist auf der linken Seite die iktale SPECT koregistriert mit der individuellen T1-gewichteten MRT auf der rechten dargestellt. Auf Seite 2 ist auf der linken Seite die iktale SPECT nach Normalisierung in den MNI Raum und auf der rechten Seite die Karte der statistisch signifikanten Hyperperfusion dargestellt. Die SPECT-Bilder wurden mit ^{99m}Tc -HMPAO bei einer 28-jährigen Frau akquiriert.

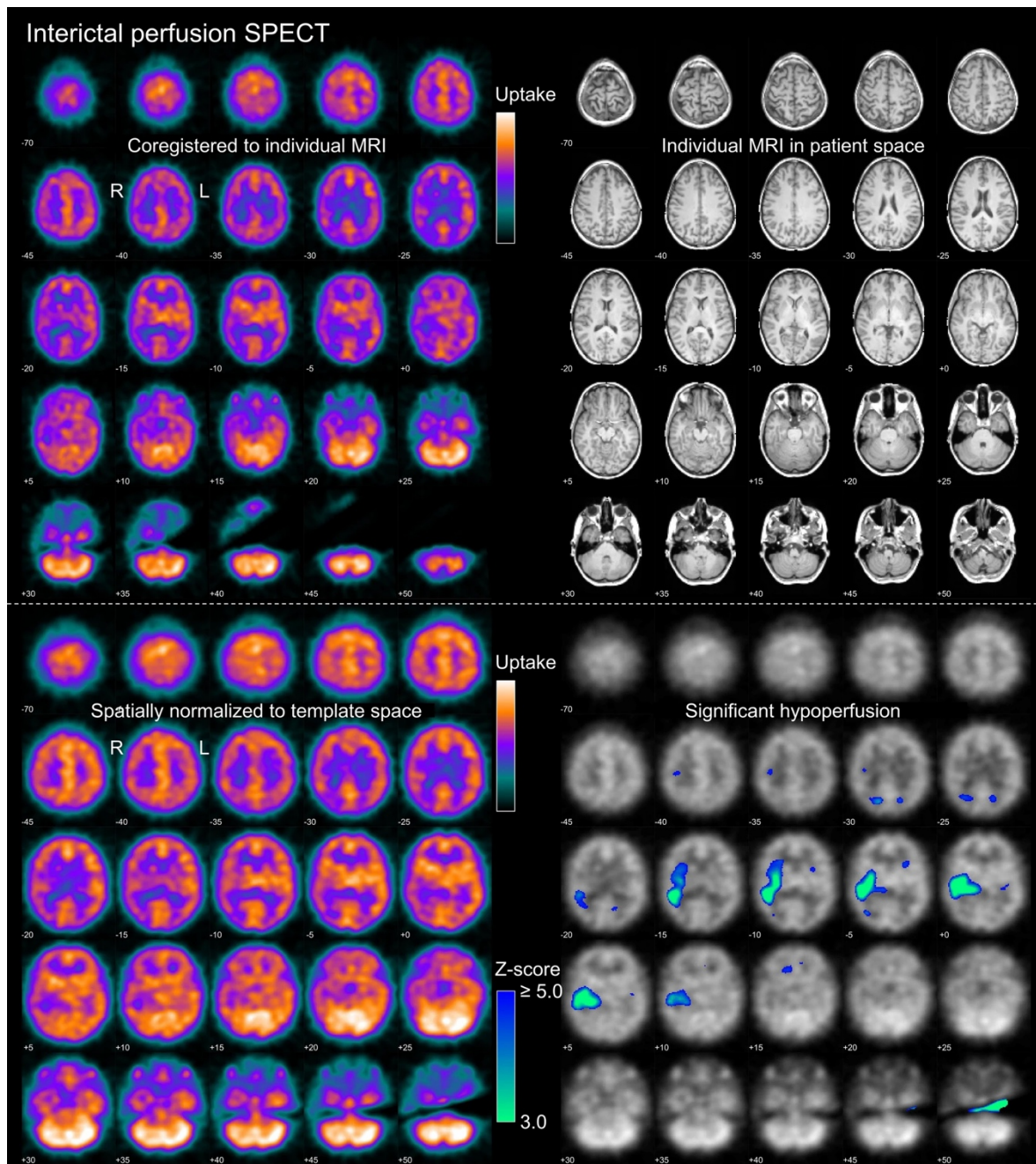


Abbildung 3 (Baradaran-Salimi et al. 2024) Standardisierte Darstellung für die visuelle Befundung des „nur interiktal“ Settings. Der obere und untere Teil wurden als Seite 1 und 2 eines zweiseitigen PDF Dokumentes bereitgestellt. Auf Seite 1 ist auf der linken Seite die interiktale SPECT koregistriert mit der individuellen T1-gewichteten MRT auf der rechten dargestellt. Auf Seite 2 ist auf der linken Seite die interiktale SPECT nach Normalisierung in den MNI Raum und auf der rechten Seite die Karte der statistisch signifikanten Hypoperfusion dargestellt. Die Bilder sind von derselben Patientin wie in Abbildung 2.

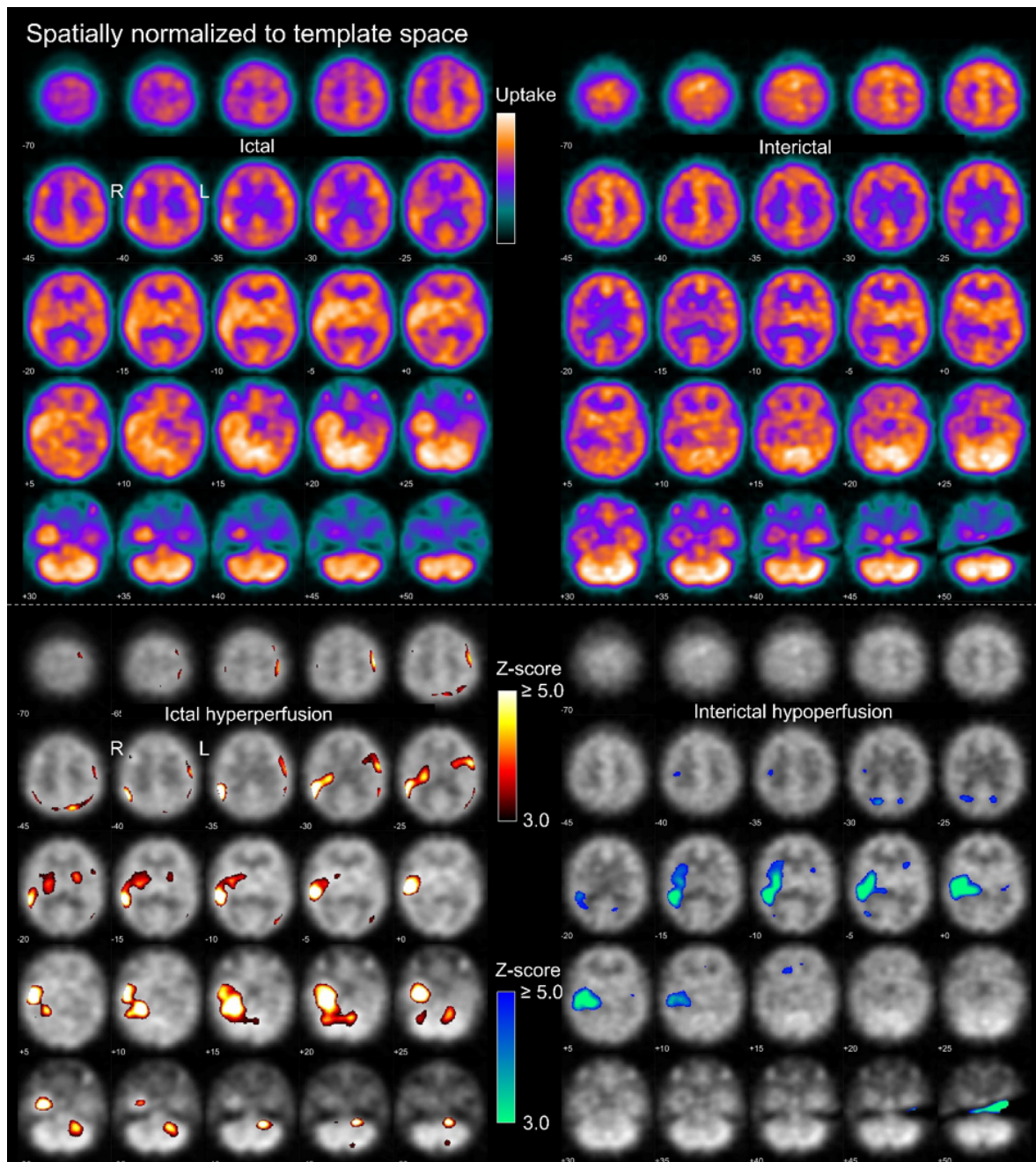


Abbildung 4 (Baradaran-Salimi et al. 2024) Standardisierte Darstellung für die Zusammenschau von iktaler und interiktaler SPECT im „vollständig“ Setting. Der obere und untere Teil wurden als Seite 5 und 6 eines achtseitigen PDF Dokumentes bereitgestellt. Seite 5 zeigt die iktale und interiktale SPECT nebeneinander nach Normalisierung in den MNI Raum. Seite 6 zeigt die Karten der iktalen Hyper- und der interiktalen Hypoperfusion. Die Bilder sind von derselben Patientin wie in Abbildung 2 und 3.

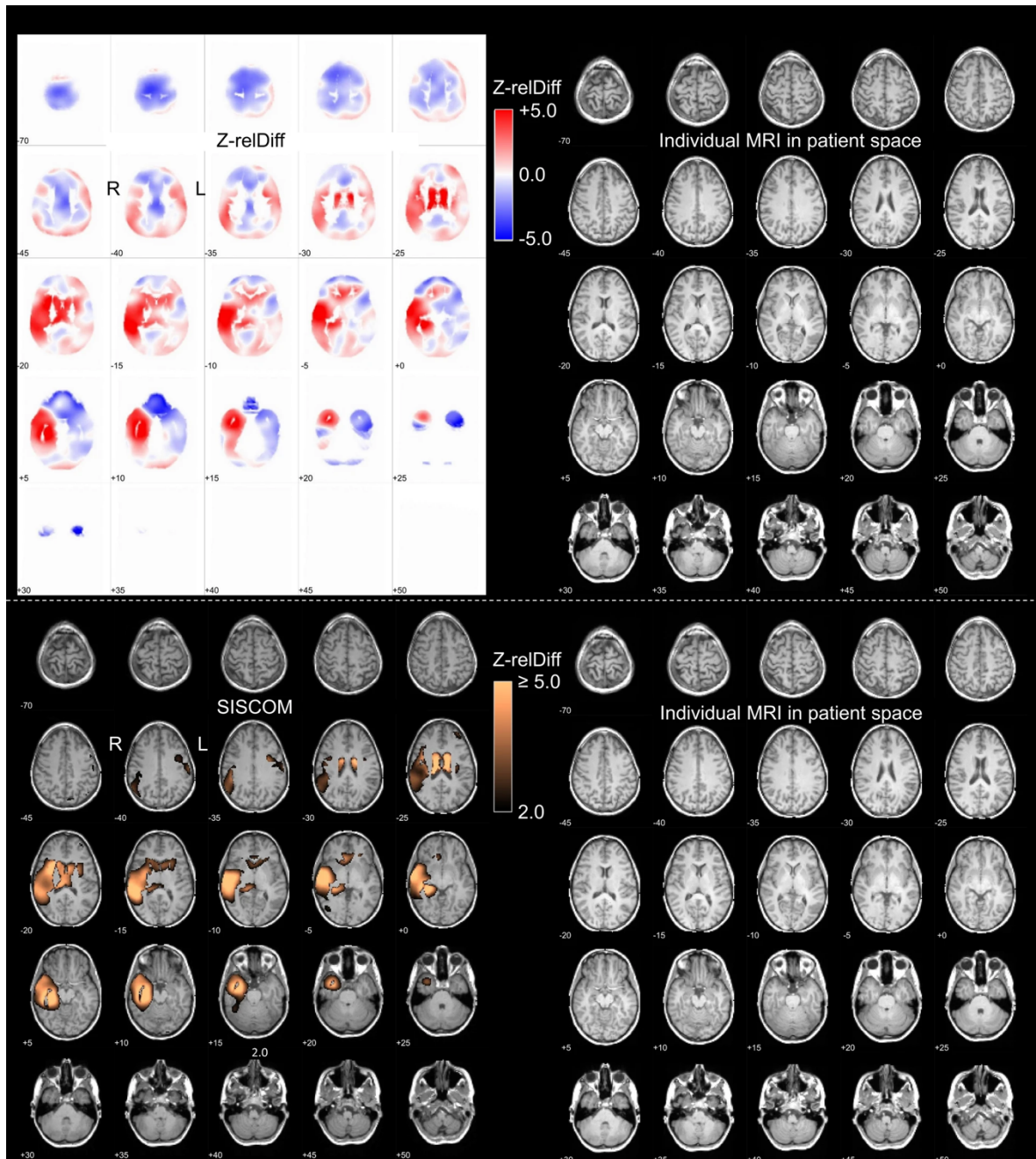


Abbildung 5 (Baradaran-Salimi et al. 2024) Standardisierte Darstellung für die visuelle Beurteilung der SISCOM Ergebnisse im „vollständig“ Setting. Der obere und untere Teil wurden als Seite 7 und 8 eines achtseitigen PDF Dokumentes bereitgestellt. Auf Seite 7 ist auf der linken Seite die z-relDiff Karte koregistriert mit der individuellen T1-gewichteten MRT auf der rechten Seite dargestellt. Seite 8 zeigt auf der linken Seite die SISCOM Karte (mit Schwellenwert $z \geq 2$) und auf der rechten Seite erneut die individuelle T1-gewichtete MRT. Die Bilder sind von derselben Patientin wie in den Abbildungen 2-4.

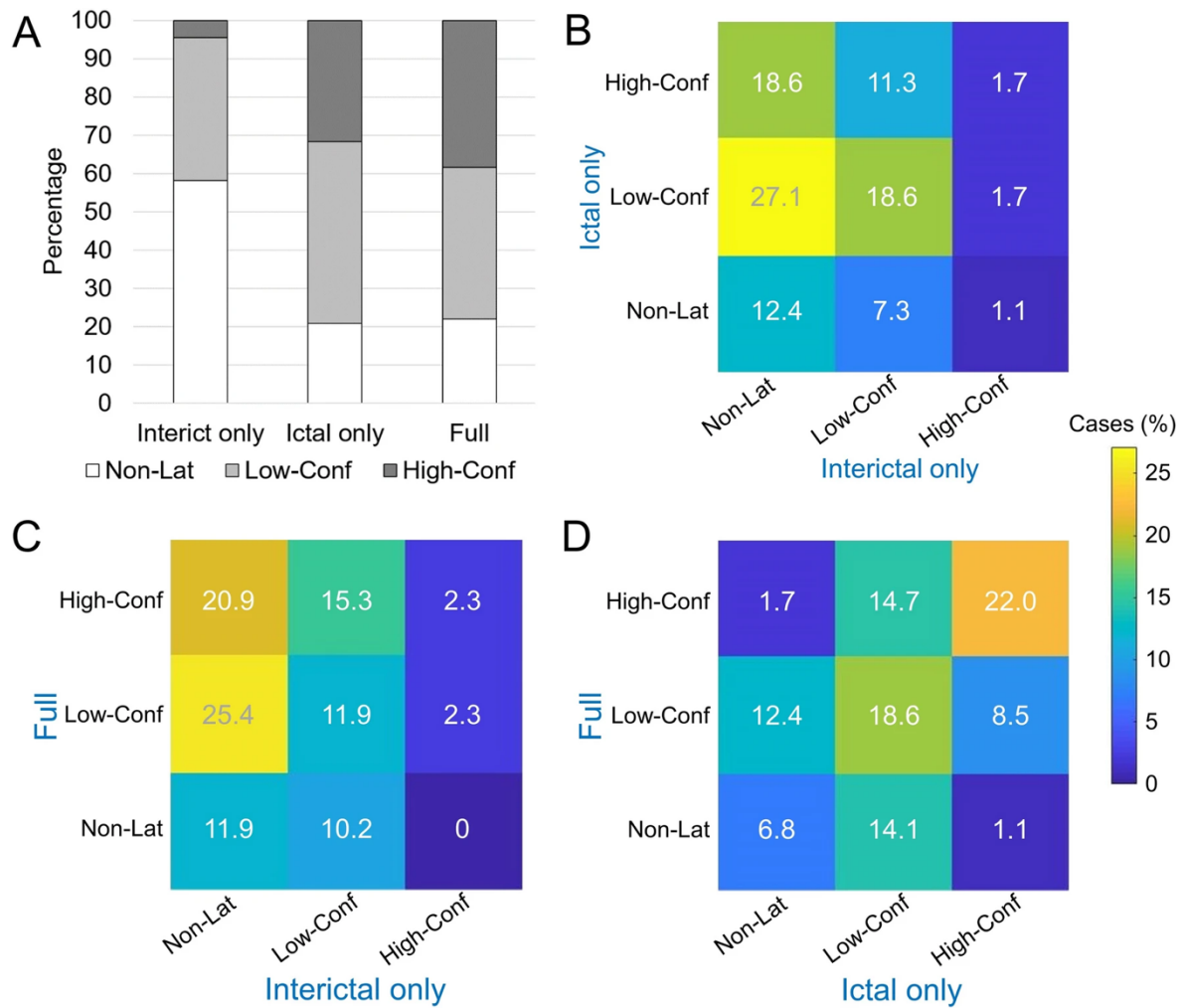


Abbildung 6 (Baradaran-Salimi et al. 2024) Lateralisations-3-Werte. **A** Anteil der „nicht lateralisierten“ (Non-Lat), „mit geringer Sicherheit lateralisierten“ (Low-Conf) und „mit hoher Sicherheit lateralisierten“ (High-Conf) Fälle in jeder der drei Settings („nur interital“, „nur iktaal“ und „vollständig“). **B-D** Kreuztabellen der Lateralisations-3-Werte.

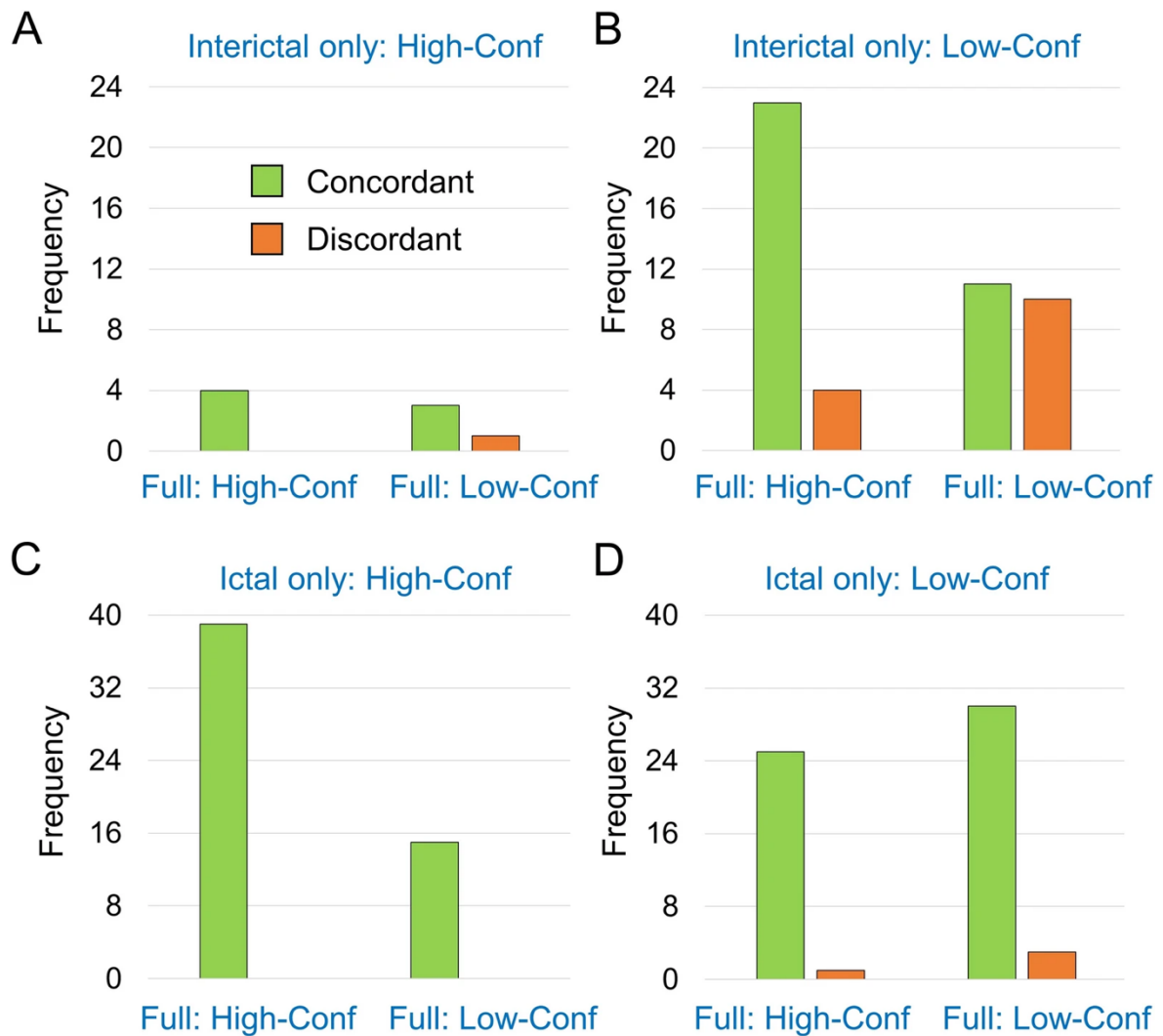


Abbildung 7 (Baradaran-Salimi et al. 2024) Konkordante und diskordante Lateralisation im Vergleich zum „vollständig“ Setting. Anzahl (Frequency) der konkordanten (gleiche Hemisphäre) und diskordanten (andere Hemisphäre) Lateralisationen, separat für das „nur interiktal“ Setting (**A, B**) und das „nur iktal“ Setting (**C, D**) sowie separat für „mit hoher Sicherheit lateralisiert“ (**A, C**) und „mit geringer Sicherheit lateralisiert“ (**B, D**). In jedem der Subplots (**A-D**) sind die Fälle hinsichtlich der Befundunsicherheit der Lateralisation im „vollständig“ Setting (links: hohe Sicherheit, High-Conf, rechts: niedrige Sicherheit, Low-Conf) geordnet. Fälle, die im „vollständig“ Setting „nicht lateralisiert“ waren sind ausgeschlossen (Abbildung 6 C, D). Die Skalierung der vertikalen Achse unterscheidet sich zwischen dem „nur interiktal“ Setting (**A, B**: 0-24) und dem „nur iktal“ Setting (**C, D**: 0-40), um der geringeren Anzahl der lateralisierten Fälle im „nur interiktal“ Setting Rechnung zu tragen.

ORIGINAL RESEARCH

Open Access



Brain perfusion SPECT in the presurgical evaluation of epilepsy: is additional ictal SPECT required in case of high-confidence lateralization of the seizure onset zone by interictal SPECT and vice versa?

Kian Baradaran-Salimi^{1†}, Amir Karimzadeh^{1†}, Berthold Voges², Ivayla Apostolova¹, Thomas Sauvigny³, Olga Simova², Michael Lanz², Susanne Klutmann¹, Stefan Stodieck², Philipp T. Meyer⁴ and Ralph Buchert^{1*} 

Abstract

Background Ictal brain perfusion SPECT provides higher sensitivity for the identification of the epileptic seizure onset zone (SOZ) than interictal SPECT. However, ictal SPECT is demanding due to the unpredictable waiting period for the next seizure to allow for ictal tracer injection. Thus, starting with an interictal scan and skipping the ictal scan if the interictal scan provides a SOZ candidate with high confidence could be an efficient approach. The current study estimated the rate of high-confidence SOZ candidates and the false lateralization rate among them for interictal and ictal SPECT.

Methods 177 patients (48% females, median age 38y, interquartile range 27–48y) with ictal and interictal SPECT acquired with ^{99m}Tc-HMPAO (n = 141) or -ECD (n = 36) were included retrospectively. The vast majority of the patients was suspected to have temporal lobe epilepsy. Visual interpretation of the SPECT data was performed independently by 3 readers in 3 settings: “interictal only” (interictal SPECT and statistical hypoperfusion map), “ictal only” (ictal SPECT and hyperperfusion map), and “full” setting (side-by-side interpretation of ictal and interictal SPECT including statistical maps and SISCOM analysis). The readers lateralized the SOZ (right, left, none) and characterized their confidence using a 5-score. A case was considered “lateralizing with high confidence” if all readers lateralized to the same hemisphere with at least 4 of 5 confidence points. Lateralization of the SOZ in the “full” setting was used as reference standard.

Results The proportion of “lateralizing with high confidence” cases was 4.5/31.6/38.4% in the “interictal only”/“ictal only”/“full” setting. One (12.5%) of the 8 cases that were “lateralizing with high confidence” in the “interictal only” setting lateralized to the wrong hemisphere. Among the 56 cases that were “lateralizing with high confidence” in the “ictal only” setting, 54 (96.4%) were also lateralizing in the “full” setting, all to the same hemisphere.

[†]Kian Baradaran-Salimi and Amir Karimzadeh have contributed equally as first authors to this work.

*Correspondence:

Ralph Buchert

r.buchert@uke.de

Full list of author information is available at the end of the article

Conclusions Starting brain perfusion SPECT in the presurgical evaluation of epilepsy with an interictal scan to skip the ictal scan in case of a high-confidence interictal SOZ candidate is not a useful approach. In contrast, starting with an ictal scan to skip the interictal scan in case of a high-confidence ictal SOZ candidate can be recommended.

Keywords Epilepsy, SPECT, Perfusion, Cerebral blood flow, Interictal, Ictal, SISCOM, Seizure onset zone, ^{99m}Tc -HMPAO, ^{99m}Tc -ECD

Introduction

Interictal and/or ictal brain perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) with ^{99m}Tc -labeled ethyl cysteinate dimer (^{99m}Tc -ECD) [1–3] or hexamethyl-propyleneamine oxime (^{99m}Tc -HMPAO) [4, 5] are widely used to identify the “onset zone” of epileptic seizures (seizure onset zone, SOZ). The SOZ is a useful indicator of the epileptogenic zone in patients with drug-resistant epilepsy to support their presurgical evaluation [6].

Numerous studies have demonstrated an ictal scan to offer higher sensitivity for the identification of the SOZ than an interictal scan (meta-analysis in [7]), especially when it is combined with the interictal scan by subtraction of ictal and interictal SPECT co-registered to MRI (SISCOM, meta-analysis in [8]). However, ictal SPECT is relatively demanding. It requires scalp video-EEG monitoring and appropriately trained staff within a structured multidisciplinary program [9]. Furthermore, ictal injection is associated with a waiting time of unpredictable duration until the next seizure. During this time, the staff must stay close to the patient to enable tracer injection as soon as possible after the seizure onset [10, 11]. Interictal SPECT is less demanding, because interictal tracer injection can be done any time sufficiently long after the last seizure [11, 12]. Thus, it might seem natural to start presurgical brain perfusion SPECT with an interictal scan. If the interictal scan provides a SOZ candidate with high confidence, the ictal scan might be omitted. This procedure requires the rate of false localization by “high-confidence” interictal SOZ candidates to be low.

Despite numerous studies on the sensitivity of ictal and/or interictal SPECT to identify the epileptogenic zone, there is a relative lack of data on the rate of false positive findings. In particular, to the best of our knowledge, the rate of false localization by interictal SOZ candidates that have been identified with high reader confidence has not yet been estimated in a large patient sample representative of clinical routine. The primary aim of the current study therefore was (1) to estimate the rate of “high-confidence” SOZ candidates in interictal brain perfusion SPECT and (2) to estimate the rate of false lateralization (to the wrong hemisphere) among these. For the latter, side-by-side interpretation of ictal

and interictal SPECT with SISCOM support was used as the primary reference standard.

Conversely, the interictal scan might be skipped after ictal SPECT has identified the SOZ with high confidence, thus saving costs and reducing radiation exposure to the patient. The latter is particularly relevant due to the high proportion of children and young (≤ 60 y) individuals among epilepsy patients referred to brain perfusion SPECT for presurgical evaluation. Thus, the secondary aim of this study was (1) to estimate the rate of “high-confidence” SOZ candidates in ictal brain perfusion SPECT and (2) to estimate the rate of false lateralization among them.

Material and methods

Patients

For this retrospective study, the database of the Department of Nuclear Medicine of the University Medical Center Hamburg-Eppendorf was searched for patients who had undergone both ictal and interictal brain perfusion SPECT for presurgical evaluation of epilepsy. The following inclusion criteria were applied: (I1) the same tracer, either ^{99m}Tc -HMPAO or ^{99m}Tc -ECD, was used for ictal and interictal SPECT, (I2) the same double-head camera was used for ictal and interictal SPECT, (I3) both SPECT images and structural MRI were digitally available for consistent retrospective image processing, (I4) scalp video-EEG recording during the ictal injection was available for retrospective analysis and clearly identified a seizure, (I5) the latency of ictal tracer injection after electrical seizure onset was ≤ 60 s, (I6) at the interictal tracer injection, the patient was seizure-free since at least 24 h, (I7) the time interval between both SPECT acquisitions was ≥ 48 h (in order to avoid contamination from residual radioactivity), and (I8) the time interval between ictal and interictal SPECT was ≤ 7 days (at our site, both scans are usually performed during the same inpatient stay lasting a maximum of 7 days, Monday–Monday). Severe image artifacts or technical problems hampering data interpretation (e.g., head motion during the ictal SPECT acquisition) led to exclusion. There were no eligibility criteria with respect to the suspected localization of the SOZ, MRI findings or prior therapy. This was to guarantee that the included patient sample was representative of

brain perfusion SPECT for presurgical evaluation of epilepsy patients in clinical routine at our site (tertiary referral epilepsy specialist center).

The eligibility criteria led to the inclusion of 177 patients. Demographic and clinical data are summarized in Table 1. The majority of the patients had previously been included in a study on the impact of the tracer, ^{99m}Tc -HMPAO versus ^{99m}Tc -ECD [13], and/or in a study on the impact of the post-injection seizure duration on ictal brain perfusion SPECT [14]. A small subset of the patients had previously been included in a study on covariance pattern analysis of ictal brain perfusion SPECT for predicting the outcome of epilepsy surgery [15].

Information on the seizure outcome at 12 months after epilepsy surgery was available in 44 patients. The seizure outcome was favorable (Engel outcome scale I or II [16, 17]) in 33 of these patients (75.0%). Among the 33 patients with favorable 12 months seizure outcome, surgery had been on the temporal lobe in 31 patients (93.9%, Engel I-A/B/C/D: $n=19/6/1/0$, Engel II-A/B/C/D: $n=2/1/0/2$). Surgery was on the frontal lobe in the remaining 2 patients (6.1%).

SPECT imaging

Ictal and interictal injections of ^{99m}Tc -ECD ($n=36$) or (stabilized) ^{99m}Tc -HMPAO ($n=141$) were performed in an inpatient setting under scalp video-EEG monitoring in the Department of Neurology and Epileptology of the

Protestant Hospital Alsterdorf. The median time interval between ictal and interictal SPECT was 2 days (interquartile range 2–4 days). Ictal SPECT was performed first in the vast majority of the patients (98.8%).

For SPECT imaging, patients were transported from the Protestant Hospital Alsterdorf to the University Medical Center Hamburg–Eppendorf (about 20 min drive). SPECT projection data were acquired for 40 min net acquisition duration with a double-head camera (either Siemens Symbia T2 or Siemens E.CAM) equipped with fan-beam or low-energy high-resolution collimators and angular steps of either 2.8° or 3.0° .

The projection data were reconstructed into transaxial SPECT images with a voxel size of $3.9 \times 3.9 \times 3.9 \text{ mm}^3$ using filtered backprojection with a Butterworth filter of order 5 and cutoff 0.6 cycles/pixel ($=1.5 \text{ cycles/cm}$). The reconstructed images were postfiltered with an isotropic Gaussian kernel with 8 mm full-width-at-half-maximum. Uniform post-reconstruction attenuation correction was performed according to Chang ($\mu=0.12/\text{cm}$), scatter correction was not applied.

Image preprocessing

The ictal and the interictal SPECT image of a given patient were co-registered, first to each other and then to the patient's MRI. The Coregister tool of the Statistical Parametric Mapping software package (version SPM12) was used for this purpose. Then, both SPECT images were spatially normalized (affine) to the anatomical space

Table 1 Demographical and clinical data of the 177 included patients

	Median [interquartile range] (number of subjects)
Age at SPECT, y	38 [27–48]
Sex, % females	48.0
Age at first seizure, y	15 [8–26] ($n=62$)
Duration of disease at SPECT, y	21 [10–31] ($n=63$)
Mean seizure frequency in the last 12 months before SPECT, seizures/month	8 [4–22] ($n=50$)
Time interval between ictal and interictal SPECT, d	2 [2–4]
Ictal SPECT first, %	98.8
Tracer for ictal and interictal SPECT, % ^{99m}Tc -HMPAO	79.7
Injected tracer dose at SPECT, MBq, ictal/interictal	605 [510–707] ($n=118$)/501 [436–560] ($n=108$)
Delay between tracer injection and start of SPECT acquisition, min, ictal/interictal	141 [99–191] ($n=91$)/131 [96–168] ($n=64$)
Injection latency after electrical seizure onset at ictal SPECT, s	30 [23–38]
Post-injection electrical seizure duration at ictal SPECT, s	51 [30–70] ($n=161$)
Alteration in structural MRI taken into consideration as epileptogenic zone, %	• Hippocampal sclerosis/atrophy (29.6%) • Border zone of prior surgery (12.0%) • Focal cortical dysplasia (11.1%) • Tumor (5.6%) • Post encephalitic lesion (1.9%) • Vessel malformation (1.9%) • Unclear lesion (13.9%) • None (24.1%) ($n=108$)

of the Montreal Neurological Institute (MNI) using the Normalize tool of SPM12. The interictal SPECT was used as the object image for spatial normalization. Depending on the tracer in this patient, a custom ^{99m}Tc -HMPAO template or a custom ^{99m}Tc -ECD template in MNI space was used as the target for spatial normalization [13].

In preparation of voxel-based statistical testing for ictal hyperperfusion and interictal hypoperfusion, spatially normalized SPECT images were smoothed by convolution with an isotropic 3-dimensional Gaussian kernel with 15 mm full-width-at-half-maximum and then scaled to the individual mean tracer uptake in a standard cerebrum parenchyma mask predefined in MNI space. The resulting images were transformed to z-score maps relative to the voxel-wise mean and the voxel-wise standard deviation of spatially normalized, smoothed, and scaled tracer uptake in a custom age-matched ^{99m}Tc -HMPAO normal database or a custom age-matched ^{99m}Tc -ECD normal database, depending on the tracer in the individual patient (Supplementary Fig. 1) [11, 15]. The SPECT images in the normal databases had been acquired with the same cameras using the same acquisition and reconstruction protocol as the SPECT images included in the current analyses. The cutoff $z \geq 3.0$ on the z-score was used to identify significant ictal hyperperfusion and significant interictal hypoperfusion [18]. This conservative cutoff is used in clinical routine at our site to limit the rate of false-positive clusters.

SISCOM analysis was performed using a custom approach described previously [19]. In brief, the relative difference between ictal and interictal SPECT was computed as

$$\text{relDiff} = (\text{sf} * \text{sictal} - \text{sinterictal}) ./ \text{sinterictal} \quad (1)$$

where “sictal” (“sinterictal”) is the 15 mm-smoothed ictal (interictal) SPECT image in MNI space, “sf” is a scale factor, and “./” denotes voxelwise division of the 3-dimensional image matrices. The computation of relDiff was restricted to the standard cerebrum parenchyma mask in MNI space. The scale factor sf was determined by minimizing the sum of the squared relDiff values across all voxels in the parenchyma mask:

$$\sum_{k \text{ in mask}} \text{relDiff}_k^2 \rightarrow \text{minimum}. \quad (2)$$

The resulting relDiff image was transformed to a z-score map by scaling the relDiff map to the standard deviation (SD) of relDiff across all voxels in the parenchyma mask:

$$z\text{-relDiff} = \text{relDiff}/\text{SD}. \quad (3)$$

For the next iteration, the scaling mask was restricted to voxels in the parenchyma mask with

$$\text{abs}(z\text{-relDiff}) < 2, \quad (4)$$

in order to reduce the impact of ictal hyperperfusion and interictal hypoperfusion on scaling and z-score transformation. Steps (2)–(4) were repeated for up to 30 iterations. The iteration was stopped earlier if the volume of the scaling mask dropped below 300 ml or when the change in volume of the scaling mask dropped below 10 ml. The final z-relDiff map was transformed to the individual patient space using the inverse of the affine transformation from patient to MNI space. Trilinear interpolation was used to write the transformed z-relDiff map to the matrix grid in patient space. The resulting map was overlaid to the patient’s MRI. A cutoff $z \geq 2.0$ on z-relDiff was used to identify significant effects in the SISCOM image [11, 20].

Visual SPECT interpretation

The SPECT data were interpreted by three independent readers (KS, AK, RB) in three different settings using a standardized display for each setting: “interictal only” (Fig. 1), “ictal only” (Fig. 2) and “full” setting. The standard display for the “full” setting consisted of an 8-page pdf document starting with the two pages from the “ictal only” display (Fig. 2) followed by the two pages from the “interictal only” display (Fig. 1). The next two pages combined ictal and interictal uptake images in MNI space on one page, and the statistical maps of ictal hyper- and interictal hypoperfusion on another page (Supplementary Fig. 2). These pages aimed to simplify the side-by-side interpretation of ictal and interictal findings (no scrolling through different pages required). The last two pages displayed the full (non-thresholded) z-relDiff map and the conventional SISCOM map, that is, the z-relDiff thresholded at $z \geq 2.0$ overlaid to the individual’s MRI (Fig. 3).

Thus, three different pdf documents were created for each patient, resulting in a total of 531 different documents (= 177 patients * 3 settings). These documents were presented to the readers in a fully randomized order (with respect to both patient and setting) during a single reading session spread over several days. The readers were blinded to all clinical information except sex, age, and tracer, in order to avoid bias from clinical information. In particular, the readers were blinded to the suspected localization of the SOZ following standard diagnostic work-up prior to SPECT.

The readers were asked to first lateralize the SOZ: right hemisphere, left hemisphere, or no evidence of the SOZ. If a reader lateralized the SOZ to the right or to the left hemisphere, she/he first rated her/his confidence regarding the lateralization according to a 5 point scale (1 = very low confidence, ..., 5 = very high confidence) and then

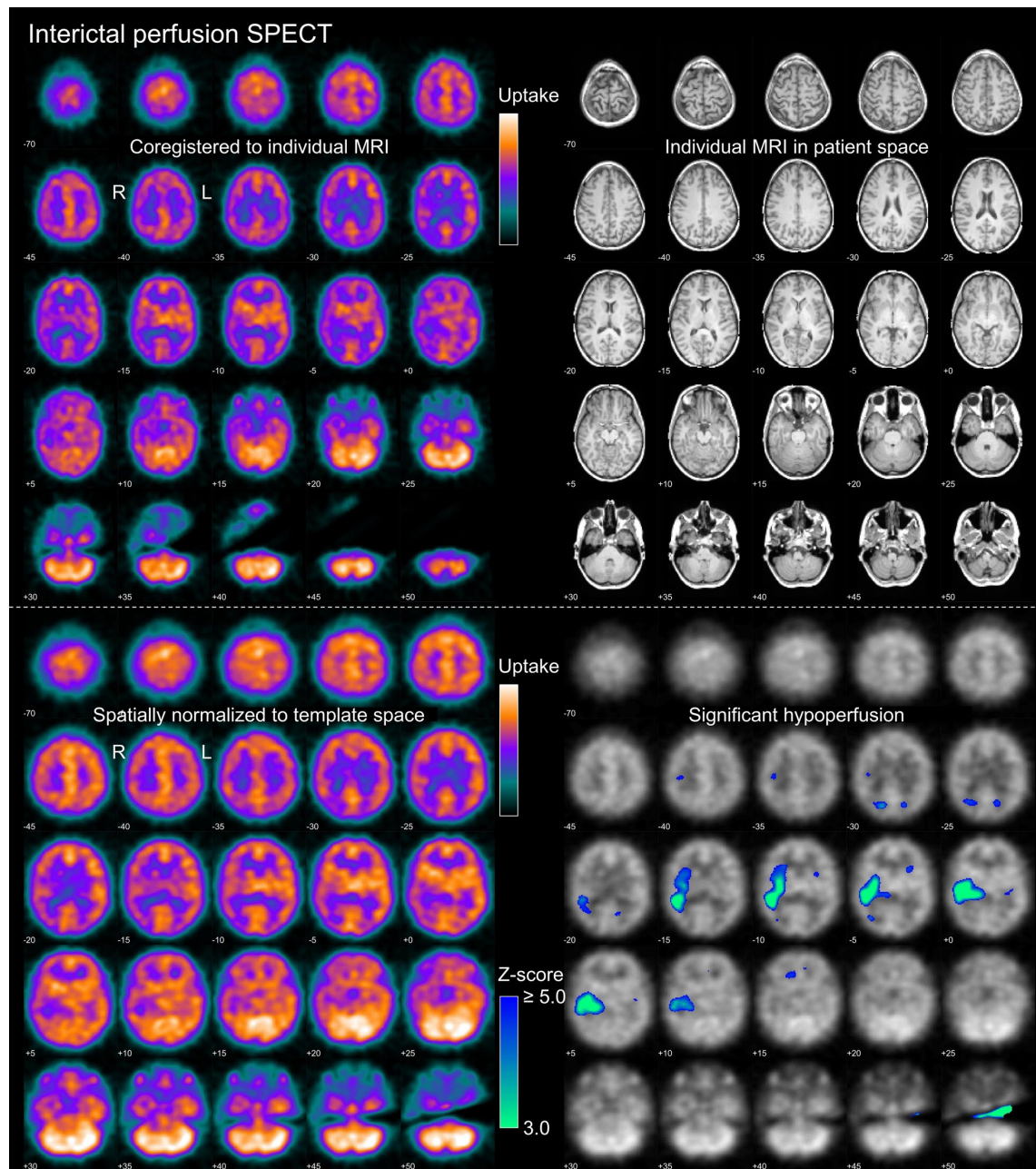


Fig. 1 Standardized display for visual reading in the "interictal only" setting. The upper and lower parts were provided as page 1 and page 2 of a 2-page pdf-document. On the first page, the left side shows the patient's interictal perfusion SPECT coregistered to the individual T1-weighted MRI shown on the right. On the second page, the left side shows the patient's interictal perfusion SPECT after spatial normalization to MNI space, the right side shows the statistical hypoperfusion map thresholded at $z \geq 3.0$ and overlaid to the patient's interictal SPECT. The upper threshold of the color bar for the display of the SPECT images was set to the maximum of the 3-dimensional SPECT image volume, separately for each SPECT scan. The lower threshold of the color bar was set to zero in all cases. The example images were acquired with ^{99m}Tc -HMPAO in a 28y old woman with normal MRI

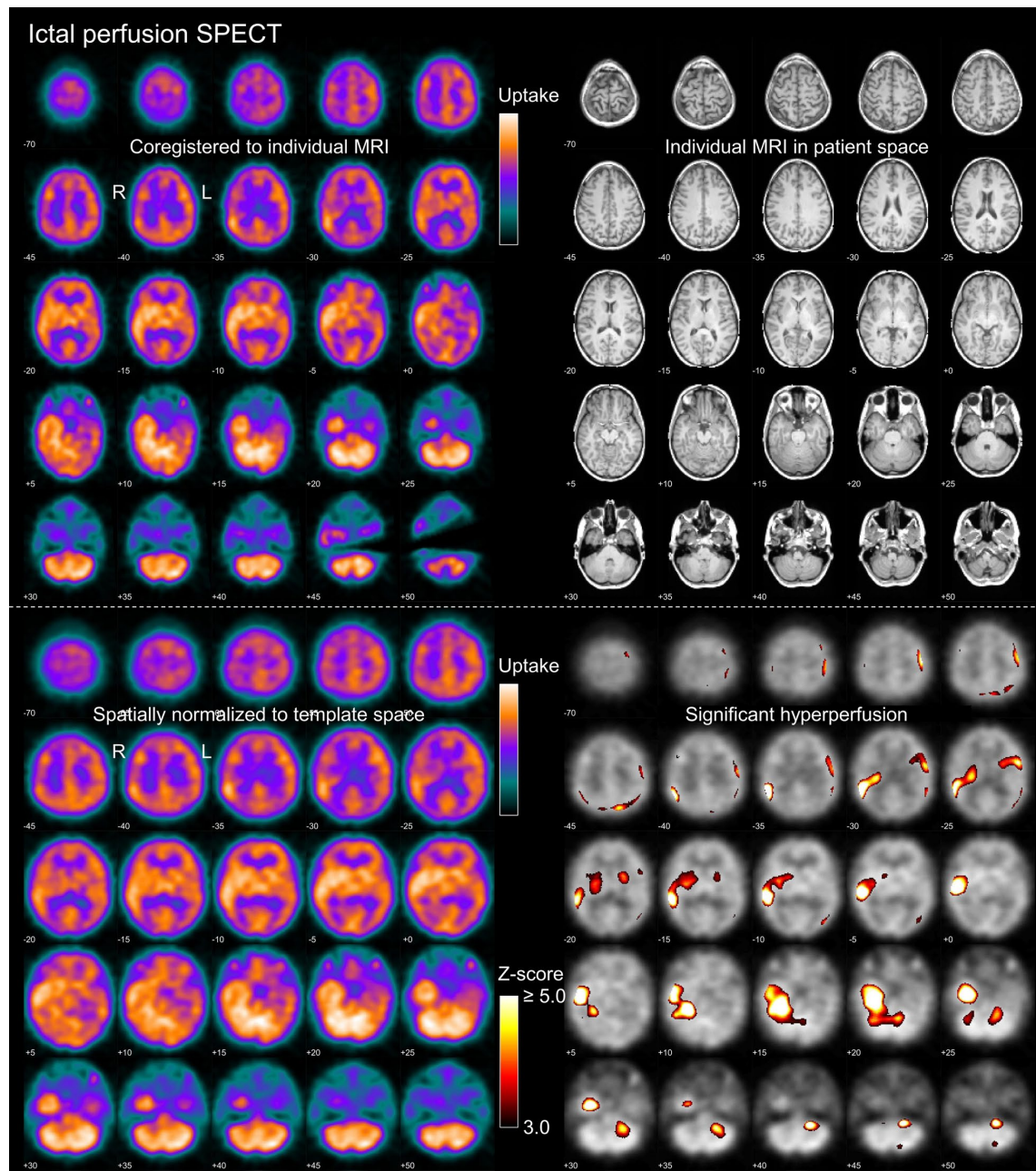


Fig. 2 Standardized display for visual reading in the “ictal only” setting. The upper and lower parts were provided as page 1 and page 2 of a 2-page pdf-document. On the first page, the left side shows the patient’s ictal perfusion SPECT coregistered to the individual T1-weighted MRI shown on the right. On the second page, the left side shows the patient’s ictal perfusion SPECT after spatial normalization to MNI space, the right side shows the statistical hyperperfusion map thresholded at $z \geq 3.0$ and overlaid to the patient’s ictal SPECT. The example images are from the same patient as in Fig. 1. Ictal SPECT was performed with 700 MBq ^{99m}Tc -HMPAO injected 36 s after electrical seizure onset. The seizure continued for 70 s after the tracer injection

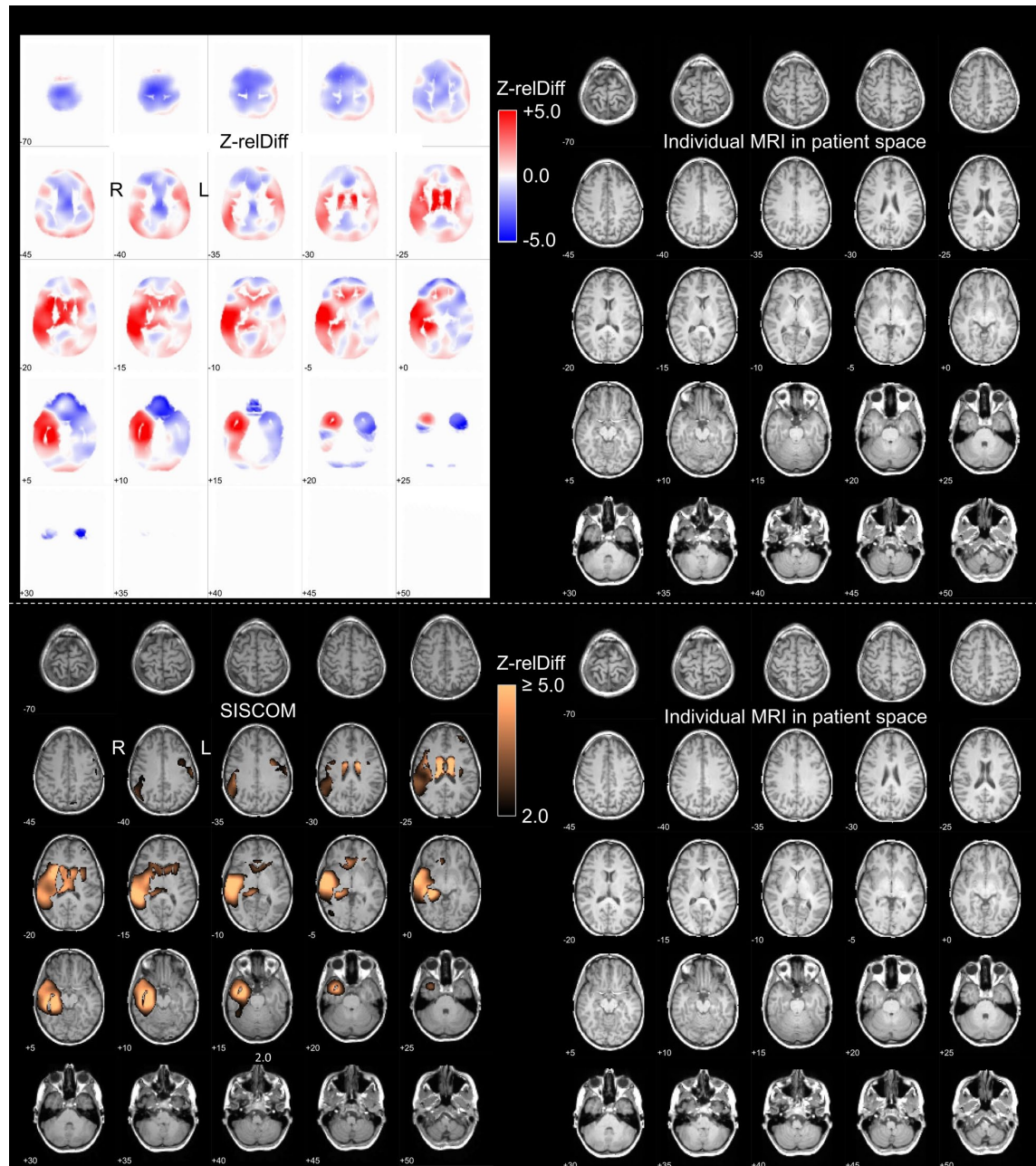


Fig. 3 Standardized display for visual reading of SISCOM results in the “full” setting. The upper and lower parts were provided as page 7 and page 8 of an 8-page pdf-document. On page 7, the left side shows the full (non-thresholded) z-relDiff map coregistered to the individual T1-weighted MRI shown on the right. The z-relDiff map is displayed with a split color table to support the discrimination between positive (ictal > interictal) and negative (interictal > ictal) z-scores. On page 8, the left side shows the SISCOM map thresholded at $z \geq 2.0$, the right side again shows the individual T1-weighted MRI. The example images are from the same patient as in Figs. 1, 2

localized the SOZ within a brain lobe (temporal, frontal, parietal, occipital) in the selected hemisphere. The category “no evidence of SOZ” was restricted to cases with normal tracer uptake. In cases with ≥ 2 SOZ candidates considered equally likely to represent the epileptogenic zone, the readers were asked to select one SOZ candidate and, if applicable, express their uncertainty by a low confidence score.

One of the readers had about 20 years of previous experience in reading brain perfusion SPECT in the pre-surgical evaluation of epilepsy patients. The other two readers did not have experience in reading brain perfusion SPECT before this study. In order to account for this, the readers were asked to adhere to the detailed recommendations for visual interpretation given in section “Criteria for visual identification of the seizure onset zone” in the supplementary material. In addition, the readers were provided with a figure presenting the voxel-wise mean and the voxel-wise coefficient of variance in the custom ^{99m}Tc -ECD and ^{99m}Tc -HMPAO normal databases as reference for the normal distribution pattern of these tracers in the brain (Supplementary Fig. 1). Before reading the 531 pdf documents for the current study, each reader underwent a training session with 12 randomly selected cases. The results of this training session were discussed among the readers to reduce between-readers variability.

Statistical analysis

Proportions are given as percentages, continuous variables are characterized by their median and interquartile range.

Between-readers agreement of the lateralization of the SOZ (right hemisphere, left hemisphere, no SOZ candidate) was assessed by Fleiss’ kappa (κ), separately for each setting. The statistical significance of pairwise κ differences between settings was assessed by checking the 83.4% confidence intervals (CI) for the corresponding κ estimates for overlap (non-overlapping 83.4% CIs indicate statistical significance with a 5% type 1 error probability) [21]. The 83.4% CI was computed as $\kappa \pm 1.385 \times \text{standard error}$ [22].

To test for reader-independent between-setting effects on the lateralization of the SOZ, the lateralization scores and the lateralization confidence scores of the three readers were combined into an overall “lateralizing” 3-score: “non-lateralizing”, “lateralizing with low confidence”, and “lateralizing with high confidence”. A case was considered “lateralizing with high confidence” if the three readers agreed on the lateralization of the SOZ (either right or left hemisphere) and each reader scored her/his confidence regarding the lateralization with ≥ 4 of 5 points on the confidence scale. A case was considered “lateralizing

with low confidence” if the three readers agreed on the lateralization of the SOZ (either right or left hemisphere) and at least one reader rated her/his lateralization confidence with less than 4 points. All other cases were considered “non-lateralizing” (including cases scored as “no SOZ candidate” by at least one reader and cases with disagreement among the readers regarding the hemisphere). The impact of the setting on the proportion of “non-lateralizing”, “lateralizing with low confidence”, and “lateralizing with high confidence” cases was tested by repeated measures analysis of variance (ANOVA) with the lateralizing 3-score as dependent variable and setting (“interictal only”, “ictal only”, “full”) as within-subjects factor. Post-hoc testing of pairwise differences between two settings was performed with repeated measures ANOVA restricted to those two settings. Patient-level between-settings differences of the lateralizing 3-score were assessed by 3×3 cross tables.

A case was considered “localizing” if it was lateralizing (with low or high confidence) and the three readers also agreed on the same lobe within the same hemisphere. The primary aim of the localization was to characterize the patient sample with respect to temporal versus extratemporal SOZ. The localization analysis therefore was restricted to the “full” setting.

Finally, SOZ lateralization was correlated with the operated hemisphere in the 31 patients with favorable seizure outcome 12 months after temporal lobe epilepsy surgery, separately for each setting.

The statistical analysis was performed with SPSS (version 29). An effect was considered statistically significant if two-sided $p < 0.05$.

Results

Between-readers agreement of the lateralization

Fleiss’ between-readers κ of the SOZ lateralization (right hemisphere, left hemisphere, no SOZ candidate) was significantly lower (non-overlapping 83.4% CI) in the “interictal only” setting (0.517, 83.4% CI 0.473–0.561) compared with both, the “ictal only” setting (0.715, 0.661–0.769) and the “full” setting (0.768, 0.718–0.818). The difference between “ictal only” and “full” setting was not significant (overlapping 83.4% CI).

Between-settings differences of the lateralizing 3-score

The proportion of “lateralizing with high confidence” cases was 4.5/31.6/38.4% in the “interictal only”/“ictal only”/“full” setting, the proportion of “lateralizing with low confidence” cases was 37.3/47.5/39.5%, and the proportion of “non-lateralizing” cases was 58.2/20.9/22.0% (Fig. 4A). The difference of the lateralizing 3-score in the “interictal only” setting was statistically significant compared with both, the “ictal only” and the “full” setting

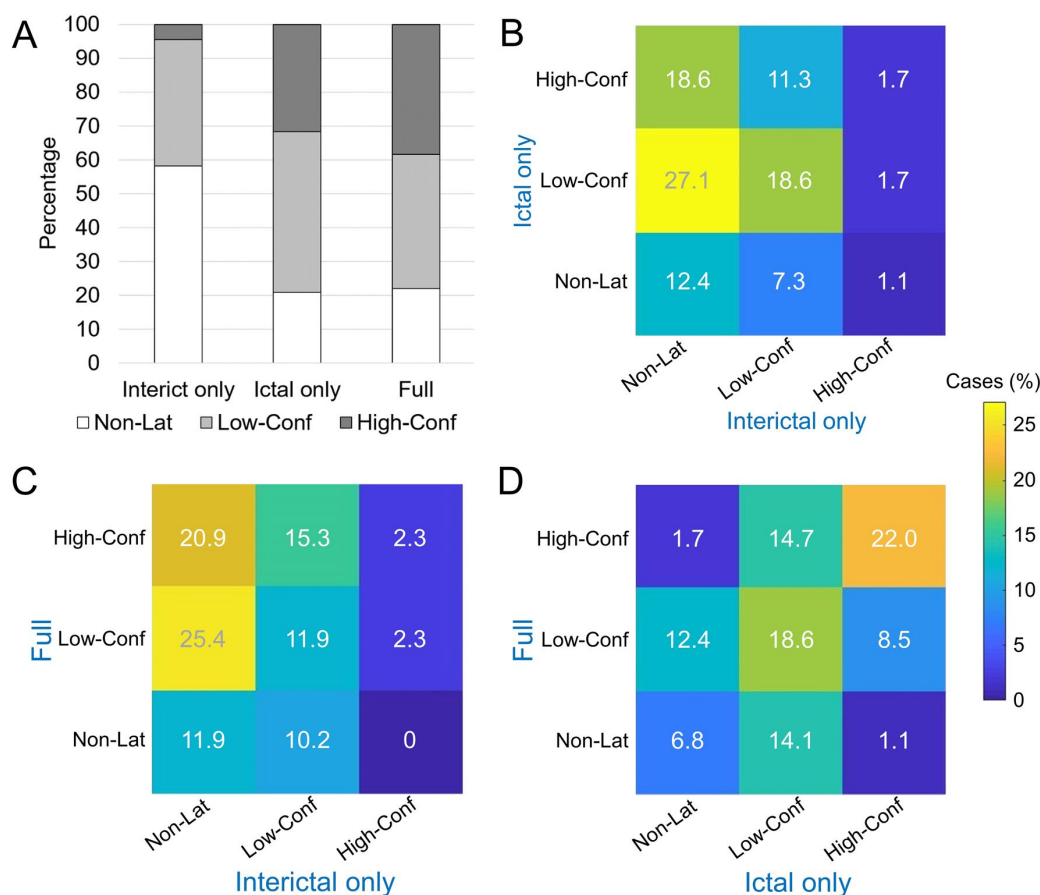


Fig. 4 Between-settings differences of the lateralizing 3-score. **A** Proportion of “non-lateralizing” (Non-Lat), “lateralizing with low confidence” (Low-Conf) and “lateralizing with high confidence” (High-Conf) cases in each of the three settings (“interictal only”, “ictal only”, “full”). **B–D** Cross-tables of the lateralizing 3-score for each pair of settings. The numbers represent the percentages of cases relative to the whole patient sample ($n = 177$)

(both $p < 0.001$). The difference between the “ictal only” and the “full” setting was not significant ($p = 0.337$).

The overall lateralization rate (independent of the confidence) was 41.8/79.1/77.9% in the “interictal only”/“ictal only”/“full” setting.

Cross-tables of the lateralizing 3-score for each pair of settings are shown in Fig. 4B–D.

Concordant and discordant lateralization relative to the “full” setting

The frequency of concordant lateralization (same hemisphere) and discordant lateralization (different hemispheres) compared with the “full” setting is shown in Fig. 5, separately for the “interictal only” setting (parts A, B) and the “ictal only” setting (C, D), and separately for “lateralizing with high confidence” (A, C) and “lateralizing with low confidence” (B, D).

Interictal only

All eight cases that were “lateralizing with high confidence” in the “interictal only” setting were also lateralizing in the “full” setting, four (50%) of them “with high confidence” and four (50%) with “low confidence” (Fig. 4C). Seven (87.5%) of these eight cases were lateralizing to the same hemisphere in both settings (Fig. 5A). One case (12.5%) was “lateralizing with high confidence” to the *right* hemisphere in the “interictal only” setting and “lateralizing with low confidence” (confidence score = 3/5 in 1/2 readers) to the *left* hemisphere in the “full” setting (Fig. 6).

Among the 66 cases that were “lateralizing with low confidence” in the “interictal only” setting, 18 (27.3%) were “non-lateralizing” in the full setting (Fig. 4C). The remaining 48 (72.7%) were also lateralizing in the “full” setting, 21 (43.8%) of them with low confidence and 27

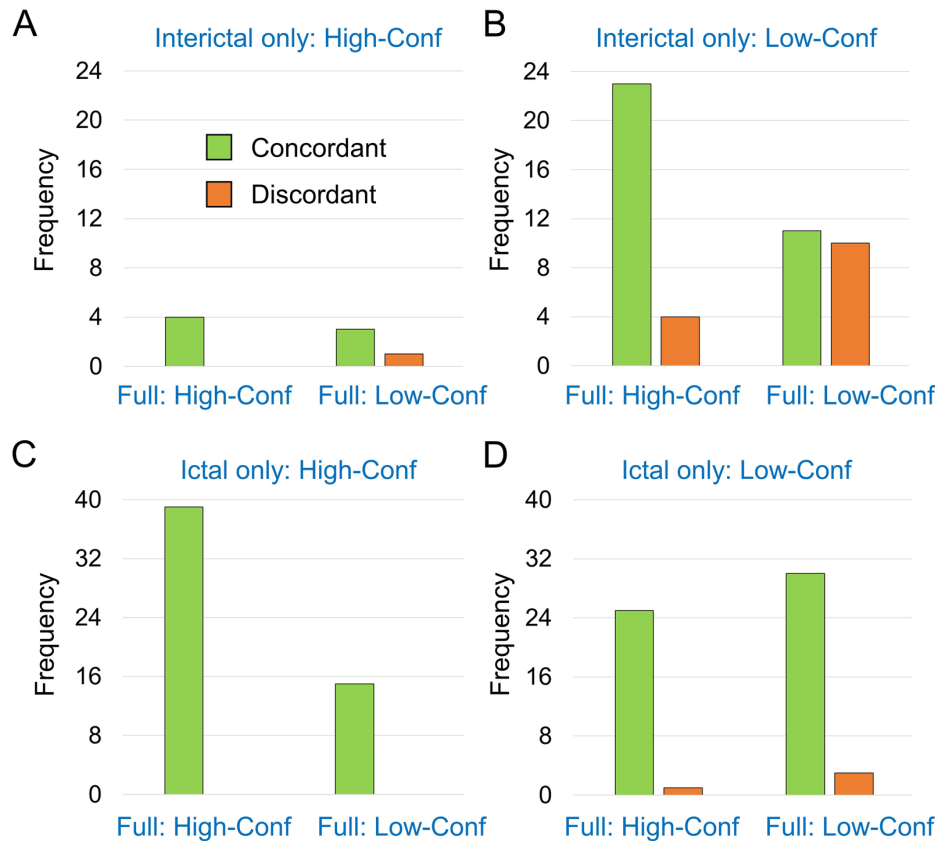


Fig. 5 Concordant and discordant lateralization relative to the “full” setting. Frequency (number of cases) of concordant lateralization (same hemisphere) and discordant lateralization (different hemispheres) compared with the “full” setting, separately for the “interictal only” setting (A, B) and the “ictal only” setting (C, D), and separately for “lateralization with high confidence” (A, C) and “lateralization with low confidence” (B, D). In each of the subplots (A–D), the cases are sorted according to the confidence regarding the lateralization in the “full” setting (left: high confidence, High-Conf; right: low confidence, Low-Conf). Cases that were not lateralizing in the “full” setting are excluded (Fig. 4C, D). The scaling of the vertical axis differs between the “interictal only” setting (A, B: 0–24) and the “ictal only” setting (C, D: 0–40) to account for the lower number of lateralizing cases in the “interictal only” setting

(56.3%) with high confidence. Among these 48 cases, “interictal only” and “full” lateralization were concordant in 34 cases (70.8%), while discordance was noted in 14 cases (29.2%) (Fig. 5B).

Ictal only

Among the 56 cases that were “lateralizing with high confidence” in the “ictal only” setting, 54 (96.4%) were also lateralizing in the “full” setting, 39 (69.6%) “with high confidence” and 15 (26.8%) “with low confidence” (Fig. 4D). All of these 54 cases (100%) were lateralizing to the same hemisphere in the “ictal only” and in the “full” setting (Fig. 5C).

Among the 84 cases that were “lateralizing with low confidence” in the “ictal only” setting, 25 (29.8%) were

“non-lateralizing” in the full setting (Fig. 4D). The remaining 59 (70.2%) were also lateralizing in the “full” setting, 33 (55.9%) of them with low confidence and 26 (44.1%) with high confidence. Among these 59 cases, “ictal only” and “full” lateralization were concordant in 55 cases (93.2%), while discordance was noted in four cases (6.8%) (Fig. 5D).

Localization of the SOZ in the “full” setting

111 of the 177 cases (62.7%) were “localizing”, 107 (96.4%) of them to the temporal lobe. The remaining four “localizing” cases were localizing to the parietal ($n=2$, 1.8%), frontal ($n=1$, 0.9%) or occipital ($n=1$, 0.9%) lobe.

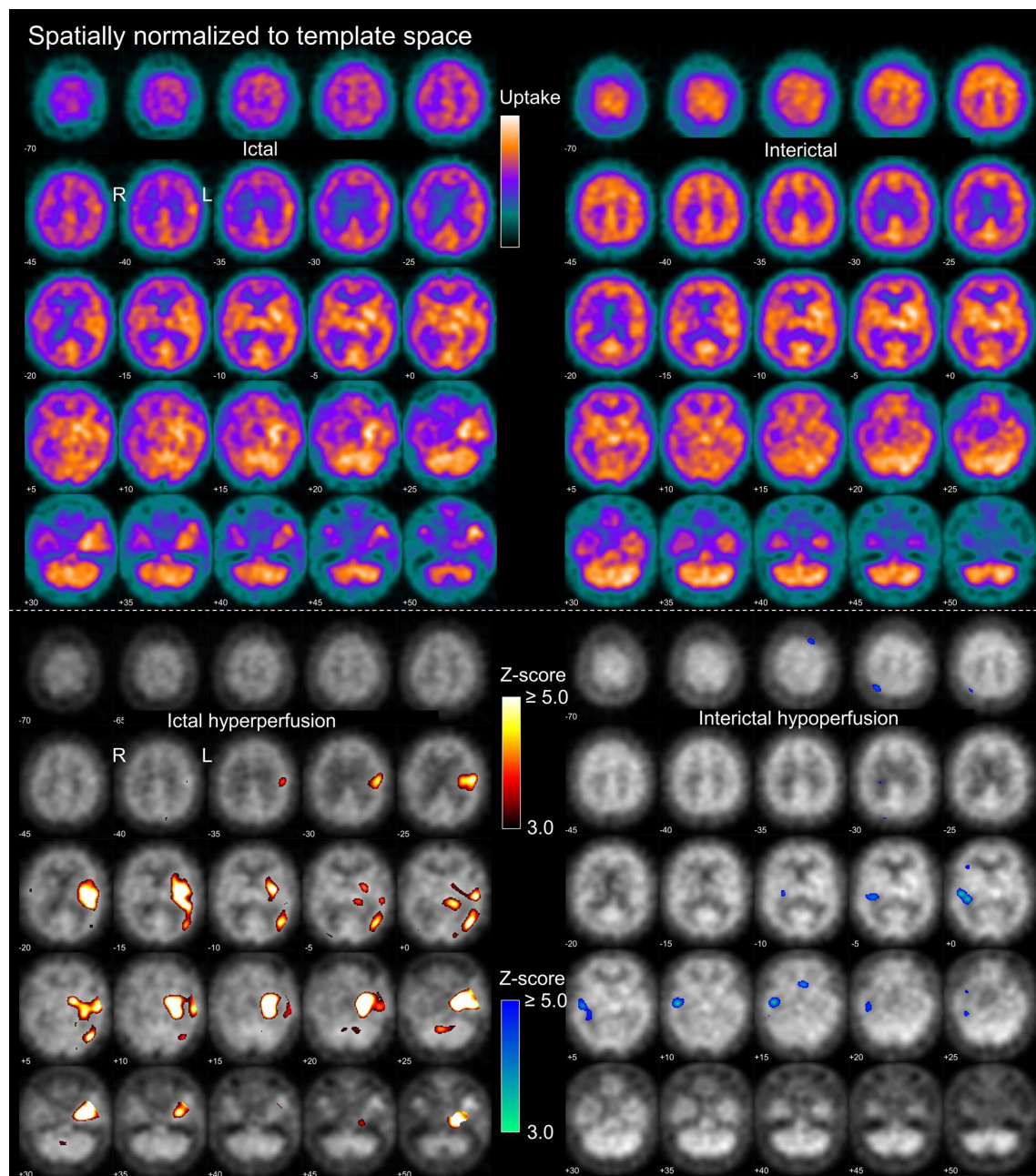


Fig. 6 False lateralization by interictal SPECT. Ictal SPECT and interictal SPECT with ^{99m}T -HMPAO in a 29 y old man with therapy refractory epilepsy and unclear lesion in the left temporal lobe (ictal SPECT: injection of 569 MBq 33 s after electrical seizure onset, post-injection seizure duration 40 s, start of SPECT acquisition 91 min after injection; interictal SPECT: injection of 534 MBq, start of SPECT acquisition 93 min after injection). In the ictal SPECT, the SOZ was lateralized to the *left* hemisphere with highest possible confidence (confidence score = 5 by all readers). In the interictal SPECT, the SOZ was lateralized to the *right* hemisphere with high confidence (confidence score = 4/5 by 1/2 readers). In the "full" setting, the SOZ was lateralized to the *left* hemisphere with low confidence (confidence score = 3/5 by 1/2 readers)

Correct and false lateralization relative to favorable surgical outcome

The lateralization accuracy in the 31 patients with favorable 12 months seizure outcome of temporal lobe surgery is summarized in Fig. 7. All cases with high-confidence lateralization were correct in each of the 3 settings (“interictal only”: $n=1$, “ictal only”: $n=9$, “full” setting: $n=12$).

Discussion

The aim of the current study was to estimate the added value of ictal SPECT after high-confidence SOZ lateralization by interictal SPECT and vice versa. Side-by-side interpretation of ictal and interictal SPECT supported by SISCOM analysis was used as reference standard. The rationale for this was that side-by-side interpretation of ictal and interictal SPECT supported by SISCOM (“full” setting) is generally considered the gold standard for lateralization and localization of the SOZ by brain perfusion SPECT. Under this assumption, the added value of ictal (interictal) SPECT after high-confidence SOZ lateralization by interictal (ictal) SPECT is the smaller the higher the agreement of high-confidence “interictal only” (“ictal only”) lateralization with the “full” setting lateralization.

The study was focused on lateralization (rather than localization) performance, because the vast majority of the included patients had temporal lobe epilepsy. This is in line with previous studies on the utility of brain perfusion SPECT in temporal lobe epilepsy that focused on the lateralization of the SOZ [23].

The primary finding of the study was that the proportion of interictal SPECT scans that were “lateralizing

with high confidence” was notably small, only 4.5%, and that one (12.5%) of these cases was lateralizing to the wrong hemisphere (with reference to the “full” setting). This finding was corroborated by the only moderate between-readers agreement of the SOZ lateralization in the interictal SPECT scans and by the poor agreement of the lateralizing 3-score between the “interictal only” and the “full” setting. Among the 31 patients with favorable surgical outcome, high-confidence interictal lateralization was correct. However, this occurred in a single case only, which limits its significance. Taking these findings together, starting brain perfusion SPECT in the presurgical evaluation of epilepsy with an interictal scan and then skipping the ictal scan in case of a “high-confidence” interictal SOZ candidate is not a sensible approach, in line with EANM practice guidelines [11]. The current study adds to the EANM guidelines by demonstrating that interictal SPECT alone is not sufficiently reliable even if it provides a “high-confidence” SOZ candidate.

The rather large proportion on non-lateralizing interictal SPECT (58.2%) in the current study is in agreement with the meta-analytic 44% sensitivity of interictal SPECT in temporal lobe epilepsy [7]. The 12.5% estimate for the rate of false lateralization by “lateralizing with high confidence” interictal SOZ candidates is affected by a rather large error margin due to the small number of “lateralizing with high confidence” interictal SPECT. Taking this into account, the observed rate of false lateralization is in line with the meta-analytic rate of false lateralization of interictal SPECT (independent of the readers’ confidence) of 9.5% relative to EEG and 5.5% relative to good outcome of epilepsy surgery [7].

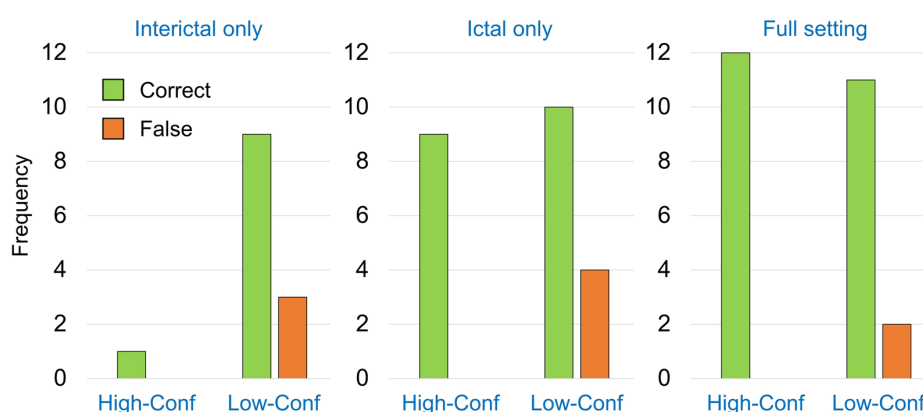


Fig. 7 Lateralization accuracy relative to favorable surgical outcome. Frequency (number of cases) of correct lateralization (to the operated hemisphere, green) and false lateralization (contralateral to the operated hemisphere, orange) in 31 patients with favorable seizure outcome (Engel I or II) 12 months after temporal lobe surgery. The frequencies are shown separately for each of the 3 considered settings (“interictal only”, “ictal only”, “full” setting) and separately for “lateralization with high confidence” and “lateralization with low confidence” (left: high confidence, High-Conf; right: low confidence, Low-Conf). Non-lateralizing cases were excluded, separately for each setting

The secondary finding of the current study was that almost one third of the ictal SPECT was “lateralizing with high confidence” and that none of these ictal SPECT lateralized to the other hemisphere compared with the “full” setting. This finding was corroborated by the fact that among the patients with favorable surgical outcome, all high-confidence ictal lateralizations were correct (to the operated hemisphere, Fig. 7). Thus, starting brain perfusion SPECT in the presurgical evaluation of epilepsy with an ictal scan and then skipping the interictal scan in case of a “high confidence” ictal SOZ candidate is a clinically useful approach. It allows saving costs and radiation exposure of an interictal scan in about one third of the patients.

In contrast, “lateralization with low confidence” in ictal SPECT did not agree with the “full” setting reference standard in about one third of these cases: about 30% of these cases were non-lateralizing in the “full” setting (Fig. 4D) and about 5% were lateralizing to the other hemisphere (Fig. 5D). Furthermore, the correlation with favorable surgical outcome as reference standard revealed almost one third of the ictal low-confidence lateralizations among the patients with favorable surgical outcome to be false (contralateral to the operated hemisphere, Fig. 7). Thus, skipping the interictal SPECT after an ictal SPECT that is “lateralizing with low confidence” cannot be recommended.

The level of experience in reading brain perfusion SPECT images in the presurgical evaluation of epilepsy was very different between the 3 independent readers in the current study. Whereas one reader had about 20 years of experience, the other two readers did not have any experience in reading brain perfusion SPECT before this study. However, Fleiss’ between-readers κ of the SOZ lateralization according to 3 categories (right hemisphere, left hemisphere, no SOZ candidate) was 0.768, 95%-confidence interval 0.718–0.818, in the “full” setting. This indicates substantial to almost perfect agreement [24], suggesting that the measures to avoid excessive between-readers variability due to varying experience levels were rather effective (subsection “[Visual SPECT interpretation](#)” in Materials and Methods). This might be explained by the fact that support of visual reading of nuclear medicine brain images by voxel-based statistical maps (such as the thresholded statistical hyper- or hypoperfusion maps and the thresholded SISCOM maps) often enables beginners to achieve very similar performance than expert readers after a brief training session [25].

Repeat analyses using the visual interpretation by the experienced reader alone revealed essentially the same relationship between the 3 considered settings (“interictal only”, “ictal only”, “full”), both among each other and with the favorable surgical outcome as reference, as

the analyses based on the lateralizing 3-score combining the 3 independent readers (section “Repeat analyses restricted to the experienced reader” and Supplementary Figs. 3, 4 and 5 in the supplementary material). This suggests that the findings of the current study regarding its primary aim, the added value of ictal SPECT after high-confidence lateralization of the SOZ by interictal SPECT and vice versa, are not limited by the varying experience of the readers.

The “logistic” problems of ictal brain perfusion SPECT associated with the unpredictable duration of the waiting period for a spontaneous seizure might be avoided by intentionally provoking seizures. Calcagni and co-workers proposed infusion of pentylenetetrazol to provoke a seizure pharmacologically [26]. A typical seizure was observed within 2 to 20 min after start of the infusion in about 80% of 50 patients without any adverse events. Injection of 740 MBq ^{99m}Tc -ECD 5 to 7 s after seizure onset resulted in regional hyperperfusion in the area of interictal hypoperfusion in about 80% of these patients. Among 19 of these patients that underwent ablative surgery, 17 were seizure-free at 3 years follow-up. The authors concluded that with this “feasible procedure it is possible to localise the focus, to avoid the limitations due to the unpredictability of seizures, to avoid pitfalls due to late injection, to avoid intracranial EEG recording and to minimize costs” [26]. The utility of ictal SPECT during pentylenetetrazol-provoked seizures was confirmed by further studies of the same group [27, 28]. Enev and co-workers proposed electroconvulsive therapy to induce typical generalized tonic-clonic seizure resembling spontaneous generalized seizures [29]. Very recently, Barlaty and co-workers reported a feasibility study on triggering patient-typical seizures within 3–8 min by direct stimulation of epileptic networks via stereotactic EEG electrodes [30].

Limitations of the current study include the following. First, clinical follow-up of ≥ 12 months after surgery was available in about one fourth of the patients only. Thus, the analyses with favorable surgical outcome as reference standard are limited by reduced sample size. Second, the ictal SPECT was performed before the interictal SPECT in the vast majority (98.8%) of the included patients, because this is the standard procedure at our site. A retrospective search of our database for all patients with ictal and/or interictal SPECT revealed that ictal SPECT was complemented by interictal SPECT in about 80% of the cases. In the remaining 20% of cases, interictal SPECT had been cancelled, either because the ictal findings were considered sufficiently clear so that no added value was expected from an interictal SPECT (in about half of these cases), or because ictal SPECT had not revealed a SOZ candidate.

The exclusion of these cases from the current analyses (due to missing interictal SPECT) might have caused a selection bias. However, the potential selection bias primarily affects the performance estimates for ictal SPECT. The performance estimates for interictal SPECT (the primary aim of the study) most likely are not affected. The search of our database identified only very few epilepsy patients (<2%) with interictal but no ictal SPECT. This is explained by the fact that interictal only imaging is performed with brain [^{18}F] fluorodeoxyglucose PET at our site. Thus, there was no selection bias regarding the interictal SPECT data included in this study. Third, about 95% of the “localizing” cases localized the SOZ to the temporal lobe and about 95% of the patients with favorable surgical outcome had been operated on the temporal lobe. This suggests that the vast majority of the included patients had temporal lobe epilepsy. The current findings might not be translated without change to extratemporal epilepsies [31]. Fourth, spatial registration of the SPECT images to the anatomical reference space in preparation of voxel-based statistical testing was performed by SPECT-based 12 parameters affine registration (translation, rotation, spatial scaling, shear), although non-linear (including warping) MRI-based spatial registration is the gold standard for spatial registration of nuclear medicine brain images (and individual MRI was digitally available for the retrospective analyses in all patients included in the current study). The rationale for using SPECT-based registration was that in clinical practice, the most recent MR images are not always digitally available to us at the time of SPECT imaging. However, we do not consider this a limitation of the study, as perfusion-SPECT images provide sufficient anatomical information for SPECT-based registration to be reliable. Affine registration was used, because high-dimensional non-linear spatial registration does not provide an added value in conventional brain perfusion SPECT (limited spatial resolution and rather high levels of statistical noise), neither with respect to visual interpretation nor with respect to voxel-based testing. The differences in the registered images between affine and non-linear transformation are so small that they are hardly detectable visually even by careful side-by-side inspection. Strong spatial smoothing of the registered images in preparation of voxel-based testing (by convolution with an isotropic 3-dimensional Gaussian kernel with 15 mm full-width-at-half-maximum in the current study) eliminates the small differences prior to voxel-based testing. Finally, the visual analysis of the SPECT images adhered to the common procedure guidelines for brain perfusion SPECT in epilepsy [10, 11, 32–35] except for the use of standardized pdf-documents

rather than a computer monitor. Thus, interactive manipulations such as changing the color table or the image orientation was not possible. The rationale for the use of the pdf-documents was to standardize the reading across the readers. Furthermore, different than in practice, the readers were intentionally blinded to clinical and EEG data to avoid a potential bias.

In conclusion, interictal SPECT allowed lateralization of the SOZ with high confidence in only about 5% of the patients, and even in these cases a rate of about 10% false lateralization was observed. Thus, starting brain perfusion SPECT in the presurgical evaluation of epilepsy with an interictal scan and then skipping the ictal scan in case of a “high-confidence” interictal SOZ candidate is not a useful approach. In contrast, ictal SPECT allowed lateralization of the SOZ with high confidence in about one third of the patients without any false lateralization (relative to the “full” setting and relative to favorable surgical outcome as reference standard). Thus, starting brain perfusion SPECT with an ictal scan and then skipping the interictal scan in case of a “high-confidence” ictal SOZ candidate can be recommended.

Abbreviations

$^{99\text{mTc}}$ -ECD	$^{99\text{mTc}}$ -labeled ethyl cysteinate dimer
$^{99\text{mTc}}$ -HMPAO	$^{99\text{mTc}}$ -labeled hexamethyl-propyleneamine oxime
ANOVA	Analysis of Variance
CI	Confidence interval
EEG	Electroencephalography
MNI	Montreal Neurological Institute
MRI	Magnetic resonance imaging
PET	Positron emission tomography
SISCOM	Subtraction ictal SPECT coregistered to MRI
SOZ	Seizure onset zone
SPECT	Single-photon emission computed tomography
SPM12	Statistical Parametric Mapping software package, version 12
κ	Fleiss' or Cohen's kappa

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s13550-024-01149-8>.

Additional file 1.

Acknowledgements

None.

Author contributions

KS, AK, RB: study concept and design, data acquisition, data analysis, interpretation of study results and manuscript drafting. IA, SK: study concept and design, data acquisition and substantial revision of manuscript. BV, TS, OS, ML, SST: data acquisition, data analysis and substantial revision of manuscript. PTM: study concept and design, interpretation of study results and substantial revision of manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. None.

Availability of data and materials

The datasets supporting the conclusions of this article can be made available on request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

Waiver of informed consent for the retrospective analysis of the clinical sample was obtained from the ethics committee of the general medical council of the state of Hamburg, Germany. All procedures performed in this study were in accordance with the ethical standards of the ethics review board of the general medical council of the state of Hamburg, Germany, and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Department of Diagnostic and Interventional Radiology and Nuclear Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20246 Hamburg, Germany. ²Department of Neurology and Epileptology, Protestant Hospital Alsterdorf, Hamburg, Germany. ³Department of Neurosurgery, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany. ⁴Department of Nuclear Medicine, Medical Center - University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany.

Received: 16 May 2024 Accepted: 29 August 2024

Published online: 12 September 2024

References

- Leveille J, Demonceau G, De Roo M, Rigo P, Taillefer R, Morgan RA, et al. Characterization of technetium-99m-L, L-ECD for brain perfusion imaging, Part 2: biodistribution and brain imaging in humans. *J Nucl Med*. 1989;30:1902–10.
- Walovitch RC, Hill TC, Garrity ST, Cheesman EH, Burgess BA, O'Leary DH, et al. Characterization of technetium-99m-L, L-ECD for brain perfusion imaging, Part 1: pharmacology of technetium-99m ECD in nonhuman primates. *J Nucl Med*. 1989;30:1892–901.
- Vallabhajosula S, Zimmerman RE, Picard M, Stritzke P, Mena I, Hellman RS, et al. Technetium-99m ECD: a new brain imaging agent: in vivo kinetics and biodistribution studies in normal human subjects. *J Nucl Med*. 1989;30:599–604.
- Sharp PF, Smith FW, Gemmell HG, Lyall D, Evans NT, Gvozdanovic D, et al. Technetium-99m HM-PAO stereoisomers as potential agents for imaging regional cerebral blood flow: human volunteer studies. *J Nucl Med*. 1986;27:171–7.
- Neirinckx RD, Canning LR, Piper IM, Nowotnik DP, Pickett RD, Holmes RA, et al. Technetium-99m d, L-HM-PAO: a new radiopharmaceutical for SPECT imaging of regional cerebral blood perfusion. *J Nucl Med*. 1987;28:191–202.
- West S, Nolan SJ, Cotton J, Gandhi S, Weston J, Sudan A, et al. Surgery for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010541.pub2>.
- Devous MD Sr, Thisted RA, Morgan GF, Leroy RF, Rowe CC. SPECT brain imaging in epilepsy: a meta-analysis. *J Nucl Med*. 1998;39:285–93.
- Chen T, Guo L. The role of SISCOM in preoperative evaluation for patients with epilepsy surgery: a meta-analysis. *Seizure*. 2016;41:43–50. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.06.024>.
- Smith BJ, Karvelis KC, Cronan S, Porter W, Smith L, Pantelic MV, et al. Developing an effective program to complete ictal SPECT in the epilepsy monitoring unit. *Epilepsy Res*. 1999;33:189–97. [https://doi.org/10.1016/s0920-1211\(98\)00097-7](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(98)00097-7).
- Kapucu OL, Nobili F, Varrone A, Booi J, Vander Borgh T, Nagren K, et al. EANM procedure guideline for brain perfusion SPECT using Tc-99m-labelled radiopharmaceuticals, version 2. *Eur J Nucl Med Mol*. 2009;36:2093–102. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1266-y>.
- Traub-Weidinger T, Arbizu J, Barthel H, Boellaard R, Borgwardt L, Brendel M, et al. EANM practice guidelines for an appropriate use of PET and SPECT for patients with epilepsy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2024. <https://doi.org/10.1007/s00259-024-06656-3>.
- de Laat NN, Tolboom N, Leijten FSS. Optimal timing of interictal FDG-PET for epilepsy surgery: a systematic review on time since last seizure. *Epilepsia Open*. 2022;7:512–7. <https://doi.org/10.1002/epi4.12617>.
- Jaber M, Taherpour J, Voges B, Apostolova I, Sauvigny T, House PM, et al. No evidence to favor 99mTc-HMPAO or 99mTc-ECD for ictal brain perfusion SPECT for identification of the seizure onset zone. *Clin Nucl Med*. 2021;46:890–5. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000003791>.
- Karimzadeh A, Baradaran-Salimi K, Voges B, Apostolova I, Sauvigny T, Lanz M, et al. Short post-injection seizure duration is associated with reduced power of ictal brain perfusion SPECT to lateralize the seizure onset zone. *EJNMMI Res*. 2024;14:40. <https://doi.org/10.1186/s13550-024-01095-5>.
- Taherpour J, Jaber M, Voges B, Apostolova I, Sauvigny T, House PM, et al. Predicting the outcome of epilepsy surgery by covariance pattern analysis of ictal perfusion SPECT. *J Nucl Med*. 2022;63:925–30. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262702>.
- Engel JJ, Van Ness PC, Rasmussen TB, Ojemann LM. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel JJ, editor. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press; 1993. p. 609–21.
- Wieser HG, Blume WT, Fish D, Goldensohn E, Hufnagel A, King D, et al. ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2001;42:282–6.
- Lee JD, Kim HJ, Lee BI, Kim OJ, Jeon TJ, Kim MJ. Evaluation of ictal brain SPET using statistical parametric mapping in temporal lobe epilepsy. *Eur J Nucl Med*. 2000;27:1658–65. <https://doi.org/10.1007/s002590000364>.
- Apostolova I, Lindenau M, Fiehler J, Heese O, Wilke F, Clausen M, et al. Detection of a possible epilepsy focus in a preoperated patient by perfusion SPECT and computer-aided subtraction analysis. *Nuklearmedizin*. 2008;47:N65–8.
- De Coster L, Van Laere K, Cleeren E, Baete K, Dupont P, Van Paesschen W, et al. On the optimal z-score threshold for SISCOM analysis to localize the ictal onset zone. *EJNMMI Res*. 2018;8:34. <https://doi.org/10.1186/s13550-018-0381-9>.
- Knol MJ, Pestman WR, Grobbee DE. The (mis)use of overlap of confidence intervals to assess effect modification. *Eur J Epidemiol*. 2011;26:253–4. <https://doi.org/10.1007/s10654-011-9563-8>.
- Zapf A, Castell S, Morawietz L, Karch A. Measuring inter-rater reliability for nominal data—which coefficients and confidence intervals are appropriate? *BMC Med Res Methodol*. 2016;16:93. <https://doi.org/10.1186/s12874-016-0200-9>.
- Lee SK, Lee SH, Kim SK, Lee DS, Kim H. The clinical usefulness of ictal SPECT in temporal lobe epilepsy: the lateralization of seizure focus and correlation with EEG. *Epilepsia*. 2000;41:955–62. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb00278.x>.
- Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33:159–74.
- Burdette JH, Minoshima S, Vander Borgh T, Tran DD, Kuhl DE. Alzheimer disease: improved visual interpretation of PET images by using three-dimensional stereotaxic surface projections. *Radiology*. 1996;198:837–43. <https://doi.org/10.1148/radiology.198.3.8628880>.
- Calcagni ML, Giordano A, Bruno I, Parbonetti G, Di Giuda D, De Rossi G, et al. Ictal brain SPET during seizures pharmacologically provoked with pentylentetrazol: a new diagnostic procedure in drug-resistant epileptic patients. *Eur J Nucl Med Mol*. 2002;39:1298–306. <https://doi.org/10.1007/s00259-002-0879-1>.
- Barba C, Barbat G, Di Giuda D, Fuggetta F, Papacci F, Meglio M, et al. Diagnostic yield and predictive value of provoked ictal SPECT in drug-resistant epilepsies. *J Neurol*. 2012;259:1613–22. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6387-0>.
- Barba C, Di Giuda D, Policicchio D, Bruno I, Papacci F, Colicchio G. Correlation between provoked ictal SPECT and depth recordings in adult drug-resistant epilepsy patients. *Epilepsia*. 2007;48:278–85. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.00935.x>.
- Enev M, McNally KA, Varghese G, Zubal IG, Ostroff RB, Blumenfeld H. Imaging onset and propagation of ECT-induced seizures. *Epilepsia*. 2007;48:238–44. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.00919.x>.
- Barlaty SL, Mignardot CG, Friedrichs-Maeder C, Schindler K, Wiest R, Nowacki A, et al. Triggered seizures for ictal SPECT imaging: a case series

- and feasibility study. *J Nucl Med*. 2024. <https://doi.org/10.2967/jnumed.123.266515>.
31. Newton MR, Berkovic SF, Austin MC, Rowe CC, McKay WJ, Bladin PF. SPECT in the localisation of extratemporal and temporal seizure foci. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;59:26–30. <https://doi.org/10.1136/jnnp.59.1.26>.
 32. Juni JE, Waxman AD, Devous MD, Tikofsky RS, Ichise M, Van Heertum RL, et al. Procedure guideline for brain perfusion SPECT using Tc-99m radiopharmaceuticals 3.0. *J Nucl Med Technol*. 2009;37:191–5. <https://doi.org/10.2967/jnmt.109.067850>.
 33. Kaewchur T, Chamroonrat W, Thientunyakit T, Khiewwan B, Wongsurawat N, Chotipanich C, et al. Thai national guideline for nuclear medicine investigations in epilepsy. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*. 2021;9:188.
 34. Garibotto V, Picard F. Nuclear medicine imaging in epilepsy. *Epileptologie*. 2013;30:109–21.
 35. Ponisio MR, Zempel JM, Day BK, Eisenman LN, Miller-Thomas MM, Smyth MD, et al. The role of SPECT and PET in epilepsy. *Am J Roentgenol*. 2021;216:759–68. <https://doi.org/10.2214/Ajr.20.23336>.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

3. Zusammenfassung

Deutsch

Ziel dieser Studie war es, die Häufigkeit sicherer Kandidaten für die Anfallsursprungszone in interiktaler und iktaler Hirnperfusions-SPECT und deren Zuverlässigkeit in der präoperativen Diagnostik von Patienten mit medikamentenresistenter Epilepsie zu ermitteln. 177 Patienten wurden eingeschlossen. Die visuelle Beurteilung der SPECT-Bilder erfolgte durch drei unabhängige Befunder in drei Settings: „nur interiktal“, nur „iktal“ und „vollständig“, d.h. Zusammenschau von interiktaler und iktaler SPECT mit Subtraktions-Analyse (Referenzstandard). Die Sicherheit der Lateralisierung der Anfallsursprungszone in eine Hirnhemisphäre wurde mit 1 (sehr gering) bis 5 (sehr hoch) bewertet. Ein Fall galt als mit hoher Sicherheit lateralisiert, falls alle Befunder mit hoher Sicherheit (≥ 4 Punkte) in dieselbe Hemisphäre lateralisierten. Die Lateralisationsrate mit hoher Sicherheit betrug 4,5 % im „nur interiktal“ Setting, 31,6 % im „nur iktal“ Setting und 38,4 % im „vollständig“ Setting. Im „nur interiktal“ Setting lateralisierte einer (12,5 %) der acht sicheren Fälle in die falsche Hemisphäre. Im „nur iktal“ Setting lateralisierten alle sicheren Fälle in die korrekte Hemisphäre. Es ist daher nicht empfehlenswert, die präoperative Hirnperfusions-SPECT mit einer interiktalen Untersuchung zu beginnen. Stattdessen sollte zuerst eine iktales Untersuchung erfolgen. Falls diese einen sicheren Kandidaten für die Anfallsursprungszone liefert, kann auf eine interiktale SPECT verzichtet werden.

English

The aim of this study was to determine the frequency of high-confidence candidates for the seizure onset zone in interictal and ictal brain perfusion SPECT, and their reliability in the preoperative workup of patients with drug-resistant epilepsy. 177 patients were included. The visual assessment of the SPECT images was performed by three independent readers in three settings: 'interictal only', 'ictal only' and 'full', i.e. side-by-side interpretation of interictal and ictal SPECT with subtraction analysis (reference standard). The confidence of the readers regarding their lateralizations of the seizure onset zone to one hemisphere was scored on a scale from 1 (very low) to 5 (very high). A case was considered to be lateralizing with high confidence if all readers lateralized it with high confidence (≥ 4 points) to the same hemisphere. The lateralization rate with high confidence was 4.5% in the 'interictal only' setting, 31.6% in the 'ictal only' setting and 38.4% in the 'full' setting. In the 'interictal only' setting, one (12.5%) of the eight certain cases lateralized to the wrong hemisphere. In the 'ictal only' setting, all cases with a high level of confidence were lateralized to the correct hemisphere. Therefore, it is not advisable to begin the preoperative brain perfusion SPECT with an interictal scan. Instead, an ictal scan should be performed first. If this provides a candidate for the seizure onset zone with high confidence, an interictal SPECT can be avoided.

4. Literaturverzeichnis

- Apostolova, I., Lindenau, M., Fiehler, J., Heese, O., Wilke, F., Clausen, M., Stodieck, S., & Buchert, R. (2008). Detection of a possible epilepsy focus in a preoperated patient by perfusion SPECT and computer-aided subtraction analysis. *Nuklearmedizin. Nuclear medicine*, 47(5), N65–N68.
- Baradaran-Salimi, K., Karimzadeh, A., Voges, B., Apostolova, I., Sauvigny, T., Simova, O., Lanz, M., Klutmann, S., Stodieck, S., Meyer, P. T., & Buchert, R. (2024). Brain perfusion SPECT in the presurgical evaluation of epilepsy: is additional ictal SPECT required in case of high-confidence lateralization of the seizure onset zone by interictal SPECT and vice versa?. *EJNMMI research*, 14(1), 83. <https://doi.org/10.1186/s13550-024-01149-8>.
- Chen, T., & Guo, L. (2016). The role of SISCOM in preoperative evaluation for patients with epilepsy surgery: A meta-analysis. *Seizure*, 41, 43–50.
- De Coster, L., Van Laere, K., Cleeren, E., Baete, K., Dupont, P., Van Paesschen, W., & Goffin, K. E. (2018). On the optimal z-score threshold for SISCOM analysis to localize the ictal onset zone. *EJNMMI research*, 8(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s13550-018-0381-9>.
- de Laat, N. N., Tolboom, N., & Leijten, F. S. S. (2022). Optimal timing of interictal FDG-PET for epilepsy surgery: A systematic review on time since last seizure. *Epilepsia open*, 7(3), 512–517.
- Devous, M. D., Sr, Thisted, R. A., Morgan, G. F., Leroy, R. F., & Rowe, C. C. (1998). SPECT brain imaging in epilepsy: a meta-analysis. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 39(2), 285–293.
- Fisher, R. S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel, J., Jr (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46(4), 470–472. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>.
- la Fougère, C., Rominger, A., Förster, S., Geisler, J., & Bartenstein, P. (2009). PET and SPECT in epilepsy: a critical review. *Epilepsy & behavior : E&B*, 15(1), 50–55. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.02.025>.
- Holtkamp M, May TW, Berkenfeld R, Bien CG, Coban I, Knake S, Michaelis R, Rémi J, Seeck M, Surges R, Weber Y, et al. (2023). Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter, S2k-Leitlinie, 2023; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. [Online im Internet.] URL: www.dgn.org/leitlinien [Stand: 02.09.2025].
- Jaber, M., Taherpour, J., Voges, B., Apostolova, I., Sauvigny, T., House, P. M., Lanz, M., Lindenau, M., Klutmann, S., Martens, T., Stodieck, S., & Buchert, R. (2021). No Evidence to Favor 99mTc-HMPAO or 99mTc-ECD for Ictal Brain Perfusion SPECT for Identification of the Seizure Onset Zone. *Clinical nuclear medicine*, 46(11), 890–895.
- Kapucu, O. L., Nobili, F., Varrone, A., Booij, J., Vander Borght, T., Någren, K., Darcourt, J., Tatsch, K., & Van Laere, K. J. (2009). EANM procedure guideline for brain perfusion SPECT using 99mTc-labelled radiopharmaceuticals, version 2. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 36(12), 2093–2102.
- Kikuchi, K., Togao, O., Yamashita, K., Momosaka, D., Nakayama, T., Kitamura, Y., Kikuchi, Y., Baba, S., Sagiya, K., Ishimatsu, K., Kamei, R., Mukae, N., Iihara, K., Suzuki, S. O., Iwaki, T., & Hiwatashi,

- A. (2021). Diagnostic accuracy for the epileptogenic zone detection in focal epilepsy could be higher in FDG-PET/MRI than in FDG-PET/CT. *European radiology*, 31(5), 2915–2922. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07389-1>.
- Knol, M. J., Pestman, W. R., & Grobbee, D. E. (2011). The (mis)use of overlap of confidence intervals to assess effect modification. *European journal of epidemiology*, 26(4), 253–254. <https://doi.org/10.1007/s10654-011-9563-8>.
- Lee, J. D., Kim, H. J., Lee, B. I., Kim, O. J., Jeon, T. J., & Kim, M. J. (2000). Evaluation of ictal brain SPET using statistical parametric mapping in temporal lobe epilepsy. *European journal of nuclear medicine*, 27(11), 1658–1665. <https://doi.org/10.1007/s002590000364>.
- Léveillé, J., Demonceau, G., De Roo, M., Rigo, P., Taillefer, R., Morgan, R. A., Kupranick, D., & Walovitch, R. C. (1989). Characterization of technetium-99m-L,L-ECD for brain perfusion imaging, Part 2: Biodistribution and brain imaging in humans. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 30(11), 1902–1910.
- Neirinckx, R. D., Canning, L. R., Piper, I. M., Nowotnik, D. P., Pickett, R. D., Holmes, R. A., Volkert, W. A., Forster, A. M., Weisner, P. S., & Marriott, J. A. (1987). Technetium-99m d,l-HM-PAO: a new radiopharmaceutical for SPECT imaging of regional cerebral blood perfusion. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 28(2), 191–202.
- Perissinotti, A., Niñerola-Baizán, A., Rubí, S., Carreño, M., Marti-Fuster, B., Aparicio, J., Mayoral, M., Donaire, A., Sanchez-Izquierdo, N., Bargalló, N., Rumiá, J., Boget, T., Pons, F., Lomeña, F., Ros, D., Pavía, J., & Setoain, X. (2018). PISCOM: a new procedure for epilepsy combining ictal SPECT and interictal PET. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 45(13), 2358–2367. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4080-6>.
- Ponisio, M. R., Zempel, J. M., Day, B. K., Eisenman, L. N., Miller-Thomas, M. M., Smyth, M. D., & Hogan, R. E. (2021). The Role of SPECT and PET in Epilepsy. *AJR. American journal of roentgenology*, 216(3), 759–768. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23336>.
- Sharp, P. F., Smith, F. W., Gemmell, H. G., Lyall, D., Evans, N. T., Gvozdanovic, D., Davidson, J., Tyrrell, D. A., Pickett, R. D., & Neirinckx, R. D. (1986). Technetium-99m HM-PAO stereoisomers as potential agents for imaging regional cerebral blood flow: human volunteer studies. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 27(2), 171–177.
- Shin, H. W., Jewells, V., Sheikh, A., Zhang, J., Zhu, H., An, H., Gao, W., Shen, D., Hadar, E., & Lin, W. (2015). Initial experience in hybrid PET-MRI for evaluation of refractory focal onset epilepsy. *Seizure*, 31, 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.06.010>.
- Smith, B. J., Karvelis, K. C., Cronan, S., Porter, W., Smith, L., Pantelic, M. V., & Elisevich, K. (1999). Developing an effective program to complete ictal SPECT in the epilepsy monitoring unit. *Epilepsy research*, 33(2-3), 189–197.
- Taherpour, J., Jaber, M., Voges, B., Apostolova, I., Sauvigny, T., House, P. M., Lanz, M., Lindenau, M., Klutmann, S., Martens, T., Stodieck, S., & Buchert, R. (2022). Predicting the Outcome of Epilepsy Surgery by Covariance Pattern Analysis of Ictal Perfusion SPECT. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 63(6), 925–930. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262702>.

Theodore W. H. (2017). Presurgical Focus Localization in Epilepsy: PET and SPECT. *Seminars in nuclear medicine*, 47(1), 44–53. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2016.09.008>.

Thijs, R. D., Surges, R., O'Brien, T. J., & Sander, J. W. (2019). Epilepsy in adults. *Lancet (London, England)*, 393(10172), 689–701.

Traub-Weidinger, T., Arbizu, J., Barthel, H., Boellaard, R., Borgwardt, L., Brendel, M., Cecchin, D., Chassoux, F., Fraioli, F., Garibotto, V., Guedj, E., Hammers, A., Law, I., Morbelli, S., Tolboom, N., Van Weehaeghe, D., Verger, A., Van Paesschen, W., von Oertzen, T. J., Zucchetta, P., ... Semah, F. (2024). EANM practice guidelines for an appropriate use of PET and SPECT for patients with epilepsy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 51(7), 1891–1908.

Vallabhajosula, S., Zimmerman, R. E., Picard, M., Stritzke, P., Mena, I., Hellman, R. S., Tikofsky, R. S., Stabin, M. G., Morgan, R. A., & Goldsmith, S. J. (1989). Technetium-99m ECD: a new brain imaging agent: in vivo kinetics and biodistribution studies in normal human subjects. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 30(5), 599–604.

Vengadesan, K., Phulia, A., & Kumar, R. (2025). Update on Molecular Imaging in Epilepsy. *Seminars in nuclear medicine*, 55(4), 487–502. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2025.05.007>.

Walovitch, R. C., Hill, T. C., Garrity, S. T., Cheesman, E. H., Burgess, B. A., O'Leary, D. H., Watson, A. D., Ganey, M. V., Morgan, R. A., & Williams, S. J. (1989). Characterization of technetium-99m-L,L-ECD for brain perfusion imaging, Part 1: Pharmacology of technetium-99m ECD in nonhuman primates. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 30(11), 1892–1901.

West, S., Nolan, S. J., Cotton, J., Gandhi, S., Weston, J., Sudan, A., Ramirez, R., & Newton, R. (2015). Surgery for epilepsy. *The Cochrane database of systematic reviews*, (7), CD010541.

World Health Organization (2019). Epilepsy: a public health imperative. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/325293>. Lizenz: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Zapf, A., Castell, S., Morawietz, L., & Karch, A. (2016). Measuring inter-rater reliability for nominal data - which coefficients and confidence intervals are appropriate?. *BMC medical research methodology*, 16, 93. <https://doi.org/10.1186/s12874-016-0200-9>.

5. Abkürzungsverzeichnis

^{99m}Tc -ECD	^{99m}Tc -Ethylcysteinat-Dimer
^{99m}Tc -HMPAO	^{99m}Tc -Hexamethylpropylenaminnoxim
EANM	European Association of Nuclear Medicine
EEG	Elektroenzephalografie
FDG	Fluordesoxyglukose
KI	Konfidenzintervall
MNI	Montreal Neurological Institute
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PISCOM	PET interictal subtracted ictal SPECT coregistered with MRI
SISCOM	Subtraction of ictal and interictal SPECT co-registered to MRI
SOZ	Seizure Onset Zone
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
SPM 12	Statistical Parametric Mapping, Version 12
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
VA	Varianzanalyse
WHO	World Health Organization
K	Fleiss' Kappa

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Voxelweiser Mittelwert und voxelweiser Variationskoeffizient in den ^{99m}Tc -ECD- und ^{99m}Tc -HMPAO-Normaldatenbanken im MNI Raum	14
Abbildung 2 Standardisierte Darstellung für die visuelle Befundung des „nur iktal“ Settings	15
Abbildung 3 Standardisierte Darstellung für die visuelle Befundung des „nur interiktal“ Settings	16
Abbildung 4 Standardisierte Darstellung für die Zusammenschau von iktaler und interiktaler SPECT im „vollständig“ Setting	17
Abbildung 5 Standardisierte Darstellung für die visuelle Beurteilung der SISCOM Ergebnisse im „vollständig“ Setting.....	18
Abbildung 6 Lateralisations-3-Werte.....	19
Abbildung 7 Konkordante und diskordante Lateralisation im Vergleich zum „vollständig“ Setting	20

7. Erklärung des Eigenanteils

Die Arbeit wurde in der Abteilung für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf unter der Betreuung von Herrn Dr. Buchert und Frau PD Dr. Apostolova durchgeführt.

Das Studienkonzept wurde gemeinsam mit Herrn Dr. Buchert, Herrn Dr. Karimzadeh und Frau PD Dr. Apostolova entwickelt.

Die Patientensuche in der Datenbank, die Überprüfung der Einschlusskriterien und die folgende Extraktion der Bilder aus dem PACS wurden von mir durchgeführt. Die anschließende Verarbeitung und Rekonstruktion der Bilddaten erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Buchert.

Die Strategie zur Bildauswertung wurde gemeinsam mit Herrn Dr. Buchert erarbeitet. Die Erstellung der PDF-Dateien zur visuellen Auswertung erfolgte durch mich.

Die visuelle Befundung erfolgte durch Herrn Dr. Buchert, Herrn Dr. Karimzadeh und mich.

Die statistische Auswertung und die Interpretation der Ergebnisse erfolgten in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Buchert und Herrn Dr. Karimzadeh.

Der erste Entwurf des Manuskripts entstand in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Buchert. Dieser sowie die folgenden Entwürfe wurden von allen Ko-Autoren gelesen und kommentiert. Alle Autoren haben das finale Manuskript gelesen und freigegeben.

8. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Datum

Unterschrift

9. Danksagung

Zuallererst möchte ich meinem Betreuer, Herrn Dr. Ralph Buchert, danken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Anleitung durchzuführen. Durch seine inspirierende Forschung sowie seine stets offene und einladende Art hat sich mir erst die Möglichkeit eröffnet, in diesem Forschungsfeld tätig zu werden. Seine kontinuierliche und enge Unterstützung war für das Gelingen dieser Arbeit unentbehrlich. Für seine weitere wissenschaftliche Arbeit wünsche ich ihm viel Erfolg.

Ebenso möchte ich meiner Doktormutter, Frau PD Dr. Ivayla Apostolova, danken, ohne deren Unterstützung die Durchführung dieser Promotion nicht möglich gewesen wäre.

Mein Dank richtet sich auch an alle anderen Kolleginnen und Kollegen, die zur Durchführung der Studie und zur Publikation beigetragen haben.

Darüber hinaus möchte ich meinen Freundinnen und Freunden danken, die mich privat stets motiviert und unterstützt haben – allen voran meiner Freundin, die mich immer wieder ermutigt hat, weiterzumachen.

Nicht zuletzt danke ich von Herzen meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, ohne deren Liebe, Fürsorge und bedingungslose Unterstützung all dies niemals möglich gewesen wäre und denen ich diese Arbeit widme.