



**HAL**  
open science

## Late Holocene paleoenvironmental records in Eastern Bangladesh from lake sediments: A multi-proxy approach

J.M. Garnier, P. Debnath, L.F. Prado, E. Yokoyama, R.K. Das, P.-E. Mathe,  
M.S. Islam

► **To cite this version:**

J.M. Garnier, P. Debnath, L.F. Prado, E. Yokoyama, R.K. Das, et al.. Late Holocene paleoenvironmental records in Eastern Bangladesh from lake sediments: A multi-proxy approach. *Quaternary International*, 2020, 558, pp.39-46. 10.1016/j.quaint.2020.06.049 . hal-03153953

**HAL Id: hal-03153953**

**<https://hal.science/hal-03153953>**

Submitted on 17 Oct 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

1  
2 Late Holocene paleoenvironmental records in Eastern Bangladesh from lake  
3 sediments: a multi-proxy approach

4  
5 J-M Garnier <sup>a\*</sup>, J Garnier <sup>b</sup>, P Debnath <sup>c</sup>, L F Prado<sup>d</sup>, E Yokoyama<sup>e</sup> RK Das<sup>f</sup>, P-E  
6 Mathé <sup>a</sup>, MS Islam<sup>g</sup>

7  
8 \* Corresponding author

9 <sup>a</sup> Aix Marseille Univ, CNRS, IRD, INRA, Coll France, CEREGE, Aix-en-  
10 Provence, France, e-mail : [jmg.cerege@gmail.com](mailto:jmg.cerege@gmail.com)

11  
12 <sup>b</sup> Instituto de Geociências, Universidade de Brasília, IG/GMP-ICC Centro, 70919-970  
13 Brasília-DF, Brazil, e-mail : [garnier.geol@gmail.com](mailto:garnier.geol@gmail.com)

14 <sup>c</sup> Center for Environmental and Geographic Information Services (CEGIS), Dhaka-  
15 1212, Bangladesh, e-mail [prem10geo@gmail.com](mailto:prem10geo@gmail.com)

16  
17 <sup>d</sup> Instituto de Geociências, Campus Universitário Darcy Ribeiro ICC – Ala Central,  
18 Brasília, Distrito Federal, 70910-900, Brazil, e-mail : [lucianaprado@unb.br](mailto:lucianaprado@unb.br)

19  
20 <sup>e</sup> Instituto de Geociências, Campus Universitário Darcy Ribeiro ICC – Ala Central,  
21 Brasília, Distrito Federal, 70910-900, Brazil, e-mail : [eyokoyama@unb.br](mailto:eyokoyama@unb.br)

22  
23 <sup>f</sup> Bangladesh Center for Coastal and Ocean Studies (BACCOS), Dhaka-1000,  
24 Bangladesh, e-mail: [dhrubotosh@gmail.com](mailto:dhrubotosh@gmail.com)

25  
26 <sup>g</sup> Coastal Research Unit (CRU), Department of Geography and Environment,  
27 University of Dhaka, Dhaka-1000, Bangladesh, e-mail: [shahidul.geoenv@du.ac.bd](mailto:shahidul.geoenv@du.ac.bd)

28

29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50

**Abstract**

Lacustrine sediments in a poorly documented region regarding to lake sedimentation and paleo-environments (Bangladesh) were investigated using a multiproxy approach. Pukurpara Lake is located in eastern Bangladesh at an elevation of 360 m above sea level with a maximum water depth of 28 m. An age-depth model allowed us to investigate the changes in sedimentation that occurred since 850 CE. The high resolution multielement analyses by micro-X fluorescence scanning ( $\mu$ XRF) showed multiple variations over short increments. Variation in the abundance of elements with depth as well the ratios of the abundance of some elements (Fe/Ti and Zr/Rb) suggested both rapid and long-term changes in the origin of the material deposited, which, in turn, suggested changes in weather conditions. Principal Components Analysis (PCAs) mixing  $\mu$ XRF and Magnetic Susceptibility data allow identifying changes in geochemical redox processes between the Medieval Warm Period (MWP) and Little Ice Age (LIA). The drastic changes in the different proxies (magnetic susceptibility, diatom assemblages, fresh water/marine water diatom ratios, abundance of Fe and S, and the Fe/Ti ratio) were interpreted to be the result of climate change before and after the MWP-LIA transition period, the Little Ice Age period being relatively wet.

52 **1. Introduction**

53 Lake sediments are well-recognized archives that often record paleo-environmental  
54 and paleoclimate data through different environmental proxies (Bradley, 2015).  
55 Deposited sediments consist of authigenic produced minerals, organic remains,  
56 clastic particles and/or detrital material deposited during floods. Because of the  
57 complex network of interactions within the ecosystem, a multiproxy approach is more  
58 accurate than a single proxy approach (Wilhelm et al. 2012, Liu et al. 2014, Polanski  
59 et al. 2015). In addition, multi-proxy paleo-limnology investigations in tropical areas  
60 can help understand monsoon variations (Zhang et al. 2011, Xiao et al. 2018).

61 The Indian summer monsoon (ISM) and the East Asian summer monsoon (EASM)  
62 are two main subsystems of the Asian monsoon (Li et al., 2015) that affect a large  
63 part of India, Bangladesh and Myanmar. The present annual total rainfall in  
64 Bangladesh ranges from 1400 to 4400 mm (Ahammed and Hewa, 2012). However,  
65 paleo-environmental data for this region are still scarce, and no paleo-  
66 sedimentological studies on lakes in East India and Bangladesh have been  
67 performed (Nair et al. 2014). Therefore, lakes in Eastern Bangladesh are good  
68 candidates to sample sedimentological archives, and hence Pukurpara Lake was  
69 selected for this study. Several cores were retrieved from the lake in joint field  
70 campaigns by the Center Européen d'Enseignement et de Recherche en  
71 Geosciences de l'Environnement (CEREGE) and by the Department of Geography and  
72 Environment, University of Dhaka (DGE). Examination of microfossils (diatoms) and  
73 particle size analysis of sediments were performed by the DGE Laboratory. High-  
74 resolution continuous multielement analyses via micro-X-ray fluorescence ( $\mu$ XRF),  
75 magnetic susceptibility (MS), and  $^{14}\text{C}$  dating were performed by the CEREGE.  
76 Among microfossils, diatom assemblages are a proxy for their response to  
77 environmental conditions and climatic fluctuations (Anderson 2000, Holmgren et al.  
78 2012).  $\mu$ XRF-scanning is a fast and nondestructive analytical method that can  
79 quantify elemental geochemistry (lithogenic major elements) at very high resolution.  
80  $\mu$ XRF profiles of characteristic elements as well as abundance ratios of elements  
81 provide information for estimating key values, such as past weathering, leaching and  
82 erosion intensities, primary productivity, and paleo-redox conditions (Croudace et al.

83 2006, Francus et al. 2009). Mineral-magnetic studies of lake sediments have shown  
84 the potential of this method to provide detailed records of regional climate through  
85 rainfall variability (Williamson et al. 1998, Balsam et al. 2011, Warriar et al. 2017).  
86 Subtle changes in magnetic properties reflect changes in magnetic mineralogy, grain  
87 size, degree of oxidation, stoichiometry, and strain state. Among magnetic  
88 parameters, MS is an efficient and sensitive proxy to examine the lake environment.  
89 MS depends on the concentration and mineralogy of dominating ferrimagnetic  
90 minerals (oxydes magnetite, maghemite or iron sulfides), but may also on magnetic  
91 particle size (Mooney et al. 2002). Therefore, using a multiproxy approach, this study  
92 aims to: (i) provide sedimentological data for an area with no previous data and (ii)  
93 show that late Holocene climate major oscillations are reflected through multiple  
94 proxies over the period investigated in this area.

95

## 96 **2.1. Site locations and regional settings**

97 Raikkhong Lake, commonly known as Pukurpara Lake (Figure. 1), is only accessible  
98 by foot and is 9 hours from the Ruma Bazar. The lake is located a few kilometers  
99 from the triple point of the Myanmar-India-Bangladesh borders (Figure. 1) (22°01'12"  
100 N-22°01'54" N; 92°32'47"E-92°33'15'E) in Belichhari Upazila of the Rangamati  
101 District. The lake is 360 m above sea level and the maximum water depth is 28 m.  
102 The lake is elongated and is 1.62 km long and approximately 200 m wide (Figure. 1).  
103 The surface area is 0.39 km<sup>2</sup> and its catchment area is 2.29 km<sup>2</sup>. The slope of the  
104 catchment area is 10-28°. Pukurpara Lake is located in an area known as the  
105 Tertiary hills, characterized by sedimentary layers of the Bhuban Formation folded  
106 into a series of anticlines (upward folds) and synclines (downward folds) (Das, 2010,  
107 Debnath, 2013). The Bandarban and Rangamati districts of the CHT (Chittagong Hill  
108 Tracts) region have a tropical humid climate with significant rainfall during the  
109 monsoon season and a short, dry winter (November to January). The average  
110 temperature in Bandarban is 25.9 °C and the rainfall averages 2528 mm  
111 (<https://en.climate-data.org/location/57834/>). The CHT region is covered by dense forest  
112 and is inhabited by several ethnic minorities (details on the culture and lifestyle of the  
113 tribal communities are given in supplementary material)

114

## 115 **2.2. Materials and methods**

### 116 **2.2.1. Field work**

117 The bathymetry was determined by 75 measurement points (Figure 1 in the  
118 electronic Supplementary Materials). The contour maps were obtained by  
119 interpolating the depth using the inverse distance method in ArcGIS. During the  
120 surveys from 2012 to 2014, 6 cores were obtained. The longest core was 147-cm  
121 long and the codes ranged from P-1 to P-6 (Figure 2). The location of the cores in the  
122 lake and the depth of the coring (depths ranging from 15 to 23 meters) are given in  
123 the Figure 1 in the electronic Supplementary Materials. Data reported in this study  
124 were obtained from cores drilled close to each other and were studied separately in  
125 the CEREGE and DGE laboratories. Drilling was performed using a floating platform  
126 (raft) made in the Pukurpara village with local support. This raft is composed of four  
127 truck inner tubes firmly tied to four assembled bamboo platforms (Picture 1 in the  
128 electronic Supplementary Materials). We used different corers, including locally made  
129 piston corers for the P-3, P-4 and P-6 cores and a manufactured corer (Uwitec) for  
130 the P-1, P-2 and P-5 cores. Plexiglass cores obtained using the Uwitec corer were  
131 later opened in either Bangladesh or French laboratories, depending on the type of  
132 investigation.

### 133 2.2.2. Sediment sampling for laboratory analysis and types of analyses

134 The particle distribution of the lake sediment was determined using the hydrometer  
135 method for two cores (Debnath, 2013). Diatom analysis was performed on 20  
136 subsamples (2 cm from the top to a depth of 150 cm) on core P-6. Diatom  
137 identification was performed by using the key diatom catalog (Tooley, 1981, Round et  
138 al. 1990) as well as an internet database (<https://www.diatombase.org/>; <https://rbg-web2.rbge.org.uk/ADIAC/db/adiacdb.htm>). High-resolution (500  $\mu\text{m}$ ) **micro** X-ray  
140 fluorescence ( $\mu\text{XRF}$ ) core scanning was carried out using an ITRAX<sup>TM</sup> core scanner  
141 on core P-5. The following parameters for the  $\mu\text{XRF}$  analysis were used: Cr tube, 30  
142 kV, 45 mA, 15 s radiography, 200  $\mu\text{m}$  resolution, 40 kV, 40 mA, 600 ms, and optical  
143 image 20  $\mu\text{m}$ . The relative abundances of Al, Si, S, K, CA, Ti, Fe, Rb, Zr and Sn as  
144 well as the incoherence to coherence scattering ratio (Inc/coh Cr), which is a proxy for  
145 total organic matter (Croudace et al., 2006), were recorded. The Inc/coh Cr  
146 parameter attributed to the total organic matter was designed as OM (organic  
147 matter).  $\mu\text{XRF}$  raw data were normalized using kilo counts per second (kcps) to  
148 account for variations in XRF intensities and to reduce matrix effects (Jouve et al.,

149 2013). The low-field magnetic susceptibility (MS) was measured on MS3/MS2C  
150 Magnetic Susceptibility Magnetic core logging system. The material used for <sup>14</sup>C  
151 dating was either wood or organic-rich sediments. The dating was performed by  
152 Accelerator Mass Spectrometry (AMS) in the Poznan Radiocarbon Laboratory  
153 (Poznan, Poland).

154 In order to reduce the dimensionality of our dataset with a large number of variables  
155 and values, multivariate analysis (Principal Components Analysis (PCA)) were  
156 performed using the XLSTAT. This approach allows identifying elemental  
157 assemblages related to biogeochemical processes through linear combinations of  
158 elements that are likely controlled by mineral stoichiometry or geosciences  
159 processes. Bivariate plot of PC1 vs. PC2 are shown to summaries the greatest  
160 amount of variance in the dataset.

## 161 **Results**

### 162 **3.1. Particle distribution and size.**

163 Pictures of the cores are presented in Figure 2, which show a repeated alternation of  
164 thick laminated layers. Details of these laminations including light and dark layers are  
165 shown in the first 0-40 cm of core P-5, which shows layers less than 0.2 cm (Figure  
166 2). These laminated layers are interpreted as a response to local hydrologic forcing.  
167 The semi log graph of the particle size indicates that the sediments contain 36-41%  
168 clay, 34-41% silt and 23-25% sand.

### 169 **3.2. Age-depth model and sedimentation rate**

170 We calculated an age model despite the scarcity of data and the scattered values in  
171 the five <sup>14</sup>C dating age-depth plots (Figure. 3), which limits the construction of a  
172 robust age model. To obtain the age model, we combined the data from two cores  
173 retrieved very closely (P-5 and P-2) and their respective uncalibrated <sup>14</sup>C ages (Table  
174 SM-1 in the electronic Supplementary Materials). The calibrated ages were obtained  
175 using Bayesian statistics with the BACON software (Blaauw and Christen, 2011) and  
176 the IntCal13 calibration curve (Reimer et al. 2013) for the Northern Hemisphere. To  
177 interpolate the accumulation rates from the more recent date to the top, the core-top  
178 sample date was assigned as the core collection year (2014 C.E. or -64 cal yr BP).  
179 The accumulation rate of the bottom layer of the core was estimated to be the same  
180 obtained for the older depth; this was done because extrapolation of the

181 accumulation rate for the bottom layer presented a greater error. Therefore, for each  
182 core, the age-depth model allowed the calculation of an average sedimentation rate  
183 of 1.17 mm yr<sup>-1</sup>.

184

### 185 3.3. Diatom assemblages

186 The abundance of freshwater diatoms showed significant changes in the  
187 assemblage at a depth of approximately 65 cm (Figure 2 in the electronic  
188 Supplementary Materials). Under this depth, the diatom community was  
189 dominated by *Fragilaria ulna*, with the maximum abundance (45% of the total)  
190 found at a depth of 85 cm. Above this depth, *Achnanthes lintonensis* and *Synedra*  
191 *affinis* were present at a significant abundance, whereas *Fragilaria ulna*  
192 decreased. Both marine and freshwater diatoms were identified in the lake  
193 sediments. The presence of marine diatoms (mainly *Cocconeis britannica* and  
194 *Nitzschia balcanica*) (Figure 2 in the electronic Supplementary Materials) is a  
195 result of the erosion of the Tertiary marine Bhuban Formation. Considering that  
196 rate of sediment deposition due to erosion depends on the strength of rainfall and  
197 the hill slope, the ratio of fresh water to marine water diatoms can be used as an  
198 indicator of flood events. Accordingly, six major events for the 140 cm long core  
199 P-6 (Figure 3 in the electronic Supplementary Materials) were identified.

### 200 3.4. XRF results and relative abundance of elements

201 The relationship between the abundance of elements taken two by two shows that Si,  
202 Al, Rb, K and Ti are differently correlated between them ( $R^2$  ranging from 0.345 to  
203 0.957), present few scattered linear regressions (Figure 4), and their relative  
204 abundance vary by a factor of 2-5. The abundance of Ca presented a more scattered  
205 positive linear regression with the previous elements as shown by the Ca-Si  
206 relationship. These results suggest the presence of several mineral sources that  
207 make up the repeated alternation of millimeter thick laminated layers. In contrast, the  
208 abundance of OM was negatively correlated with other elements as shown by the Ti  
209 vs OM relationship ( $R^2 = 0.592$ ). Fe appeared to have little correlation with the other  
210 elements and often presented two groups of abundances; thus, two different types of  
211 relationships are shown for the OM-Fe relationship. Scattering in the Fe vs. OM, S  
212 and Ti relationships suggests that redox process occurred with a change in the



213 speciation of Fe. This point is discussed later with the variation of magnetic  
214 susceptibility. To determine the global relationship between all the elements, a  
215 principal component analysis (PCA) was performed on 1290 layers analyzed by  
216  $\mu$ XRF (corresponding to two successive values averaged) for each element (Figure  
217 5a). The PCA score of PC1 and PC2 axes accounts for 68,5 % of the total variance.  
218 PC1, with a score of 52,2 % of the total variance, is associated with Al, Si, Ti, K, Rb,  
219 Zr, S and Inc/coh Cr, and PC2, corresponding to 16,3 % of the total variance is  
220 associated with Fe, P and Ca. The PCA allows the differentiation of several distinct  
221 geochemical clusters: the cluster € (Ti, K, Al and Rb) correspond to fine terrigenous  
222 particles. This group is slightly separated from the cluster \$ (Ca and mainly Zr) that is  
223 usually attributed to coarse particles (Cuven et al. 2011, Kylander et al. 2011, Liu et  
224 al. 2014). As previously observed with the relationship between the element taken  
225 two by two (Figure 4), the cluster € is negatively correlated with the index Inc/coh Cr  
226 used as representative of the abundance of the organic matter (OM). Finally, the  
227 cluster ¥ (P and mainly Fe) separated from the cluster attributed to terrigenous  
228 particles confirms that Fe can be considered as a relevant criterion of the change of  
229 environmental conditions.

230 Analyzing the variation versus depth of the abundance of OM and the ratios of the  
231 relative abundance of elements reveals different sediment origins, as evidenced by  
232 the first 46 cm of core P-5 (Figure 6). The lighter sediment color between 15-29 cm  
233 and 41-46 cm appears associated with low values of OM. The Fe/Ti and Zr/Rb ratios  
234 have previously been used as indicators of detrital content (Liu et al. 2014, Croudace  
235 et al. 2006, Davies et al. 2015). The Zr/Rb ratios between 0 and 46 cm show  
236 variations opposite to those of the Fe/Ti ratios but similar to the Si/Ti ratios. The high  
237 values of the Zr/Rb ratio are associated with relatively coarse-grained sediments  
238 (Kylander et al. 2011, Liu et al. 2014) and are potentially linked with strong monsoon  
239 events. The Fe/Ti and Si/Ti ratios exhibited systematic opposing variations. For the  
240 layers between 15 and 29 cm, the consistent and high Si/Ti ratios likely reflect  
241 excess diatom Si with respect to detrital Si (Peinerud 2000). The consistent and low  
242 redox-sensitive Fe/Ti ratios (van der Bilt et al. 2015) reflect relatively stable redox  
243 conditions and homogenic input of detrital sediment, suggesting stable run-off  
244 conditions. Overall, the numerous and strong variations of the Fe/Ti, Zr/Rb and Si/Ti  
245 ratios over centimeter scales (or less, as exemplified at a depth of 29 cm) suggest

246 changes in the origin of the material deposited. Such changes could result from  
247 variations in the climate conditions and/or changes in flood frequency and the  
248 subsequent strong erosion processes of the catchment (Wilhelm et al. 2012).

249

### 250 3.5. Magnetic proxies

251 The magnetic susceptibility (MS) varied significantly from 2.5 to  $15 \times 10^{-5}$  SI. The  
252 variation in MS was not significantly positively correlated to the abundance of Fe  
253 (Figure 4 in the Electronic Supplementary Materials). The variations of MS versus  
254 time are discussed with those of the other proxies in the section 4.1.

255

## 256 4. Discussion

### 257 4.1. Remarkable covariations or opposing variations of some proxies

258 Using the age model, the variations of the different proxies likely reflect major climate  
259 changes and/or changes in environmental conditions during the investigated period.

260 Notably, we found covariation for MS vs Zr/Rb and opposing variation for MS vs S  
261 and Fe vs Zr/Rb during the investigated period (Figure 7 shows a plot of high-  
262 resolution XRF data averaged over each 2 cm interval). The remarkable opposite  
263 variations in the abundance of MS and S likely reflect a change in the redox  
264 conditions. Fe often matches with MS before 1400 CE, but less so later. The inverse  
265 correlation of Fe and MS after 1400 CE suggests that the magnetic properties  
266 depend more on the mineralogy of the iron minerals than on the amount of iron.  
267 Because the intensity of pedogenesis is linked to summer monsoon precipitation, the  
268 magnetic susceptibility can be used as a proxy for monsoon strength  
269 (Weijian et al. 1996), which indicates that high MS values correspond to humid  
270 periods and low MS values correspond to drier conditions (Hu et al. 2000, Jin et al.  
271 2001, Cao et al. 2012, Warriar et al. 2017).

272

### 273 4-2 Identifying major late Holocene climatic events and climatic changes

274 4-2-1 Climate change between Medieval Warm Period (MWP) and Little Ice Age (LIA)  
275 in East Asia. The Medieval Warm Period (MWP) is also known as the Medieval  
276 Climate Anomaly (MCA). According to the studies, the timing of the MWP and LIA  
277 periods differs in East Asia. For example, the MWP has been recorded as between  
278 900-1100 AD in Himalaya and central India (Polansky et al. 2014), or 1000-1300 AD  
279 in central Asia (Yang et al. 2009); and the LIA has been recorded as between 1515-

280 1715 AD (Polansky et al. 2014) or 1400-1700 AD (Yang et al. 2009). Therefore, the  
281 timing of the MWP-LIA transition also varies according the different studies (1000-  
282 1400 AD). This transition was characterized by a decrease in precipitation over the  
283 EASM (East Asian Summer Monsoon) region, indicating a “warm-wet” Medieval  
284 climate and a “cool-dry” LIA climate (Chen et al. 2015 Large variations of climatic  
285 proxies observed here have been also reported elsewhere in Asia. Ling et al. (2018)  
286 using XRF data and organic carbon content on sediments from the lake Toson Lake  
287 (northeastern Tibetan Plateau) suggested a warm and dry climate during MWP and a  
288 cold and wet LIA. Suokhrie et al. 2018, using benthic foraminifera to reconstruct past  
289 monsoon changes in the sediments of the Gulf of Bengal, reported an increased  
290 monsoon discharge during the Medieval Warm Period (MWP) and lower during the  
291 Little Ice Age (LIA). Impact of geographic location is also evidenced by the results of  
292 the climate model simulation of tropical precipitation over the past millennium for the  
293 East Asia-Australia area provided by Yan et al. (2015), which shows that Bangladesh  
294 is located between dry LIA and wet LIA condition zones, with variable precipitation  
295 during the LIA compared with the MCA. More specifically for the LIA period, several  
296 studies showed rather similar climate conditions in East Asia. The variations of  
297 lithogenic elements (Rb, Sr, Ti, Zn, As and Fe) during the past 1300 years in the  
298 varved sediments of Lake Xiaolongwan (north-eastern China, Chu et al. 2013) show  
299 that the Little Ice Age may have been a period characterized by strong physical  
300 weathering associated with a higher value of lithogenic elements. Similarly, the study  
301 from Chen et al. (2006) in Central Asia reported that both the decreased temperature  
302 within China and the negative anomalies of the North Atlantic Oscillation (NAO)  
303 during this period may have contributed to the humid climate during LIA. Intense wet  
304 phases 1570 AD to 1860 AD were also reported by Veena et al. (2014) in the  
305 Pookode lake (Kerala, India) using sediment texture, chemical weathering intensity  
306 (CWI), phytolith and pollen assemblages. Conversely, historical records show severe  
307 drought periods associated with famines in India during the LIA (Uberoi, 2012).

#### 308 4-2-2. Identifying geochemical processes and climate changes at Pukurpara lake

309 The combination of relevant proxies recorded on sediments deposited in the lake  
310 should allow identifying significant changes in geochemical processes and in turn to  
311 climate change. The significant abrupt and strong variation of Fe, Zr/Rb, S and MS  
312 that occurred approximately 1150 CE as well as their highest and lowest recorded  
313 values during the 1350-1730 period (Figure 7) are likely associated with important

314 changes in climate conditions. The first period in which the above strong variations  
315 were observed correspond to the beginning of the MWP-LIA transition period and the  
316 second period corresponds to the LIA. Furthermore, changes in the freshwater  
317 diatom abundance likely reflect changes in environmental conditions. The  
318 assemblage of diatoms showed an important change in species at a depth of  
319 approximately 65 cm (Figure 2 in the electronic Supplementary Materials) that  
320 corresponded to an age of approximately 1150 CE. This period is characterized by  
321 the arrival of *Synedra affinis* and *Achnanthes lintonensis* that follow a decrease of  
322 *Fragilaria ulna* exhibiting a great abundance from 945-1150 CE. Notably, the change  
323 of the diatom assemblage occurred at period that also showed significant changes in  
324 the abundance of other proxies (Fe, S and MS; Figure 7). In addition, the ratio of  
325 fresh water to marine diatoms can be used as an indicator of flood events. Therefore,  
326 from 1400-1700 CE, the consistently low fresh water/marine water diatom ratios  
327 (Figure 6 7) either suggest high erosion processes, or weak primary production. The  
328 changes of several proxies observed during the period around 1350 AD allow  
329 concluding to a change of climate. To go further in the interpretation, we performed  
330 two PCAs (Figure. 5b and 5c), mixing  $\mu$ XRF and MS data that both were analyzed on  
331 the same core. The PCA of the Figure 5b corresponds to the dataset after 1350 AD,  
332 i.e. the LIA to actual period (LIA group here after) and the Figure 5c refers to data  
333 before 1350 AD i.e. the MWP period (MWP group here after). These two PCAs were  
334 performed for each group on data corresponding to the values averaged for each 2  
335 cm of each element and for MS. PC1 and PC2 for each PCA account for more than  
336 78 % of the total variance with PC1 accounting for 68.1 % and 56.0 % and PC2  
337 accounting for 10.1 % and 22.6 % of the total variance for the group A and B,  
338 respectively. The two groups present very similar PCAs for Ti, K, Al, Rb and Si  
339 cluster €) that is negatively correlated with Inc/coh Cr. This agree with the lamination  
340 of grey clay layers and darker organic-rich layers observed Figure 6. However,  
341 significant differences between the two groups are observed: (i) Zr is included in the  
342 cluster € for the LIA group but is slightly separated for the MWP group (cluster \$); (ii)  
343 Fe, S and P in the cluster ¥ are relatively positively correlated with the index Inc/coh  
344 Cr in the LIA group but, are negatively correlated for the MWP group. (iii) MS belong  
345 to the cluster € representing terrigenous and pedogenetic minerals and is negatively  
346 correlated to Fe (cluster ¥) for the LIA group whereas MS is less correlated to the  
347 cluster € and close to Fe (cluster ¥) for the MWP group. Furthermore, considering the

348 variation of MS versus the abundance of Fe for the groups LIA and MWP (after and  
349 before 1350 D), two distinct groups ( $R^2$  values of 0.250 and 0.175, respectively) with  
350 higher MS and Fe for the LIA group were observed (Figure 2 in the electronic  
351 Supplementary Materials). All these features suggest change in environmental and  
352 climate conditions. For the LIA group with a high MS and relatively low Fe content,  
353 the negative correlation between MS and Fe (Figure 5b and Figure 7) suggests a  
354 control by allochthonic magnetite ( $Fe_3O_4$ ), even potentially with titanomagnetite in  
355 agreement with the close position of MS and Ti in the terrigenous cluster €. However,  
356 the proximity of Fe and S opposed to MS may also suggest the presence of small  
357 amounts of secondary authigenic ferrimagnetic iron sulfide (such as greigite,  $Fe_3S_4$ )  
358 resulting from redox processes in agreement with the proximity of the index Inc/coh  
359 Cr. For the MWP group conversely, the relatively low MS seems to be controlled by  
360 Fe (cluster ¥ in Figure 5c and Figure 7) thus, suggesting the presence of low  
361 paramagnetic iron minerals. As concern the different behaviors of Zr between the two  
362 periods, for the LIA group, Zr is well correlated with other elements of the terrigenous  
363 cluster and then suggest an equivalent contribution of fine and coarse particles. For  
364 the MWP group at the opposite, the separated position of Zr from the cluster €  
365 suggests the effect of stronger erosion periods, associated to higher rainfall periods,  
366 leading to layers richer in coarse particles. This feature is particularly evidenced by  
367 the variation of Zr versus time (Figure 5 in the electronic Supplementary Materials)  
368 showing 3 periods of high Zr concentration. All the above results suggest a rather wet  
369 LIA as observed in other places in East Asia.

370

### 371 **Conclusion:**

372 This study examined the first multiproxy recording of 150 cm of laminated sediments  
373 deposited in a lake in Bangladesh. This provided insight into lake sedimentation and  
374 paleo-environments in a poorly documented region. Our results, over a period of  
375 1150 years, show changes in environmental conditions attributed to the changing  
376 climatic conditions that occurred before and after the MWP-LIA transition in this area.  
377 Considering the abundance of element given by  $\mu$ XRF analysis and MS data for the  
378 dataset before and after 1350 AD and using a PCA approach allowed to go further  
379 and to identify elemental assemblages related to geochemical processes and in turn  
380 to climate change. Although the investigation of the lake using hand coring (limited to

381 150 cm) was not sufficient to investigate older paleo-environments, lakes located in  
382 this area appear to be good candidates for investigating the paleo-environment and  
383 paleo-monsoon during the Holocene epoch in an area that is poorly documented.

#### 384 Acknowledgements

385 The authors acknowledge the students and researchers that participated to the field  
386 investigations (Palliès C. Travassac F., Rigaud S. and Radakovitch O.) and others  
387 Bangladeshi students (Salam A. and Islam Z.). The first and last authors express  
388 their sincerest thank for all people from the village of Boga lake and Pukurpara for  
389 their kind hospitality with a special mention for Siam Didi's. We thank also Marta  
390 Gracia M. from the CEREGE for the microXRF analysis of the cores.

391

#### 392 References

393

394

395 Ahammed F. and Hewa G.A., 2012. Development of hydrological tools using extreme  
396 rainfall events for Dhaka, Bangladesh. *Water International*, 37 : 43-52.

397

398 Anderson N.J., 2000. Miniview: Diatoms, temperature and climatic change. *European*  
399 *Journal of Phycology* 35 (4) : 307-314

400 Balsam W.L., Ellwood B.B., Williams E.R., Long X., El Hassani A., 2011. Magnetic  
401 susceptibility as a proxy for rainfall: Worldwide data from tropical and temperate  
402 climate. *Quaternary Science Reviews* 30 ,19-20 : 273-274

403 van der Bilt, W.G.M., Bakke, J., Vasskog, K., D'Andrea, W.J., Bradley, R.S.,  
404 Ólafsdóttir, S., 2015. Reconstruction of glacier variability from lake sediments reveals  
405 dynamic Holocene climate in Svalbard. *Quaternary Science Reviews* 126, 201-218.

406

407 Blaauw M., Christen J.A., 2011. Flexible paleoclimate age-depth models using an  
408 autoregressive gamma process. *Bayesian Analysis* 6 : 457-474

409

410 Bradley R.S., 2015. *Reconstructing Climates of the Quaternary*, Chapter 9,  
411 Academic press: pp. 319-334

412

413 Cao L.L., Wang P., Wang J.H., Wang X.J., Yang J., 2012. Changes in magnetic  
414 susceptibility and grain size of Holocene sediments of the Pearl River estuary and  
415 climate changes reflected by them. *Marine Science Bulletin*14-2: 70-81

416 Chen F., Huang X., Holmes J.A., Chen J., 2006. Humid Little Ice Age in arid central  
417 Asia documented by Bosten Lake, Xinjiang, China. *Science in China Series D: Earth*  
418 *Sciences*, 49, 1280-1290.

419 Chen J.H., Chen F.H., Feng S., Huang W., Liu J.B., Zhou, A.F., 2015. Hydroclimatic  
420 changes in China and surroundings during the Medieval Climate Anomaly and Little  
421 Ice Age: Spatial patterns and possible mechanisms: *Quaternary Science*  
422 *Reviews*,107, 98–111

423

424 Chu, G., Sun, Q., Li, S., Lin, Y., Wang, X., Xie, M., Shang, W., Li, A., Yang, K., 2013.  
425 Minor element variations during the past 1300 years in the varved sediments of Lake  
426 Xiaolongwan, north-eastern China. *GFF*, Vol. 135, 265–272.

427

428 Croudace I.W., Rindby A., Rothwell R.G., 2006. ITRAX: description and evaluation of  
429 a new multi-function X-ray core scanner. *New techniques in sediment core analysis*.  
430 From: Rothwell, R.G. Geological Society, London, Special Publications 267 : 51-63

431 Cuvén S., Francus P., Lamoureux S., 2011. Mid to Late Holocene hydroclimatic and  
432 geochemical records from the varved sediments of East Lake, Cape Bounty,  
433 Canadian High Arctic. *Quaternary Science Reviews* 30, 2651-2665

434

435 Das RK., 2010. Reconstruction of paleo-Monsoon of Bangladesh based on lake  
436 sediment signature: a study of Bogakine lake. Unpub. MS Thesis, University of  
437 Dhaka, 87.

438

439 Debnath P., 2013. Reconstruction of Palaeo-monsoon and its Implication to the  
440 Formation of Bogalake and Pukurpara Lakes in the Hill Districts of Bangladesh.  
441 Unpub MS Thesis, University of Dhaka, 119p

442 Francus P., Lamb H., Nakagawa T., Marshall M., Brown E., & Members Suigetsu  
443 2006 Project., 2009. The potential of high-resolution X-ray fluorescence core

444 scanning: applications in paleolimnology. *PAGES (Past Global Changes) News*, 17-  
445 3 : 93-95.

446

447 Holmgren K., Risberg J., Freudendahl J., Achimo M., Ekblom A., Mugabe J.,  
448 Norström E., Siteo S., 2012. Water-level variations in Lake Nhauhache,  
449 Mozambique, during the last 2,300 Years. *J. Paleolimnol.* 48: 311–322

450 Hu S., Wang S., Appel E., Ji L., 2000. Environmental mechanism of magnetic  
451 susceptibility changes of lacustrine sediments from Lake Hulun, China. *Science in*  
452 *China Series D. R : Earth Sciences*, 43, 534–540.

453 Jin Z., Wang S., Shen J., Ji J., Li F., 2001. Weak chemical weathering during the  
454 Little Ice Age recorded by lake sediments. *Science in China Series D: Earth Sciences*  
455 44 (7) : 652–658

456 Jouve G., Francus P., Lamoureux S., Provencher-Nolet L., Hahn A., Haberzettl T.,  
457 Fortin D., Nuttin L., 2013. Micro-sedimentological characterization using image  
458 analysis and  $\mu$ -XRF as indicators of sedimentary processes and climate changes  
459 during Lateglacial at Laguna Potrok Aike, Santa Cruz, Argentina. *Quatern. Sci. Rev.*,  
460 71: 191-204

461

462 Kylander ME, Ampel L, Wolffarth B, Veres D., 2011. High-resolution X-ray  
463 fluorescence core scanning analysis of Les Echets (France) sedimentary sequence:  
464 new insights from chemical proxies. *Journal of Quaternary Science* 26(1) : 109-11

465 Li Y., Wang N., Zhou X., 2005. Synchronous or asynchronous Holocene Indian and  
466 East Asian summer monsoon evolution: A synthesis on Holocene Asian summer  
467 monsoon simulations, records and modern monsoon indices. *Global and Planetary*  
468 *Change* 116: 30-40

469 Ling Y., Dai X., Zheng M., Sun Q., Chu G., Wang H., Xie M., Shan Y., 2018. High-  
470 resolution geochemical record for the last 1100 yr from Lake Toson, northeastern  
471 Tibetan Plateau, and its climatic implications. *Quaternary International*, 487, 61-70



472 Liu J., Chen J., Selvaraj K., Xu Q., Wang Z., Chen F., 2014. Chemical weathering  
473 over the last 1200 years recorded in the sediments of Gonghai Lake, Lvliang  
474 Mountains, North. *Boreas* 43(4) : 914-923  
475

476 Mooney S. D., Geiss C., Smith, M.A., 2002. The Use of Mineral Magnetic Parameters  
477 to Characterize Archaeological Ochres. *Journal of Archaeological Science*,30: 511-  
478 523.  
479

480 Nair K.M., Abeesh C., Achyuthan H., 2014. Late quaternary-Holocene  
481 paleoenvironmental reconstitution and hydrodynamics based on some lakes and  
482 marine sediments of India : a review. *Journal of Geological Society of Sri Lanka* 16 :  
483 159-170

484 Peinerud E.K., 2000. Interpretation of Si concentrations in lake sediments: Three  
485 case studies. *Environmental Geology* 40(1):64-72  
486

487 Polanski S., Fallah B., Befort D.J., Prasad S., Cubasch U., 2014. Regional moisture  
488 change over India during the past Millennium: A comparison of multi-proxy  
489 reconstructions and climate model simulations. *Global and Planetary Change* 122 :  
490 176-185  
491

492 Reimer P.J., Bard E., Bayliss A., Beck J.M .... Van der Plicht J., 2013. IntCal13 and  
493 Marine13 Radiocarbon Age Calibration Curves 0-50,000 Years Cal BP. *Radiocarbon*  
494 55 (4) : 1869-1887  
495

496 Round, F.E., Crawford, R.M. and Mann, D.G., 1990. *The Diatoms. Biology and*  
497 *Morphology of the Genera*. Cambridge University Press, Cambridge, 747 pp

498 Suokhrie T., Saalim S.M., Saraswat R., Nigam R., 2018. Indian monsoon variability in  
499 the last 2000 years as inferred from benthic foraminifera. *Quaternary International*  
500 479, 128-140  
501

502 Tooley M. J., 1981. *Methods of Reconstruction*. In M. J. Tooley, & I. Simmons Eds.  
503 *The Environment of British Prehistory* pp. 1-48.

504  
505 Uberio C., 2012. Little Ice Age in Mughal India: Solar minima linked to droughts?  
506 *Eos* 93, 44, 30: 437-439

507 Veena M.P., Achyuthan H., Eastoe C., Farooqui A., 2014. A multi-proxy  
508 reconstruction of monsoon variability in the late Holocene, South India *Quaternary*  
509 *International* 325, 63-73.

510 Warriar A.K., Sadeep K., Shankar R., 2017. Climatic periodicities recorded in lake  
511 sediment magnetic susceptibility data: Further evidence for solar forcing on Indian  
512 summer monsoon. *Geoscience Frontiers*, 8 (6) : 1349-1355

513 Weijian Z., Donahue D.J., Porter S.C., Jull T.A., Xiaoqiang L., Stuiver M., Zhisheng  
514 A., Matsumoto E., Guangrong D., 1996. Variability of Monsoon Climate in East Asia  
515 at the End of the Last Glaciation. *Quaternary Research*, 46(3): 219-229

516  
517 Wilhelm B., Arnaud F., Sabatier P., Crouzet C., Brisset E., Chaumillon E., Disnar  
518 J.R., Guiter F., Malet E., Reyss J.L., Tachikawa K., Bard E., Delannoy J.J., 2012.  
519 1400 yr of extreme precipitation patterns over the Mediterranean French Alps and  
520 possible forcing mechanisms. *Quaternary Research* 78(1) : 1-12

521 Williamson D., Jelinowska A., Kissel C., Tucholka P., Gibert E., Gasse F., Massault  
522 M., Taieb. M, Campo E., Wieckowski K., 1998. Mineral-magnetic proxies of  
523 erosion/oxidation cycles in tropical maar-lake sediments (Lake Tritrivakely,  
524 Madagascar): paleoenvironmental implications. *Earth and Planetary Science Letters*  
525 155 (3-4) : 205-219

526 Xiao J., Zhang S., Fan J., Wen R., Xu Q., Inouchi Y., Nakamura T., 2018. The 4.2 ka  
527 event and its resulting cultural interruption in the Daihai Lake basin at the East Asian  
528 summer monsoon margin. *Quaternary International*, in press  
529 doi.org/10.1016/j.quaint.2018. 06.025

530  
531 Yan H., Wei W., Soon W., An Z., Zhou W., Liu Z., Wang Y., Carter R.M., 2015.  
532 Dynamics of the intertropical convergence zone over the western Pacific during the  
533 Little Ice Age. *Nature Geoscience* 8: 315-320

534

535 Yang B., Wang J., Brauning A., Dong Z. Esper J., 2009. Late Holocene climatic and  
536 environmental changes in arid central Asia. *Quaternary International*, 194, 68-78

537

538 Zhang J., Chen F., Holmes J.A., Li H., Gu X., Wang J., Li S., Lü Y., Zhao Y., Qiang  
539 M., 2011. Holocene monsoon climate documented by oxygen and carbon isotopes  
540 from lake sediments and peat bogs in China: a review and synthesis. *Quaternary  
541 Science Reviews* 30 (15-16): 1973-1987

542

543

544

545

546

547

548

549

550

551

552

553

554

555

556

557

558

559

560

561

562

563

564

565

566

567

568

569

570

571

**Titre en français : Neuropathologie de l'épilepsie**

**Titre en anglais : Neuropathology of Epilepsy**

**Auteurs**

Suzanne Tran<sup>1</sup>, Bertrand Mathon<sup>2,3</sup>, Elise Morcos-Sauvain<sup>1</sup>, Julie Lerond<sup>2,4</sup>, Vincent Navarro<sup>2,5,6</sup>, Franck Bielle<sup>1,2,4</sup>

**Affiliations**

<sup>1</sup> AP-HP, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Département de Neuropathologie, Paris, France

<sup>2</sup> Sorbonne Université, Inserm, CNRS, Paris Brain Institute, ICM, AP-HP.Sorbonne Université, Paris, France

<sup>3</sup> AP-HP, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Service de Neurochirurgie, Paris, France

<sup>4</sup> SIRIC CURAMUS (CANCER UNITED RESEARCH ASSOCIATING MEDICINE, UNIVERSITY & SOCIETY) - site de recherche intégrée sur le cancer IUC - APHP.Sorbonne Université, Paris, France.

<sup>5</sup> AP-HP, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Service de Neurologie, Paris, France

<sup>6</sup> Centre de Référence des Épilepsies Rares.

**Coordonnées**

Franck Bielle

Département de Neuropathologie, Laboratoire Escourolle

Hôpital de la Pitié-Salpêtrière

46-83 Bd de l'Hôpital

75013 PARIS

FRANCE

Tél : +33 1 42 16 18 90

Fax : +33 1 42 16 18 99

Mail : franck.bielle@aphp.fr

## **Résumé en français**

La neuropathologie de l'épilepsie vise à caractériser les lésions cérébrales à l'origine d'une épilepsie, identifiées lors d'une chirurgie curative ou plus rarement d'une biopsie ou d'une autopsie. Les principales caractéristiques histologiques et immunohistochimiques de plusieurs entités sont décrites : la sclérose hippocampique, les tumeurs associées à l'épilepsie à long terme, les malformations corticales, les malformations vasculaires, les cicatrices gliales, les encéphalites et la lipofuscinose neuronale focale. La démarche diagnostique, le diagnostic différentiel et les outils immunohistochimiques sont détaillés afin de fournir au pathologiste un référentiel synthétique pour aborder le large éventail des lésions épileptogènes.

## **Résumé en anglais**

The neuropathology of epilepsy aims at diagnosing the cerebral lesions underlying epilepsy that are obtained from epilepsy surgery, or rarely from biopsy or autopsy. The main histopathological and immunohistochemical characteristics of several entities are described: epilepsy-associated hippocampal sclerosis, long term epilepsy-associated tumours, cortical malformations, vascular malformations, glial scars, encephalitides, and focal neuronal lipofuscinosis. The diagnostic approach, the differential diagnosis and the histochemical and immunohistochemical tools are detailed in order to provide the pathologist with a summarized toolkit to handle the broad range of epileptogenic lesions.

## **Introduction**

L'épilepsie concerne 600 000 patients en France et peut se compliquer de traumatismes, d'un handicap et d'une surmortalité (1). En cas de résistance aux médicaments antiépileptiques (**épilepsie pharmacorésistante**), la chirurgie curative de l'épilepsie vise à réséquer la région cérébrale initiant les crises d'épilepsie, et donne accès au tissu cérébral. Plus rarement, un prélèvement cérébral peut provenir d'une biopsie cérébrale, réalisée pour obtenir un diagnostic étiologique. Enfin des prélèvements peuvent être obtenus lors d'une autopsie.

L'analyse de 9500 échantillons de chirurgie de l'épilepsie a permis de montrer la fréquence des différents aspects histologiques qui seront détaillés dans les chapitres suivants (1): la sclérose hippocampique (36%), les tumeurs associées à l'épilepsie (24%), les malformations corticales (20%), les malformations vasculaires (6%), les cicatrices gliales (5%), les encéphalites (2%), l'absence de lésion (8%).

## **Sclérose Hippocampique associée à l'épilepsie**

La sclérose hippocampique associée à l'épilepsie (SHAE) est la cause la plus fréquente d'épilepsie pharmacorésistante (2, 3). La physiopathologie en reste mal comprise et repose probablement sur des mécanismes différents selon les patients (4). Les crises fébriles d'épilepsie de l'enfant sont un des principaux facteurs de risque de développer cette lésion. La survenue de lésions de l'hippocampe chez l'enfant serait liée à l'excès d'activation neuronale (excitotoxicité) responsable d'une perte neuronale (5). Une gliose astrocytaire se développe en parallèle du fait de la libération de nombreuses cytokines pro-inflammatoires, et est responsable de la consistance anormalement ferme du tissu hippocampique décrite par le terme de « sclérose » (6). Après un bilan préopératoire multidisciplinaire, la prise en charge neurochirurgicale consiste en l'ablation de l'amygdale et de l'hippocampe, parfois associée à la résection du pôle temporal (7, 8). L'examen macroscopique repose sur des

tranches de section coronales de l'hippocampe (9). Le diagnostic est fait dès la coloration standard par hématoxyline et éosine (H&E). Les immunomarquages anti NeuN (*Neuronal nuclear antigen* pour Antigène nucléaire neuronal) et anti GFAP (*Glial Fibrillary Acidic Protein* pour Protéine Acide Fibrillaire Gliale) facilitent l'évaluation de la perte neuronale et de la gliose.

Les étapes du diagnostic sont (i) le diagnostic de SHAE, (ii) la catégorisation selon la classification proposée par ILAE (*International League Against Epilepsy*) (10-14), et (iii) la recherche d'une deuxième lésion épileptogène associée (on parle alors de **pathologie duale**). Le diagnostic de SHAE repose sur la mise en évidence d'une perte neuronale dans la corne d'Ammon avec préservation des neurones du subiculum (Figure 1). La SHAE se démarque ainsi de la sclérose hippocampique associée aux maladies neurodégénératives dans laquelle la perte neuronale affecte également le subiculum (6, 15). La SHAE présente typiquement une gliose astrocytaire caractérisée par un très dense réseau de prolongements astrocytaires, et souvent une modification de la couche des grains du gyrus denté : perte neuronale, dispersion ou duplication (Figure 1) (6, 15, 16). Les neurones persistant dans le champ ammonien CA4 peuvent être hypertrophiques et ne doivent alors pas être confondus avec les neurones dysmorphiques de la dysplasie corticale focale de type II (17). La classification selon ILAE dépend de l'importance de la perte neuronale dans les champs ammoniens CA1 et CA4. Le type 1, le plus fréquent, correspond à une perte sévère dans CA1 et CA4, le type 2 à une perte prédominant dans CA1, le type 3 à une perte prédominant dans CA4, le type « gliose isolée » à l'absence de perte neuronale significative (Tableau 1). Cette classification corrèle avec des complications cognitives différentes et pourrait correspondre à des étiologies différentes (18, 19). La recherche d'une pathologie duale, c'est-à-dire la présence d'une deuxième lésion épileptogène doit être systématiquement faite dans l'hippocampe ou le tissu cérébral associé à l'hippocampe : gyrus parahippocampique voire le pôle temporal en fonction du type de résection. Cette seconde lésion peut appartenir aux différentes catégories de lésions épileptogènes citées en introduction, comme par exemple une dysplasie corticale focale.

## Tumeurs associées à l'épilepsie à long terme

Bien que toute tumeur au contact du cortex cérébral puisse se compliquer d'épilepsie, on désigne par tumeurs associées à l'épilepsie à long terme (*Long Term Epilepsy-associated Tumours*) certaines tumeurs cérébrales où le pronostic est conditionné par l'épilepsie plutôt que par le risque oncologique (20, 21). Il s'agit de tumeurs de volume stable pour lesquelles l'indication neurochirurgicale repose sur le contrôle de l'épilepsie et non sur celui de l'évolutivité tumorale. Les types tumoraux seront abordés succinctement ici (Tableau 2 et Figure 2) et sont présentés en détails dans la classification selon l'OMS 2016 (22) à l'exception des PLNTY (pour *Polymorphous Low-Grade Neuroepithelial Tumour of the Young*) qui sont cependant reconnues dans l'actualisation n°6 par le comité cIMPACT-NOW (*consortium to inform molecular and practical approaches to CNS tumor taxonomy* pour consortium visant à notifier les méthodes moléculaires et pratiques de taxonomie des tumeurs du système nerveux central) (23). L'identification des tumeurs associées à l'épilepsie à long terme peut être aidée par la mise en évidence d'altérations moléculaires. Le principal diagnostic différentiel à rechercher est un gliome diffus, particulièrement si l'apparition de l'épilepsie est récente (l'évolutivité volumétrique de la tumeur est alors inconnue) ou s'il existe une croissance du volume tumoral au cours du suivi radiologique.

Le **gangliogliome** et la **tumeur neuroépithéliale dysembryoplasique (DNET)** sont les plus fréquents. Il s'agit de tumeurs glioneuronales situées le plus souvent dans le lobe temporal. Le **gangliogliome** présente une composante gliale, souvent astrocytaire piloïde, et une composante neuronale faite de cellules ganglionnaires (24). La mise en évidence de cellules ganglionnaires binucléées permet d'affirmer leur caractère tumoral de façon objective. Des cellules ganglionnaires mononucléées sont possibles mais posent le problème du diagnostic différentiel avec des neurones résiduels. Ces tumeurs comportent typiquement des corps granuleux éosinophiles et un infiltrat inflammatoire lymphocytaire périvasculaire. 70% de ces tumeurs expriment CD34, souvent sous forme de cellules étoilées extravasculaires (25).



L'altération moléculaire la plus fréquemment retrouvée est la mutation BRAF V600E (40% des cas) (26-28). La **DNET** se distingue par une architecture dénommée « l'élément glioneuronal spécifique » : celui-ci est formé de cellules pseudo-oligodendrogiales régulières associées à une substance fibrillaire et disposées autour d'axes parallèles séparés entre eux par une substance myxoïde contenant des neurones flottants (29-31). Les altérations moléculaires les plus fréquentes sont les mutations faux sens de FGFR1 N546K et K656E (40%), la duplication du domaine tyrosine kinase de FGFR1 (40%), et plus rarement la mutation BRAF V600E (10%) (27, 32, 33). Le **xanthoastrocytome pléomorphe (PXA)** comporte des cellules aux noyaux pléomorphes et aux cytoplasmes épithélioïdes, abondants et lipidisés, entourées par une riche trame de réticuline réalisant des encorbellements monocellulaires (34, 35). Ces tumeurs présentent souvent un infiltrat inflammatoire lymphocytaire et une expression de CD34. L'altération moléculaire la plus fréquente est la mutation BRAF V600E (26-28, 36). Le **gliome angiocentrique** est constitué de cellules astrocytaires fusiformes réalisant des pseudo-rosettes périvasculaires : l'immunophénotype des cellules périvasculaires est Olig2 négatif et EMA positif punctiforme (37-39). L'altération moléculaire constante est le gène de fusion *MYB-QKI* (40). Récemment, des entités plus rares ont été décrites. La **tumeur neuronale multinodulaire et vacuolisante (MVNT** pour *Multinodular Vacuolating Neuronal Tumour*, assimilée aux gangliocytomes selon OMS 2016) est organisée en nodules dans la substance blanche et en moindre partie dans le cortex cérébral (22, 41-44). Les cellules tumorales sont des neurones au cytoplasme vacuolisé séparés par un fond évoquant le neuropile du cortex cérébral. L'immunophénotype des neurones est anormal : NeuN négatif, Chromogranine A souvent négatif, Olig2 positif, ELAVL2/HuB positif (pour *ELAV like neuron-specific RNA binding protein 2/Hu-antigen B*, qui est un marqueur exprimé dans le lignage neuronal dès le stade de précurseur neuronal). Le fond fibrillaire est fortement positif pour Internexine-alpha. Les altérations moléculaires sont variables et activent la voie des MAP kinases : mutation BRAF G469S ou L597R, délétion de l'exon 2 ou 3 de *MAP2K1*, mutation *MAP2K1* Q56P, gènes de fusion *FGFR2-INA* ou *FGFR2-ZMYND11* (41, 44, 45). Les **tumeurs neuroépithéliales polymorphes de bas grade du**

**sujet jeune (PLNTY)** présentent des cellules monomorphes pseudo-oligodendrogiales ou au noyau ovoïde et qui réalisent de vagues pseudorosettes autour d'une vascularisation endocrinoïde. Elles sont souvent fortement calcifiées et expriment souvent le CD34 (46, 47). Les altérations moléculaires les plus fréquentes sont des gènes de fusions impliquant *FGFR2* et *FGFR3* (par exemple *FGFR3-TACC3*) et les mutations BRAF V600E (46).

### **Les malformations du cortex cérébral**

Les malformations du cortex cérébral relevant d'une chirurgie curative de l'épilepsie correspondent le plus souvent aux **dysplasies corticales focales** (FCD pour *Focal Cortical Dysplasia*) (48). La classification proposée par l'ILAE en 2011 distingue trois catégories (15, 49) (Tableau 3). Le **type I** correspond aux anomalies de l'architecture du cortex cérébral en l'absence de neurones dysmorphiques et en l'absence d'autres lésions décrites dans le type III. Le type Ia se caractérise par l'alignement anormal des neurones en colonne radiaire, le type Ib par une anomalie des couches du cortex, et le type Ic par une association des anomalies Ia et Ib. Le diagnostic du type I reste subtil et sa signification clinique est discutée. Le **type II** correspond à une malformation du cortex cérébral comportant des **neurones dysmorphiques** soit dépourvus de cellules ballonnées (IIa), soit associés à des **cellules ballonnées** (type IIb auparavant dénommé « dysplasie de Taylor »). Le neurone dysmorphique est défini -comme son nom ne l'indique pas- par une taille très augmentée du noyau (15 à 28 µm versus une normale de 10 à 18 µm) et du corps cellulaire (16 à 43 µm versus une normale de 12 à 25 µm). Il s'y associe de nombreux corps de Nissl et une forme souvent anormalement globuleuse, « dysmorphique », du corps cellulaire par rapport à la silhouette triangulaire des neurones pyramidaux normaux du cortex cérébral (Figure 3) (50, 51). L'immunomarquage anti-SMI32 (l'épitope non phosphorylé de la chaîne lourde du neurofilament) est positif de façon modérée dans le corps cellulaire des neurones pyramidaux de plus grande taille du cortex cérébral (il s'agit des neurones de projection longue dans les couches III, V et VI). Les neurones dysmorphiques présentent un marquage

intense comblant leur large cytoplasme (49, 52, 53). SMI32 est ainsi un outil utile pour les détecter sur des prélèvements fragmentés ou de grande taille. Le cortex cérébral en regard des sillons nécessite une attention particulière lors de l'examen microscopique car c'est la localisation fréquente des petites FCD de type II. Les cellules ballonisées sont des cellules gliales immatures dont le noyau ovoïde ou réniforme est excentré dans un cytoplasme abondant d'aspect pâle et laqué (54). Un immunomarquage anti-Vimentine ou anti GFAP les identifie mais n'est pas spécifique par rapport aux astrocytes réactionnels qui sont cependant de plus petite taille (55, 56).

Le **type III** correspond aux malformations du cortex cérébral associées à une autre lésion épileptogène : une SHAE (type IIIa), une tumeur (type IIIb), une malformation vasculaire (type IIIc), ou une cicatrice gliale (type IIId). Lorsque les anomalies du cortex cérébral ne correspondent à aucun des types de FCD et qu'il n'existe pas d'autres lésions épileptogènes spécifiques, on peut utiliser le terme de **malformations mineures du cortex cérébral** (*mild forms of Malformations of Cortical Development*, mMCD) selon la classification de l'ILAE: soit **mMCD de type I** correspondant à un nombre augmenté de neurones dans la couche I du cortex cérébral, soit **mMCD de type II** correspondant à un nombre augmenté de neurones dans la substance blanche (49, 57-60).

### **Malformations vasculaires**

La malformation vasculaire la plus fréquemment associée à l'épilepsie est le **cavernome** ou malformation vasculaire cérébrale caverneuse (61). Il s'agit de lumières vasculaires béantes et anfractueuses bordées d'un simple endothélium et séparées entre elles de façon plus ou moins complète par des cloisons fibro-hyalines (Figure 4) (62-64). La présence de tissu nerveux interposé ne doit pas faire exclure le diagnostic même si les lumières vasculaires du cavernome ont tendance à être davantage contiguës et coalescentes par rapport aux vaisseaux des malformations artério-veineuses. La chirurgie repose sur l'exérèse du cavernome lui-même mais aussi de la gliose périlésionnelle qui est chargée de dépôts

d'hémosidérine et le siège d'un infiltrat inflammatoire lymphocytaire (65, 66). En effet, le point de départ des crises d'épilepsie n'est pas dans le cavernome mais dans les réseaux neuronaux dysfonctionnels à son contact. L'examen microscopique de ce tissu nerveux périlésionnel peut montrer comme dans un gangliogliome un aspect piloïde avec des fibres de Rosenthal, un infiltrat inflammatoire lymphocytaire et des corps granuleux éosinophiles. En revanche, dans un cavernome, il n'existe pas de population tumorale gliale, ni de cellules ganglionnaires binucléées permettant ainsi le diagnostic différentiel avec un gangliogliome à vascularisation pseudo-angiomateuse.

Les **malformations artério-veineuses** sont plus rarement impliquées dans la chirurgie de l'épilepsie, leurs complications principales étant hémorragiques (61). Elles sont la conséquence d'un shunt artério-veineux et sont constituées d'artères et de veines dilatées à paroi artérialisée séparées par un tissu nerveux gliotique.

### **Cicatrices gliales**

Il s'agit de lésions focales séquellaires du tissu nerveux faisant suite, par exemple, à un accident vasculaire cérébral ou à un traumatisme crânien grave (61). Elles se caractérisent par une gliose astrocytaire qui peut être piloïde avec des fibres de Rosenthal et, de façon inconstante, par des macrophages ou sidérophages résiduels, et par des corps granuleux éosinophiles témoins d'une perte neuronale.

### **Encéphalites**

Certaines **encéphalites autoimmunes** (EAI) sont des causes de crises d'épilepsie transitoires et d'épilepsie à long terme (67-69). Leur diagnostic et leur classification reposent sur la présentation clinico-radiologique et sur la détection d'auto-anticorps. Néanmoins, une biopsie cérébrale peut parfois être pratiquée pour écarter un diagnostic différentiel ou consolider le diagnostic en vue d'un traitement immunosuppresseur. Les EAI sont divisées

en deux catégories selon que les auto-anticorps visent des antigènes intracellulaires ou de surface. Les EAI liées à des auto-anticorps dirigés contre les antigènes intracellulaires sont médiées par des lymphocytes T cytotoxiques infiltrant de façon marquée le tissu cérébral et réalisant des **figures d'apposition** contre les neurones : ces contacts lymphocyte/neurone et la perte neuronale à plus long terme traduisent l'agressivité des lymphocytes envers les neurones (70, 71). Les cellules microgliales sont activées et se regroupent en amas sans neurone appelés **nodules microgliaux** ou en amas centrés par un neurone en voie de résorption appelés **nodules de neuronophagie**. Les auto-anticorps auraient ici un rôle secondaire dans la physiopathologie. De façon différente, les EAI liées à des auto-anticorps dirigés contre les antigènes de surface présentent peu d'infiltrat lymphocytaire. Les auto-anticorps ont un rôle principal dans la physiopathologie. Il existe, dans l'EAI associée aux auto-anticorps dirigés contre le complexe du canal potassium contrôlé par le voltage (*voltage-gated potassium channel-complex*) des dépôts de complément à la surface des neurones (71).

**L'encéphalite de Rasmussen**, décrite par Théodore Rasmussen en 1958 (72), est une maladie rare, sporadique, d'étiologie inconnue, survenant le plus souvent chez l'enfant, et touchant un hémisphère cérébral par extension de proche en proche dite « en tache d'huile ». Elle évolue en trois phases : *la phase prodromale* (durée des symptômes de 0 à 8 ans, médiane de 7 mois) avec des crises d'épilepsie rares et des déficits neurologiques inconstants, *la phase aiguë* (durée de 4 à 8 mois) avec des crises fréquentes et l'installation de déficits neurologiques sensitivomoteurs ou cognitifs, et *la phase résiduelle* avec des déficits neurologiques permanents et une épilepsie à long terme (69). Les aspects histologiques correspondent aux mêmes lésions élémentaires que les EAI associées aux anticorps contre des antigènes intracellulaires : un infiltrat lymphocytaire T cytotoxique CD3+ CD8+ Granzyme B+ réalisant des figures d'apposition contre les neurones, des nodules microgliaux et/ou de neuronophagie, une perte neuronale et une gliose (Figure 5). L'infiltration lymphocytaire et les nodules microgliaux prédominent à la phase aiguë et ont pour corrélat radiologique un hypersignal cortical et sous-cortical tandis que la perte

neuronale et la gliose prédominant à la phase résiduelle et ont pour corrélat radiologique une atrophie limitée à un hémisphère cérébral (73).

### **Lipofuscine Neuronale Focale**

Récemment, Liu et al ont identifié un nouvel aspect histologique au sein de six prélèvements de chirurgie d'épilepsie frontale (53). Il s'agissait d'un contexte clinique similaire à celui des dysplasies corticales focales : les patients ont bénéficié d'une résection d'une zone épileptogène identifiée par des études électrophysiologiques alors que l'aspect radiologique était normal ou proche de la normale. L'étude microscopique a mis en évidence des neurones de taille anormalement grande en raison d'un cytoplasme dilaté par l'accumulation d'un large et unique amas de lipofuscine. Cet amas est positif avec les colorations de Noir Soudan, de PAS ou du bleu de luxol ; il est faiblement positif pour les immunomarquages anti ubiquitine et anti p62. De tels aspects ne sont pas observés dans les dysplasies corticales focales. De plus, bien que les neurones normaux contiennent de la lipofuscine qui s'accumule au cours de la vie, la quantité de lipofuscine est excessive dans les lésions de lipofuscine neuronale focale. L'analyse protéomique par microdissection puis spectrométrie de masse a montré une quantité augmentée de protéines constituant la lipofuscine et de protéines impliquées dans le trafic vésiculaire et l'autophagie : cette accumulation serait ainsi le résultat d'un excès d'autophagie (53).

### **L'absence de lésions**

L'absence de lésion histologique sur un prélèvement de chirurgie de l'épilepsie est une situation courante, évaluée à 8% dans la série de Blumcke et al (2). La corrélation des aspects microscopiques avec la clinique, l'imagerie et le geste chirurgical est alors essentielle. Si une lésion radiologique épileptogène était décrite, la résection peut ne pas avoir intéressé la lésion. Si la lésion radiologique est réséquée, la totalité du matériel n'a

peut-être pas été adressée pour examen anatomopathologique. Par exemple, le neurochirurgien peut réséquer la lésion avec un bistouri à ultrasons -aussi appelé cavitron ultrasonique- qui fragmente et aspire le tissu : les copeaux produits par cet instrument ne sont pas systématiquement adressés en anatomopathologie.

Enfin, certaines chirurgies de l'épilepsie sont réalisées en l'absence de lésion radiologique : la zone épileptogène est alors définie par l'intégration de données cliniques, d'examen de médecine nucléaire (hypométabolisme entre les crises sur la tomographie par émission de positons couplée à l'IRM et hypermétabolisme pendant les crises sur la tomographie par émission monophotonique) et par les enregistrements électrophysiologiques obtenus par l'implantation neurochirurgicale d'électrodes profondes intracérébrales. En l'absence de lésion radiologique, l'examen histologique peut révéler une dysplasie corticale focale qui n'avait pas de traduction radiologique ou bien peut ne révéler aucune lésion (74). En effet la zone épileptogène a été définie pendant le bilan préopératoire par des anomalies fonctionnelles et non par l'existence d'une lésion anatomique. Ce bilan préopératoire long et méticuleux repose souvent sur **l'implantation d'électrodes profondes intracérébrales** pour l'enregistrement de l'activité neuronale des régions cérébrales lors des crises et pour préciser ainsi le point de départ anatomique des crises (75). Un piège consiste à interpréter les remaniements induits par les électrodes comme une lésion épileptogène : l'inflammation n'est alors pas en rapport avec une encéphalite, les astrocytes au large cytoplasme immunopositif pour la Vimentine sont alors des astrocytes réactionnels et non les cellules ballonnées d'une FCD type IIb.

Quand aucune lésion n'est identifiée histologiquement sur la coloration standard, des techniques complémentaires doivent être réalisées de façon systématique afin d'augmenter la sensibilité de détection des étiologies les plus fréquentes. Un exemple de panel de techniques est donné dans le tableau 4.

### **Le point de vue du neurochirurgien**

Obtenir un diagnostic histologique est essentiel dans la prise en charge neurochirurgicale d'un patient atteint d'épilepsie pharmacorésistante. En effet, l'examen neuropathologique permet de s'assurer, dans un grand nombre de cas, que le tissu cérébral réséqué pendant la chirurgie contient une lésion épileptogène. A fortiori, pour certaines entités comme la sclérose hippocampique, l'analyse neuropathologique permet de classer celle-ci en différents types, ce qui, à défaut d'avoir une valeur pronostique consensuelle pour le patient (12, 76), permet d'affiner l'identification du syndrome épileptique. Dans les cas où le patient n'est pas libre de crise après une chirurgie de l'épilepsie, l'absence de lésion épileptogène dans la pièce opératoire représente un argument fort pour éventuellement proposer au patient une seconde intervention chirurgicale.

Dans certains cas d'encéphalites épileptiques de classification difficile ou avant d'introduire un traitement immunosuppresseur, une biopsie cérébrale peut être réalisée (77). Également, certaines tumeurs bénignes épileptogènes (gangliogliomes, DNETs) sont parfois difficilement accessibles à une chirurgie d'exérèse et peuvent être diagnostiquées à l'aide d'une biopsie cérébrale stéréotaxique. Le rôle du neuropathologiste s'en trouve ainsi être décisif pour guider la prise en charge thérapeutique du patient dans les suites de ce geste neurochirurgical à visée exclusivement diagnostique.

Dans le futur, l'examen neuropathologique pourrait apporter une aide supplémentaire au neurochirurgien, en peropératoire, par un examen extemporané confirmant le caractère lésionnel de la pièce de résection, à l'instar de ce qui est fait en routine en neurochirurgie oncologique (78) mais le développement de nouvelles technologies anatomopathologiques adaptées est nécessaire. Le transfert de ces technologies pour la visualisation sous microscope opératoire, à l'aide de marqueurs cellulaires spécifiques, des lésions épileptogènes invisibles en IRM, (comme certaines dysplasies corticales focales ou lipofuscinoses neuronales focales), pourrait révolutionner la chirurgie de l'épilepsie (79).

## **Le point de vue du neurologue**



L'examen neuropathologique est fondamental pour une prise en charge optimale des patients ayant une épilepsie pharmaco-résistante. Il va permettre de confirmer l'étiologie de l'épilepsie. Les progrès de l'imagerie cérébrale, couplés aux données cliniques et électrophysiologiques permettent aujourd'hui d'évoquer de nombreuses étiologies différentes, mais seule l'étude histologique et immunohistochimique du prélèvement cérébral permet de confirmer la nature de la lésion. L'identification de la lésion va également apporter des informations pronostiques : certaines lésions, comme la sclérose hippocampique liée à l'épilepsie, de type 1, sont associées à un pourcentage très élevé de guérison post-opératoire, c'est-à-dire un arrêt définitif des crises, et vont donc permettre une simplification des médicaments antiépileptiques, dans les années qui suivent la chirurgie. A l'inverse, l'identification d'autres lésions moins bien délimitées, comme par exemple, les tumeurs neuronales multinodulaires et vacuolisantes doit conduire à un allègement plus prudent des médicaments anti-épileptiques. Enfin, l'examen neuropathologique est crucial pour appréhender la physiopathologie de ces lésions épileptogènes, et donc l'identification de nouvelles stratégies thérapeutiques, et pourrait permettre à l'avenir le développement de thérapies personnalisées. Par exemple, l'identification de perturbations spécifiques dans la voie métabolique de mTOR, dans les dysplasies corticales focales, pourrait permettre le recours à des inhibiteurs de cette voie, comme c'est déjà le cas dans la sclérose tubéreuse de Bourneville (80). L'identification précise des différents contingents inflammatoires d'une encéphalite auto-immune va également guider le clinicien en lui permettant de choisir le traitement immuno-suppresseur adapté.

## **Conclusion**

La neuropathologie de l'épilepsie rassemble un éventail très large, encore incomplet, de lésions d'étiologies variées (Figure 7). Les outils immunohistochimiques et moléculaires pour caractériser ces lésions s'enrichissent pour assister le pathologiste. L'intégration de l'examen anatomopathologique avec le contexte clinique, les données radiologiques et les

constatations peropératoires aide l'interprétation des aspects histopathologiques. L'identification et la classification des lésions épileptogènes permettent de confirmer que l'exérèse neurochirurgicale a bien intéressé la cause de l'épilepsie. Elles sont également nécessaires au progrès de la compréhension et du traitement des causes de l'épilepsie pour un objectif principal : le patient libre de crise.

### **Remerciements**

FB est soutenu par un financement Emergences (Sorbonne Université) et par un financement Emergences du SiRIC CURAMUS, qui est un programme conjoint de l'Institut National du Cancer, du Ministère des Solidarités et de la Santé et de l'Inserm (INCA-DGOS-Inserm\_12560).

### **Conflits d'intérêt**

FB déclare l'emploi d'un apparenté par Bristol-Myers Squibb, la détention d'actions de Crossject, des financements de recherche reçus par l'institution de la part de Sanofi et Abbvie, des frais de voyages, de séjours et d'inscriptions aux congrès par Bristol-Myers Squibb. Les autres auteurs ne déclarent pas de conflits d'intérêt.

### **Références**

1. Baulac S, Kahane P. Épilepsie. Un ensemble de maladies complexe, encore mal compris 2018 [updated 01/03/2018. Available from: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/epilepsie>.

2. Blumcke I, Spreafico R, Haaker G, Coras R, Kobow K, Bien CG, et al. Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1648-56.
3. Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology*. 1998;51(5):1256-62.
4. Goldberg EM, Coulter DA. Mechanisms of epileptogenesis: a convergence on neural circuit dysfunction. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14(5):337-49.
5. Klein P, Dingledine R, Aronica E, Bernard C, Blumcke I, Boison D, et al. Commonalities in epileptogenic processes from different acute brain insults: Do they translate? *Epilepsia*. 2018;59(1):37-66.
6. Thom M. Review: Hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2014;40(5):520-43.
7. Mathon B, Bedos Ulvin L, Adam C, Baulac M, Dupont S, Navarro V, et al. Surgical treatment for mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2015;171(3):315-25.
8. Mathon B, Bedos-Ulvin L, Baulac M, Dupont S, Navarro V, Carpentier A, et al. [Evolution of ideas and techniques, and future prospects in epilepsy surgery]. *Rev Neurol (Paris)*. 2015;171(2):141-56.
9. Blumcke I, Aronica E, Miyata H, Sarnat HB, Thom M, Roessler K, et al. International recommendation for a comprehensive neuropathologic workup of epilepsy surgery brain tissue: A consensus Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia*. 2016;57(3):348-58.
10. Blumcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Bartolomei F, Bernasconi A, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia*. 2013;54(7):1315-29.

11. Calderon-Garciduenas AL, Mathon B, Levy P, Bertrand A, Mokhtari K, Samson V, et al. New clinicopathological associations and histoprognostic markers in ILAE types of hippocampal sclerosis. *Brain Pathol.* 2018;28(5):644-55.
12. Deleo F, Garbelli R, Milesi G, Gozzo F, Bramerio M, Villani F, et al. Short- and long-term surgical outcomes of temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis: Relationships with neuropathology. *Epilepsia.* 2016;57(2):306-15.
13. Na M, Ge H, Shi C, Shen H, Wang Y, Pu S, et al. Long-term seizure outcome for international consensus classification of hippocampal sclerosis: a survival analysis. *Seizure.* 2015;25:141-6.
14. Thom M, Liagkouras I, Elliot KJ, Martinian L, Harkness W, McEvoy A, et al. Reliability of patterns of hippocampal sclerosis as predictors of postsurgical outcome. *Epilepsia.* 2010;51(9):1801-8.
15. Miyata H, Hori T, Vinters HV. Surgical pathology of epilepsy-associated non-neoplastic cerebral lesions: a brief introduction with special reference to hippocampal sclerosis and focal cortical dysplasia. *Neuropathology.* 2013;33(4):442-58.
16. Blumcke I, Kistner I, Clusmann H, Schramm J, Becker AJ, Elger CE, et al. Towards a clinico-pathological classification of granule cell dispersion in human mesial temporal lobe epilepsies. *Acta Neuropathol.* 2009;117(5):535-44.
17. Thom M, D'Arrigo C, Scaravilli F. Hippocampal sclerosis with hypertrophy of end folium pyramidal cells. *Acta Neuropathol.* 1999;98(1):107-10.
18. Coras R, Pauli E, Li J, Schwarz M, Rossler K, Buchfelder M, et al. Differential influence of hippocampal subfields to memory formation: insights from patients with temporal lobe epilepsy. *Brain.* 2014;137(Pt 7):1945-57.
19. Glover RL, DeNiro LV, Lasala PA, Weidenheim KM, Graber JJ, Boro A. ILAE type 3 hippocampal sclerosis in patients with anti-GAD-related epilepsy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015;2(4):e122.
20. Thom M, Blumcke I, Aronica E. Long-term epilepsy-associated tumors. *Brain Pathol.* 2012;22(3):350-79.

21. Slegers RJ, Blumcke I. Low-grade developmental and epilepsy associated brain tumors: a critical update 2020. *Acta Neuropathol Commun.* 2020;8(1):27.
22. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO classification of tumours of the central nervous system, Revised. 4th update ed. Lyon: International Agency for Research On Cancer; 2016. 408-p p.
23. Louis DN, Wesseling P, Aldape K, Brat DJ, Capper D, Cree IA, et al. cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading. *Brain Pathol.* 2020;30(4):844-56.
24. Prayson RA, Khajavi K, Comair YG. Cortical architectural abnormalities and MIB1 immunoreactivity in gangliogliomas: a study of 60 patients with intracranial tumors. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1995;54(4):513-20.
25. Prabowo AS, Iyer AM, Veersema TJ, Anink JJ, Schouten-van Meeteren AY, Spliet WG, et al. BRAF V600E mutation is associated with mTOR signaling activation in glioneuronal tumors. *Brain Pathol.* 2014;24(1):52-66.
26. Capper D, Preusser M, Habel A, Sahm F, Ackermann U, Schindler G, et al. Assessment of BRAF V600E mutation status by immunohistochemistry with a mutation-specific monoclonal antibody. *Acta Neuropathol.* 2011;122(1):11-9.
27. Chappe C, Padovani L, Scavarda D, Forest F, Nanni-Metellus I, Loundou A, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors share with pleomorphic xanthoastrocytomas and gangliogliomas BRAF(V600E) mutation and expression. *Brain Pathol.* 2013;23(5):574-83.
28. Schindler G, Capper D, Meyer J, Janzarik W, Omran H, Herold-Mende C, et al. Analysis of BRAF V600E mutation in 1,320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma. *Acta Neuropathol.* 2011;121(3):397-405.
29. Daumas-Duport C. Dysembryoplastic neuroepithelial tumours. *Brain Pathol.* 1993;3(3):283-95.