

Epileptogénesis y corteza piriforme: entendiendo a la epilepsia del lóbulo temporal más allá del hipocampo

Camilo Espinosa-Jovel^{1, 2}  , Daniela Jiménez-Ortiz^{1,2} 

Resumen

Introducción: con la experiencia de los registros electroencefalográficos invasivos y el fracaso quirúrgico después de la cirugía, se ha hecho evidente que la epilepsia del lóbulo temporal es mucho más compleja de lo que se creía, y en la actualidad es considerada una enfermedad de redes anatomofuncionales y no de lesiones estructurales.

Contenido: la información neurofisiológica e imagenológica actual permite concluir que en esta epilepsia están involucradas varias redes neuronales temporales y extratemporales que contribuyen a la extensión de la zona epileptógena. Una forma de entender el concepto de red epiléptica en la epilepsia del lóbulo temporal es a partir del conocimiento de la corteza piriforme. Varios estudios clínicos han mostrado que en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal asociada a esclerosis hipocámpal existe una disfunción interictal del procesamiento olfatorio que es más significativa, en comparación con pacientes con epilepsia focal extrahipocámpal y controles sanos. Esta alteración es, probablemente, la consecuencia de una red neuronal disfuncional que se extiende más allá del hipocampo y que afecta a otras estructuras cercanas, incluida la corteza piriforme.

Conclusión: en este artículo llevamos a cabo una revisión narrativa de la literatura con el objetivo de establecer un vínculo entre la corteza piriforme y la epileptogénesis del lóbulo temporal, y demostramos que esta enfermedad es la consecuencia de una disfunción de redes neuronales que no depende exclusivamente de una anomalía estructural en el hipocampo o en estructuras cercanas.

Palabras clave: epilepsia focal, corteza piriforme, lóbulo temporal, hipocampo, zona epileptógena, olfacción.

Epileptogenesis and the piriform cortex: understanding temporal lobe epilepsy beyond the hippocampus

Abstract

Introduction: With the experience of invasive EEG recordings and surgical failure after surgery, it has become clear that temporal lobe epilepsy is much more complex than previously thought, and currently, is conceptualized as a disease of anatomical networks instead of structural lesions.

Content: The current neurophysiological and imaging information allows us to conclude that several temporal and extratemporal anatomical networks are involved in this type of epilepsy. One way of understanding the concept of the epileptic network in temporal lobe epilepsy is from the knowledge of the piriform cortex. Several clinical studies have shown that in patients with temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis exists an interictal dysfunction of olfactory processing that is more significant compared to patients with focal extra-hippocampal epilepsy and healthy controls. This alteration is probably the consequence of a dysfunctional neural network that extends beyond the hippocampus and affects other nearby structures, including the piriform cortex.

Conclusion: In this article, we carry out a narrative review of the literature with the aim of establishing a link between the piriform cortex and temporal lobe epileptogenesis, demonstrating that this disease is the consequence of a dysfunctional network that does not depend exclusively of a hippocampal structural abnormality.

Keywords: Rolandic Epilepsy, Piriform Cortex, Temporal Lobe, Hippocampus, Epileptogenic Zone, Smell.

- 1 Programa de epilepsia y servicio de Neurología, Subred de Servicios de Salud Sur Occidente, Bogotá, Colombia
- 2 Universidad de la Sabana, Chía, Colombia

Correspondencia/Correspondence

Camilo Espinosa Jovel, Av. 1 de mayo #40B-54, Hospital Occidente de Kennedy, Programa de Epilepsia, Bogotá, Colombia.
Correo-e: camiloespinosajovel@gmail.com

Historia del artículo

Recepción: 23 de junio, 2021
Evaluación: 14 de junio, 2023
Aceptación: 6 de septiembre, 2023
Publicación: 30 de septiembre, 2023

Citación: Espinosa-Jovel C, Jiménez-Ortiz D. Epileptogénesis y corteza piriforme: entendiendo a la epilepsia del lóbulo temporal más allá del hipocampo. *Acta Neurol Colomb.* 2023;39(3):e727.
<https://doi.org/10.22379/anc.v39i3.727>



Introducción

La epilepsia del lóbulo temporal es la más común de las epilepsias focales y representa uno de los principales motivos de consulta en centros de cirugía de epilepsia (1). Sin embargo, con la experiencia de los registros electroencefalográficos invasivos y el fracaso quirúrgico después de la cirugía, se ha hecho evidente que la epilepsia del lóbulo temporal es mucho más compleja de lo que se creía, y en la actualidad es considerada una enfermedad de redes neuronales y no de lesiones estructurales (2). La información neurofisiológica e imagenológica actual permite concluir que en esta epilepsia están involucradas varias redes neuronales temporales y extra-temporales que contribuyen a la extensión de la zona epileptógena (2). Está claramente demostrado que las crisis epilépticas del lóbulo temporal pueden surgir no solo del hipocampo, sino también de estructuras extrahipocampales. En este sentido, la extensión de las resecciones del hipocampo y la corteza entorrinal se asocia de forma independiente con la libertad de crisis posquirúrgica, lo que sugiere que en algunos pacientes, las estructuras parahipocampales pueden ser incluso más influyentes en la generación de la epileptogénesis (3,4).

A partir de la organización espaciotemporal del tejido cerebral epiléptico y las consiguientes alteraciones en el resto de estructuras, se propone que la epilepsia del lóbulo temporal es un trastorno de redes neuronales (5). El concepto de red establece que las crisis epilépticas, así como las comorbilidades de la epilepsia, no pueden explicarse únicamente por una lesión estructural cerebral espacialmente restringida, por lo anterior, se plantea la hipótesis de que la epilepsia afecta a todo el cerebro en diversos grados. En el caso de la cirugía de epilepsia, donde el objetivo sigue siendo eliminar la menor cantidad de corteza para que el paciente quede libre de crisis, es necesario considerar el área que se va a reseca como un "nodo crítico" dentro de la red epiléptica (3,5,6) (figura 1).

Una forma de entender el concepto de red epiléptica en la epilepsia del lóbulo temporal, es a partir del conocimiento de la corteza piriforme (CPR). Varias líneas de investigación han relacionado a las regiones olfativas con la fisiopatología de las epilepsias focales (7-9). Entre esas regiones, la CPR representa la mayor parte de la corteza olfatoria primaria (9). Varios estudios clínicos han mostrado que en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal asociada con es-

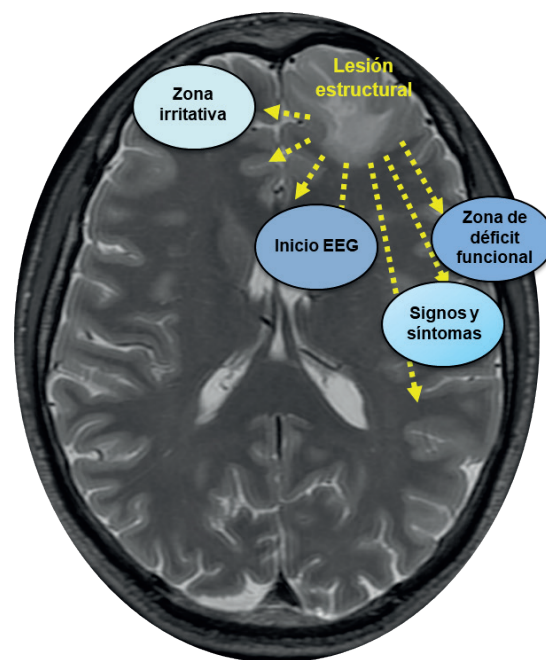


Figura 1. Redes neuronales involucradas en la epileptogénesis de las epilepsias focales

Nota: la zona epileptógena es la zona cortical que puede generar crisis epilépticas y cuya resección quirúrgica o su desconexión resultarán en libertad de crisis. No es una zona única, por el contrario, corresponde a la sumatoria de muchas subzonas relacionadas con la expresión clínica y neurofisiológica de la epilepsia. La zona epileptógena termina siendo, en últimas, una red neuronal disfuncional. En el caso de la cirugía de epilepsia, donde el objetivo es eliminar la zona epileptógena para que el paciente quede libre de crisis, es necesario considerar que lo que realmente se reseca es un "nodo crítico" dentro de la red anatomofuncional alterada.

Fuente: elaboración propia.

cleriosis hipocampal existe una disfunción interictal del procesamiento olfatorio que es más significativa en comparación con pacientes con epilepsia focal extrahipocampal y controles sanos (10). Esta alteración es, probablemente, la consecuencia de una red neuronal disfuncional que se extiende más allá del hipocampo y que afecta a otras estructuras cercanas, incluida la CPR. En este artículo hacemos una revisión narrativa de la literatura con el objetivo de establecer un vínculo entre la CPR y la epileptogénesis del lóbulo temporal, y demostramos que esta enfermedad es la consecuencia de una disfunción de redes neuronales que no depende exclusivamente de una anomalía estructural en el hipocampo o en estructuras cercanas.

Consideraciones anatómicas y funcionales de la corteza piriforme

La CPR es una estructura que se extiende sobre la superficie ventrolateral del prosencéfalo basal y se localiza en la unión entre los lóbulos temporal y frontal, medial al asta temporal del ventrículo lateral (7). Tiene una orientación transversal, en forma de U, cuando se evalúa en cortes coronales, rodeando la arteria cerebral media (11). La CPR fue denominada así por su forma anatómica de pera (latín: *pirum*) (11,12). Se puede dividir macroscópicamente en dos regiones: una anterior (región frontal) y otra posterior (región temporal), cada una de ellas tiene conexiones y funciones diferentes (13) (figura 2). A nivel histológico, la CPR, al igual que el hipocampo, es considerada una alo corteza, por ser una estructura de 3 capas (14). La primera es la capa plexiforme superficial (capa I), ubicada en la superficie del surco entorrinal, la cual recibe principalmente aferencias del tracto olfatorio lateral; la segunda es la capa de cuerpos neuronales liberadores de glutamato (capa II) y finaliza con la capa de fibras y somas de células piramidales profundas (capa III) (11,14).

Adyacente a la capa III, se encuentra el núcleo endopiriforme, el cual está compuesto por células multipolares importantes para la generación y propagación de las crisis epilépticas (15). Esta alo corteza

tiene un contenido celular específico que está compuesto por 3 tipos de células excitatorias: las células semilunares, las células piramidales superficiales y las células piramidales profundas, las cuales tienen una distribución detallada en cada una de las 3 capas (16). Como hallazgo para resaltar, en el aspecto más ventral y anterior de la CPR, se encuentra un área diferente denominada el *Área Tempestas* (AT), la cual es una zona con alta sensibilidad a estímulos quimioconvulsivantes y se caracteriza por una menor concentración de aferencias inhibitorias GABAérgicas, lo que la lleva a ser una zona de alta susceptibilidad epileptógena (17). La CPR es el componente más grande de la corteza olfatoria. Su funcionalidad principal se encuentra en relación con el procesamiento del olfato, además de la codificación y la categorización de la memoria desencadenada por olores (18). La CPR se ha implicado en la generación y la propagación de actividad epiléptica, así como en la presencia de síntomas olfatorios interictales (10,15).

La CPR, además de su ubicación estratégica y sus características histológicas especiales, tiene una gran variedad de conexiones tanto con el sistema límbico como con estructuras extralímbicas (corteza occipital, temporal, parietal y frontal basal), lo que permite la propagación de la actividad epiléptica dentro del circuito límbico, así como fuera de

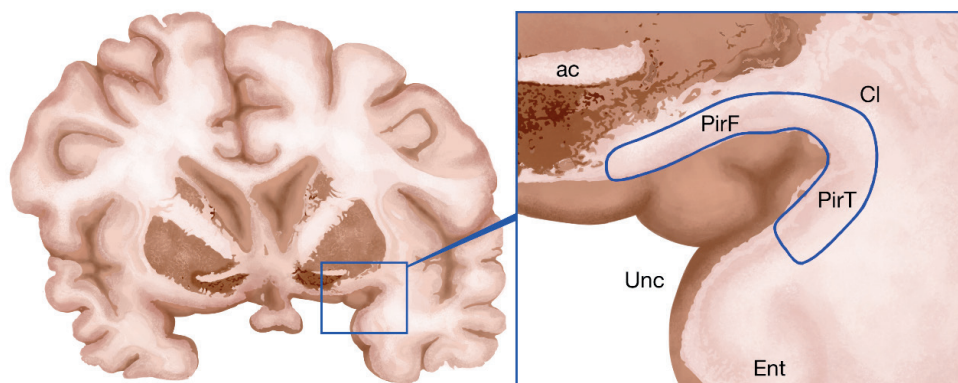


Figura 2. Localización y márgenes anatómicos de la corteza piriforme

Nota: la CPR se divide en dos regiones: una anterior o frontal y otra posterior o temporal. La región anterior o frontal de la CPR se encuentra lateral al tracto y tubérculo olfatorio; y la región posterior o temporal está localizada desde la zona más anterior de la ínsula y se proyecta hasta la corteza amigdalina. Los límites laterales y mediales de la CPR son la neocorteza insular y la corteza perirrinal/entorrinal, respectivamente. PirF: región frontal de la corteza piriforme, PirT: región temporal de la corteza piriforme, ac: comisura anterior, Cl: claustrum, Unc: uncus, Ent: corteza entorrinal.

Fuente: adaptada de Vaughan y Jackson (11).

este8. Es importante mencionar que las conexiones GABAérgicas de la CPR son más densas en la zona posterior que en la anterior, lo que se correlaciona con el AT (localizada en la región anterior), crucial para la generación de actividad epileptiforme (19). La mayoría de las aferencias y eferencias que recibe y proyecta la CPR provienen desde y hacia la corteza entorrinal y perirrinal, sin embargo, también existen conexiones directas recíprocas entre la región posterior de la CPR y la amígdala (19).

En menor medida, existen otras proyecciones más indirectas hacia estructuras hipocampales (giro dentado, CA1, CA3 y *subiculum*) desde la corteza entorrinal; por consiguiente, y mediante la interconectividad directa (corteza entorrinal, perirrinal, amígdala y regiones extratemporales) e indirecta (estructuras hipocampales), se considera que la CPR es un sitio anatómico crucial para la propagación de la actividad epiléptica en el lóbulo temporal (20). En este sentido, la inhibición farmacológica de las estructuras relacionadas con la CPR (corteza perirrinal y entorrinal) atenúa la severidad de las crisis epilépticas generadas por el AT (15). De igual forma, los diferentes estudios que usan *kindling* farmacológico y eléctrico, sugieren que la CPR, en asociación con la corteza entorrinal, tiene un umbral bajo para la epileptogénesis en comparación con otras estructuras prosencefálicas (21,22). Toda esta amplia interconectividad neuronal genera un circuito de retroalimentación positiva, lo que produce la propagación de la actividad epileptiforme de forma eficiente (23).

Implicaciones de la corteza piriforme en la epileptogénesis del lóbulo temporal

La CPR constituye una zona anatómica fundamental para la epileptogénesis del lóbulo temporal (23). Su ubicación anatómica estratégica permite que sea una vía común para la propagación de descargas epileptiformes en las epilepsias focales. Esto se correlaciona con algunos estudios de neuroimagen los cuales han demostrado que, en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, la disfunción de los circuitos anatómicos va más allá del hipocampo y afecta a muchas otras estructuras (24-26). Estos estudios han identificado cambios volumétricos y morfológicos en la CPR, lo que sugiere que su atrofia es ipsilateral al foco epiléptico. De igual forma, esta atrofia se correlaciona con la pérdida volumétrica del hipocampo y de la amígdala ipsilateral, y esto sugiere que la disminución en el volumen de las diferentes

estructuras del lóbulo temporal es el resultado de la disfunción de las redes que las interconectan difusamente (25).

Algunos estudios de EEG-fMRI han mostrado que los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal tienen una activación ipsilateral de la CPR, la ínsula, el *claustrum* y la amígdala, lo que apoya la idea de que la CPR es una vía común para la propagación de descargas epileptiformes en epilepsias focales (27). Otros estudios clínicos han mostrado que, en comparación con pacientes con epilepsias focales extra-hipocampales y controles sanos, los pacientes con epilepsias temporales asociadas con esclerosis de hipocampo tienen una disfunción olfatoria basal caracterizada por una alteración en la discriminación y en la identificación de olores (10,28). Estas funciones están ampliamente representadas en la CPR, por lo cual estos hallazgos apoyan la hipótesis de que la disfunción olfatoria observada en los pacientes con esclerosis de hipocampo es la consecuencia de una red epileptógena disfuncional que se extiende a través de la CPR y las estructuras cercanas. En este sentido, un estudio reveló la importancia de la resección quirúrgica de la CPR en el desenlace final de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. En este estudio se documentó que la resección de al menos la mitad de la CPR aumentaba las probabilidades de estar libre de crisis hasta en 16 veces (IC 95%, 5-47) (29). Otros estudios recientes han mostrado resultados similares (30,31).

Adicionalmente, algunos estudios clínicos también han encontrado una fuerte correlación entre la disfunción olfatoria interictal y la alta frecuencia de crisis (10). Este hallazgo es consistente con algunos estudios en animales y de neuroimagen que han demostrado que la CPR es altamente susceptible al *kindling* eléctrico (21-23). En un estudio realizado con dos grupos de pacientes con epilepsias focales, utilizando EEG-fMRI o PET [11C] Flumazenil, se encontró que la unión del receptor GABA_A a la CPR frontal ipsilateral al supuesto foco epiléptico, se reducía significativamente en los pacientes que tenían crisis más frecuentes (32). Estos datos sugieren que la inhibición GABAérgica alterada en la CPR puede ser una consecuencia de una mayor frecuencia de crisis, lo cual es congruente con los resultados clínicos que muestran que los pacientes con alta frecuencia de crisis tienen una tendencia a tener un menor desempeño en tareas olfativas como la discriminación y la identificación de olores (10,32).

Todos estos estudios plantean una asociación entre la CPR y la epileptogénesis del lóbulo temporal, lo cual apoya la hipótesis de que las epilepsias son en realidad una enfermedad de redes anatomofuncionales y no de lesiones estructurales. La CPR parece ser entonces un “nodo” importante dentro de toda esta red neuronal disfuncional. En el caso puntual de la epilepsia del lóbulo temporal, la disfunción olfativa interictal documentada en pacientes con esclerosis de hipocampo, plantea la posibilidad de utilizar pruebas olfativas unificadas en la evaluación no invasiva de estos pacientes. Esta idea ya se ha comenzado a confirmar y algunos estudios recientes han mostrado que la alteración en la identificación de olores puede ser un marcador prequirúrgico no invasivo que ayuda a identificar a los pacientes que pueden tener un mejor resultado luego de una cirugía resectiva del lóbulo temporal (33).

Conclusiones

La epilepsia del lóbulo temporal, así como las epilepsias focales en general, puede ser concebida como una enfermedad que involucra redes anatomofuncionales, en lugar de lesiones estructurales. Este enfoque permite una mejor comprensión del inicio y la propagación de las crisis, así como de las comorbilidades asociadas. Un ejemplo ilustrativo de esta perspectiva es la disfunción olfatoria interictal observada en pacientes con epilepsia temporal asociada a esclerosis de hipocampo, que demuestra que esta epilepsia es el resultado de una red anatómica

disfuncional que se extiende más allá del hipocampo. Es necesario que evolucionemos desde el concepto de “zona epileptógena” hacia el de “red epileptógena”, ya que esta transformación conceptual nos permitirá adoptar un enfoque clínico y terapéutico más completo y ajustado a los conocimientos neurofisiológicos e imagenológicos actuales en el campo de la epilepsia.

Contribución de los autores. Camilo Espinosa Jovel: conceptualización, metodología, administración de proyecto, validación, escritura (borrador, original); Daniela Jiménez Ortiz: conceptualización, validación, investigación, escritura (borrador, original).

Implicaciones éticas. Los autores declaran que el presente artículo no tiene implicaciones éticas en su escritura o publicación.

Financiación. La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, del sector comercial o de entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses. Los autores no reportan conflictos de interés en relación con este manuscrito.

Referencias

1. Ioannou P, Foster DL, Sander JW, Dupont S, Gil-Nagel A, Drogon O'Flaherty E, et al. The burden of epilepsy and unmet need in people with focal seizures. *Brain Behav.* 2022;12: e2589. <https://doi.org/10.1002/brb3.2589>
2. González Otárula KA, Schuele S. Networks in temporal lobe epilepsy. *Neurosurg Clin N Am.* 2020; 31:309–17. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2020.02.001>
3. Bartolomei F, Lagarde S, Wendling F, McGonigal A, Jirsa V, Guye M, et al. Defining epileptogenic networks: Contribution of SEEG and signal analysis. *Epilepsia.* 2017;58: 1131–47. <https://doi.org/10.1111/epi.13791>
4. Bonilha L, Martz GU, Glazier SS, Edwards JC. Subtypes of medial temporal lobe epilepsy: influence on temporal lobectomy outcomes? *Epilepsia.* 2012;53:1–6. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03298.x>
5. Spencer SS. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. *Epilepsia.* 2002;43:219–27. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.26901.x>
6. Sala-Padro J, Miró J, Rodríguez-Fornells A, Rifa-Ros X, Plans G, Santurino M, et al. Mapping connectivity fingerprints for presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy. *BMC Neurol.* 2021;21:442. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02469-1>
7. Vismar MS, Forcelli PA, Skopin MD, Gale K, Koubeissi MZ. The piriform, perirhinal, and entorhinal cortex in seizure generation. *Front Neural Circuits.* 2015;9:27. <https://doi.org/10.3389/fncir.2015.00027>
8. de Curtis M, Librizzi L, Uva L. Limbic and olfactory cortical circuits in focal seizures. *Neurobiol Dis.* 2023;178:106007. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2023.106007>

9. Cheng H, Wang Y, Chen J, Chen Z. The piriform cortex in epilepsy: What we learn from the kindling model. *Exp Neurol.* 2020;324:113137. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.113137>
10. Espinosa-Jovel C, Toledano R, Jiménez-Huete A, Aledo-Serrano Á, García-Morales I, Campo P, et al. Olfactory function in focal epilepsies: Understanding mesial temporal lobe epilepsy beyond the hippocampus. *Epilepsia Open.* 2019;4:487-92. <https://doi.org/10.1002/epi4.12343>
11. Vaughan DN, Jackson GD. The piriform cortex and human focal epilepsy. *Front Neurol.* 2014;5:259. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00259>
12. Young JC, Vaughan DN, Nasser HM, Jackson GD. Anatomical imaging of the piriform cortex in epilepsy. *Exp Neurol.* 2019;320:113013. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.113013>
13. Löscher W, Ebert U. The role of the piriform cortex in kindling. *Prog Neurobiol.* 1996;50: 427-81. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(96\)00036-6](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(96)00036-6)
14. Klingler E. Development and organization of the evolutionarily conserved three-layered olfactory cortex. *eNeuro.* 2017;4:ENEURO.0193-16.2016. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0193-16.2016>
15. Li D, Luo D, Wang J, Wang W, Yuan Z, Xing Y, et al. Electrical stimulation of the endopiriform nucleus attenuates epilepsy in rats by network modulation. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020;7:2356-69. <https://doi.org/10.1002/acn3.51214>
16. Suzuki N, Bekkers JM. Neural coding by two classes of principal cells in the mouse piriform cortex. *J Neurosci.* 2006;26:11938-47. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3473-06.2006>
17. Ekstrand JJ, Domroese ME, Johnson DM, Feig SL, Knodel SM, Behan M, Haberly LB. A new subdivision of anterior piriform cortex and associated deep nucleus with novel features of interest for olfaction and epilepsy. *J Comp Neurol.* 2001;434:289-307. <https://doi.org/10.1002/cne.1178>
18. Bensafi M. The role of the piriform cortex in human olfactory perception: Insights from functional neuroimaging studies. *Chemosens Percept.* 2012;5:4-10. <https://doi.org/10.1007/s12078-011-9110-8>
19. Zhou G, Lane G, Cooper SL, Kahnt T, Zelano C. Characterizing functional pathways of the human olfactory system. *Elife.* 2019;8:e47177. <https://doi.org/10.7554/eLife.47177>
20. Koeppe M, Galovic M. Functional imaging of the piriform cortex in focal epilepsy. *Exp Neurol.* 2020;330:113305. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113305>
21. McIntyre DC, Kelly ME, Dufresne C. FAST and SLOW amygdala kindling rat strains: comparison of amygdala, hippocampal, piriform and perirhinal cortex kindling. *Epilepsy Res.* 1999;35:197-209. [https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(99\)00012-1](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(99)00012-1)
22. Löscher W, Ebert U, Wahnschaffe U, Rundfeldt C. Susceptibility of different cell layers of the anterior and posterior part of the piriform cortex to electrical stimulation and kindling: comparison with the basolateral amygdala and "area tempestas". *Neuroscience.* 1995;66:265-76. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(94\)00614-B](https://doi.org/10.1016/0306-4522(94)00614-B)
23. Skopin MD, Bayat A, Kurada L, Siddu M, Joshi S, Zelano CM, et al. Epileptogenesis-induced changes of hippocampal-piriform connectivity. *Seizure.* 2020;81:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.07.008>
24. Haneef Z, Lenartowicz A, Yeh HJ, Levin HS, Engel J Jr, Stern JM. Functional connectivity of hippocampal networks in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55:137-45. <https://doi.org/10.1111/epi.12476>
25. Fahoum F, Lopes P, Pittau F, Dubeau F, Gotman J. Widespread epileptic networks in focal epilepsies: EEG-fMRI study. *Epilepsia.* 2012;53:1618-27. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03533.x>
26. Mirandola L, Ballotta D, Talamì F, Giovannini G, Pavesi G, Vaudano AE, Meletti S. Temporal lobe spikes affect distant intrinsic connectivity networks. *Front Neurol.* 2021;12:746468. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.746468>
27. Flanagan D, Badawy RA, Jackson GD. EEG-fMRI in focal epilepsy: local activation and regional networks. *Clin Neurophysiol.* 2014;125:21-31. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.06.182>
28. Türk BG, Metin B, Tekeli H, Sayman ÖA, Kızılkılıç O, Uzan M, et al. Evaluation of olfactory and gustatory changes in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure.* 2020;75:110-4. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.01.001>
29. Galovic M, Baudracco I, Wright-Goff E, Pillajo G, Nachev P, Wandschneider B, et al. Association of piriform cortex resection with surgical outcomes in patients with temporal lobe epilepsy. *JAMA Neurol.* 2019;76:690-700. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.0204>
30. Leon-Rojas JE, Iqbal S, Vos SB, Rodionov R, Miserocchi A, McEvoy AW, et al. Resection of the piriform cortex for temporal lobe epilepsy: a Novel approach on imaging segmentation and surgical application. *Br J Neurosurg.* 2021;18:1-6. <https://doi.org/10.1080/02688697.2021.1966385>
31. Borger V, Hamed M, Bahna M, Rácz Á, Illic I, Potthoff AL, et al. Temporal lobe epilepsy surgery: Piriform cortex resection impacts seizure control in the long-term. *Ann Clin Transl Neurol.* 2022; 9:1206-11. <https://doi.org/10.1002/acn3.51620>
32. Laufs H, Richardson MP, Salek-Haddadi A, Vollmar C, Duncan JS, Gale K, et al. Converging PET and fMRI evidence for a common area involved in human focal epilepsies. *Neurology.* 2011;77:904-10. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31822c90f2>
33. Kang JY, Yenokyan G, Hwang BY, Chen M, Penn R, Mampre D, Sperling MR, Kamath V. Odor identification predicts postoperative seizure control following magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapy. *Epilepsia.* 2020;61:1949-57. <https://doi.org/10.1111/epi.16645>