

POKROKY V DIAGNOSTICE DĚTSKÝCH EPILEPTOCHIRURGICKÝCH KANDIDÁTŮ

MUDr. Pavel Kršek, Ph.D.¹, MUDr. Michal Tichý, CSc.², Ing. Milan Hájek, DrSc.³,
MUDr. Hana Krížová⁴, MUDr. Josef Zámečník⁵, doc. MUDr. Vladimír Komárek, CSc.¹

¹Klinika dětské neurologie, UK 2. LF a FN Motol, Praha

²Klinika dětské neurochirurgie, UK 2. LF a FN Motol, Praha

³Klinika zobrazovacích metod IKEM Krč, Praha

⁴Klinika nukleární medicíny, UK 2. LF a FN Motol, Praha

⁵Ústav patologie a molekulární medicíny, UK 2. LF a FN Motol, Praha

Chirurgická léčba epilepsie představuje naději pro nezanedbatelnou skupinu farmakorezistentních epileptiků. V dětském věku jsou k epileptochirurgii indikováni především pacienti s temporální epilepsií, poruchami kortikálního vývoje a katastrofickými epilepsiemi časného věku. Předoperační vyšetřování je náročný proces, kdy je potřeba rozhodnout, zda je pacient vhodný kandidát, zvolit operační postup a odhadnout možný zisk i rizika výkonu. V současné době máme k dispozici řadu diagnostických technik, žádná však stále neumožňuje spolehlivě definovat epileptogenní zónu, tj. tkáň, jejíž odstranění zaručí operační úspěch. Poslední roky přinesly pokrok zejména v neinvazivní diagnostice. V článku se zaměřujeme zejména na moderní techniky MR spektroskopie, vyšetření iktální SPECT a možnosti neuropatologické analýzy resekované mozkové tkáně. Tyto metody jsou na našich pracovištích běžně k dispozici a jejich použití u řady pacientů významně pomohlo upřesnit diagnózu a/nebo stanovit správný terapeutický postup.

Klíčová slova: farmakorezistence, chirurgie epilepsie, iktální SPECT, magnetická rezonanční spektroskopie, neuropatologie.

Význam chirurgické léčby epilepsie

V posledních zhruba 20 letech dochází k renesanci chirurgických postupů v léčbě farmakorezistentní epilepsie. Epileptochirurgie přinesla zásadní změnu perspektivy řady refrakterních epileptiků. Z rozsáhlých populačních studií vyplývá, že asi 60 % epileptiků trpí fokálními epileptickými záchvaty. Při prevalenci epilepsie okolo 1 % jde cca o 0,4 % populace. U zhruba 15 % z nich jde o farmakorezistentní epilepsii, jejíž incidence je okolo 135/100 000 obyvatel (8). Až 50 % refrakterních epileptiků představuje potenciální kandidáty pro některý z epileptochirurgických postupů (11). Za předpokladu, že 30–85 % operovaných epileptiků (dle typu epilepsie, provedené operace atd.) je po operačním zákroku bez záchvatů, dospíváme k závěru, že zhruba 5 % epileptiků (tedy 0,03 % populace) může z epileptochirurgie významně profitovat (15). V dětském věku jsou tato čísla ještě vyšší. U dětských epileptochirurgických kandidátů se nejčastěji setkáváme s temporální epilepsií, různými vrozenými poruchami kortikálního vývoje a s katastrofickými epilepsiemi časného věku.

V současnosti nejčastějším typem epileptochirurgických zákroků jsou tzv. resekční výkony, jejichž cílem je odstranit část mozkové tkáně zodpovědné za vznik epileptických záchvatů (tzv. epileptogenní zónu) a pokud možno tím pacientovi nezpůsobit žádný funkční deficit. Tyto výkony dávají ve srovnání s dalšími epileptochirurgickými zákroky (tj. disekčními výkony jako např. callosotomie či mnohočetné subpiální transektce a stimulačními postupy jako např. stimulace nervus vagus) indikovaným pacientům nejlepší předpoklady ke kompletní remisi záchvatového onemocnění (16).

Definice základních pojmů

V případě resekčních výkonů se historickým vývojem ustálila terminologie kortikálních oblastí (zón) s různým

funkčním významem. S výjimkou epileptogenní zóny lze tyto funkčně významné oblasti definovat pomocí níže uvedených diagnostických testů. V zásadě platí, že čím větší je překrytí mezi jednotlivými oblastmi, tím větší je pravděpodobnost správného definování epileptogenní zóny a tedy i lepší vyhlídka na operační úspěch. Je potřeba dodat, že se tento koncept bude s přibývajícím poznatky pravděpodobně ještě měnit.

Epileptogenní zóna – je definována jako „oblast nezbytná pro iniciaci záchvatů, jejíž odstranění nebo odpojení je nezbytné k vymizení záchvatů“ (14). Její identifikace je vlastním cílem předoperačního diagnostického procesu. V současnosti nelze tuto oblast definovat žádným dostupným testem. Hypotéza o její lokalizaci vzniká na základě syntézy informací získaných všemi dostupnými technikami. Jistotu o správnosti této hypotézy lze vyslovit až na základě pooperačního sledování pacienta. Pokud je nemocný po výkonu bez záchvatů, byla epileptogenní zóna zřejmě součástí resekátu. O tom, jakou část mozkové tkáně naopak nebylo nutné odstranit, lze vést pouze spekulace.

Iritativní zóna – jde o kortikální oblast schopnou generovat interiktální výboje. Je potřeba vědět, že tato oblast ve většině případů daleko přesahuje hranice epileptogenní zóny a naopak v některých případech může být jen její částí nebo zcela chybět. Značně odlišné informace o jejím rozsahu poskytují skalpové a invazivní EEG, z novějších technik pak magnetoencefalografie (MEG).

Zóna začátku záchvatů (ictal onset zone) – je oblast, kde se dle EEG monitorace objevují první záchvatové změny. Spolehlivost jejího určení samozřejmě znovu závisí na použité technice monitorování. Z novějších technik mohou tuto zónu definovat i iktální SPECT, MEG a iktální funkční MRI. Důležitým poznatkem je, že izolované odstranění té-

to zóny nezaručuje ve všech případech operační úspěch, je-liž její úlohu mohou převzít okolní oblasti.

Epileptogenní léze – je strukturálně abnormální oblast, která pravděpodobně způsobuje epilepsii. Může být zjevná na MRI, nebo ji může odhalit až pooperační histopatologická analýza resekované tkáně. Její kompletní odstranění významně koreluje s operačním úspěchem, nedává ale stoprocentní jistotu. Důvodem může být fakt, že současně zobrazovací techniky nedokáží diskretní tkáňové změny spolehlivě detekovat.

Zóna funkčního deficitu – jde o oblast zodpovědnou za neepileptickou interiktální dysfunkci. Lze ji detekovat množstvím testů, např. neurologickým či neuropsychologickým vyšetřením, oblastí porušeného metabolismu či perfuze na PET a SPECT apod. Nejlépe koreluje se strukturální lézí, rozsahem epileptogenní zónu často přesahuje.

Symptomatogenní zóna – je oblast, jejíž aktivace produkuje iniciální iktální příznaky. Zásadní je, že může skutečně odpovídat oblasti iktálního začátku, ale může být i vzdálená: její aktivace je daná šířením záchvatové aktivity asociačními vlákny z klinicky němé oblasti. Samotná semiologie záchvatů tedy není dostatečně spolehlivá lokalizační metoda.

„Elokventní“ kůra – je oblast přímo zodpovědná za určitou významnou funkci (např. motoriku, řeč). Vyvarování se jejího poškození je v epileptochirurgii často stejně významné jako resekce epileptogenní zóny. Nejspolehlivěji lze definovat pomocí přímé elektrické stimulace, ať již intra- nebo extraoperační.

Principy předoperační diagnostiky

Je-li u pacienta stanovena farmakorezistence, je dalším krokem posouzení možnosti chirurgické léčby epilepsie. Tento komplikovaný diagnostický proces je nezbytně multidisciplinární a vyžaduje spolupráci neurologů, neurofyziologů, neuroradiologů, neuropsychologů a samozřejmě neurochirurgů. V analýze resekované mozkové tkáně je dalším nezbytným odborníkem fundovaný neuropatolog. Farmakorezistentní epileptici proto musí být odesláni do specializovaných center, která se epileptochirurgií zabývají (6).

Diagnostický postup má několik cílů: předně co nej přesněji charakterizovat povahu epilepsie u pacienta; vyjádřit se k otázce, zda je léčitelná některým z dostupných chirurgických postupů; odhadnout šance na úspěch a stejně tak riziko možných komplikací; zhodnotit možné interní, psychologické a sociální komplikující faktory a v neposlední řadě na základě zjištěných skutečností revidovat přání a očekávání pacienta či v případě dětí jejich rodiny (14).

Strategie předoperačního vyšetřování se nejvíce odvozuje od povahy zamýšleného výkonu. Je-li plánována standardizovaná resekce (např. anteromeziální temporální resekce), je nejpodstatnější prokázat, že epileptogenní zóna leží v resekovatelné oblasti. V případě lokalizovaných neokortikálních resekcí je nutné přesně vymezit patologickou

oblast a odlišit ji od okolního intaktního neokortexu, což v praxi často vyžaduje použití technik invazivní monitorace a extra- či intraoperační stimulace k vymezení elokventních oblastí. U hemisferektomie je nejzásadnějším krokem zjištění intaktních funkcí kontralaterální hemisféry.

Je jisté, že žádný dostupný diagnostický test nedá sám o sobě dostatečnou informaci k naplánování operačního postupu. Každý pacient proto musí být testován řadou vzájemně se doplňujících technik, jejichž korelace umožní vyslovit hypotézu ohledně lokalizace epileptogenní zóny (5).

Diagnostické testy lze v zásadě rozčlenit na neinvazivní a invazivní; některé jako např. Wada test pak spadají někam mezi tyto extrémy. Iniciální fáze testování vždy zahrnuje použití neinvazivních technik. Sem spadají strukturálně zobrazovací techniky, jejichž základem je vysoce kvalitní MRI. Mezi testy excitability patří interiktální a iktální EEG, iktální SPECT, event. iktální PET a funkční MRI. K testům zjišťujícím funkční deficit řadíme interiktální EEG, SPECT a PET, neuropsychologické vyšetření, Wada test, interiktální funkční MRI, MR spektroskopii a MEG. Mezi testy kortikálních funkcí patří Wada test, funkční MRI, PET, MEG a magnetická stimulace.

Většina pacientů indikovaných k epileptochirurgickým výkonům dnes podstupuje pouze neinvazivní testy. Přesto existuje nezanedbatelná podskupina nemocných, u kterých tyto techniky neumožňují zodpovědnou volbu operačního postupu a kteří proto musí podstoupit invazivní vyšetřování. K invazivním technikám řadíme monitorace, ať již intraoperační elektrokortikografii nebo implantaci chronických subdurálních či intracerebrálních elektrod a dále intra- a extraoperační elektrickou stimulaci (13).

Moderní trendy a perspektivy v předoperační diagnostice

Dá se říci, že hlavní pokrok v posledních letech zaznamenaly neinvazivní vyšetřovací techniky. Na prvním místě se zdokonalilo MR zobrazování. Moderní metody, jako ultratenké mozkové řezy, trojrozměrné rekonstrukce povrchu mozkové kůry, volumetrie a možnost fúze MRI s výsledky funkčních technik významně zvýšily senzitivitu vyšetřování, např. na diskretní poruchy kortikálního vývoje. Přesnost neurochirurgických výkonů zvýšilo zavedení navigačních systémů a peroperační MRI. Funkční MRI umožnila neinvazivní mapování elokventní kůry a lze ji využít i iktálně k definování zóny začátku záchvatů. Z nejnovějších MRI technik je možné zmínit difuzní MRI (odhaluje mikroskopický pohyb molekul vody ve tkáni) nebo tzv. traktografii, která nám umožňuje zviditelnit jednotlivé nervové dráhy.

Z funkčních vyšetření se jako perspektivní jeví magnetencefalografie, jejímu rozšíření však brání extrémní finanční náročnost. V oblasti EEG je potřeba zmínit moderní metodiku analýzy EEG signálu, z nichž některé směřují k predikci epileptických záchvatů. Budoucnost zřejmě patří moderním PET technikám, které budou zobrazovat rozložení jednotlivých receptorů a neurotransmiterů. Nelze vyloučit, že takto půjde v budoucnu zobrazit přímo epileptogenní zónu.

V dalším textu se budeme věnovat třem technikám, které jsou již v běžném klinickém používání a s nimiž máme na našich pracovištích velmi dobré zkušenosti.

Iktální SPECT

Iktální (dle některých autorů periiktální) SPECT je vyšetření, při kterém je intravenózně aplikován radionuklid (obvykle ^{99m}Tc ECD nebo ^{99m}Tc HMPAO) na začátku nebo v průběhu epileptického záchvatu. Některé studie pokládají za iktální ještě aplikaci látky do 30 sec. po konci záchvatu, obecně však platí, že čím časnější aplikace, tím spolehlivější výsledek testu – zejména u extratemporálních záchvatů (13). Vyšetření zobrazí změny v mozkové perfuzi, typicky oblast zvýšené perfuze v oblasti iktálního začátku. Důležitou pomocnou metodou, která zvyšuje citlivost této techniky je počítačová subtrakce interiktálních a iktálních SPECT řezů, která umožňuje oblast hyperperfuze lépe lokalizovat. Významnou pomocí jsou i metody obrazové fúze, např. zobrazení ložiska hyperperfuze na MRI řezech.

Iktální SPECT se ukázal být vysoce citlivou technikou při lokalizaci iktálního začátku. Platí to především u temporální epilepsie, kde senzitivita vyšetření převyšuje 90%. Oblast hyperperfuze je zde variabilní, typicky ale zahrnuje temporální pól a mediální oblasti s variabilním rozšířením na laterální temporální neokortex, což většinou odráží již propagaci záchvatové aktivity (obrázek 1). Zvýšenou perfuzi však často nacházíme i v dalších strukturách, jako v ipsilaterální orbitofrontální a motorické kůře, kontralaterálním temporálním laloku a v bazálních gangliích. Snížená perfuze v ipsilaterálních korových strukturách přiléhajících k meziotemporální oblasti zřejmě odpovídá okolní inhibiční reakci tkáně.

Novější studie prokázaly, že iktální SPECT má v případech velmi časně aplikace radionuklidu srovnatelnou citlivost i u extratemporálních epilepsií (3). Změny perfuze jsou zde velice variabilní v závislosti na lokalizaci a charakteru záchvatů. Ukazuje se, že iktální SPECT lépe kore-

luje s výsledkem iktálního EEG než interiktální SPECT, PET i MRI, vztah výsledků těchto vyšetření k operačnímu úspěchu je ale v jednotlivých případech komplikovanější.

V našem souboru pacientů máme dobrou zkušenost s iktálním SPECT i u nelezionálních (MRI negativních) pacientů. U některých mělo toto vyšetření zásadní lokalizační přínos. Příkladem může být 14letá nemocná, jejíž záchvaty semiologicky odpovídaly aktivaci levostranné suplementární motorické oblasti, na interiktálním EEG byly výboje centroparietálně vlevo a iktální vzorec byl difuzní. MRI mozku, interiktální SPECT i PET byly negativní. Až iktální SPECT ukázal poněkud překvapivě oblast hyperperfuze na konvexitě parietálně vlevo (obrázek 2). Po operaci v této oblasti je dívka bez záchvatů a neuropatologické vyšetření zde odhalilo skrytou kortikální dysplazii.

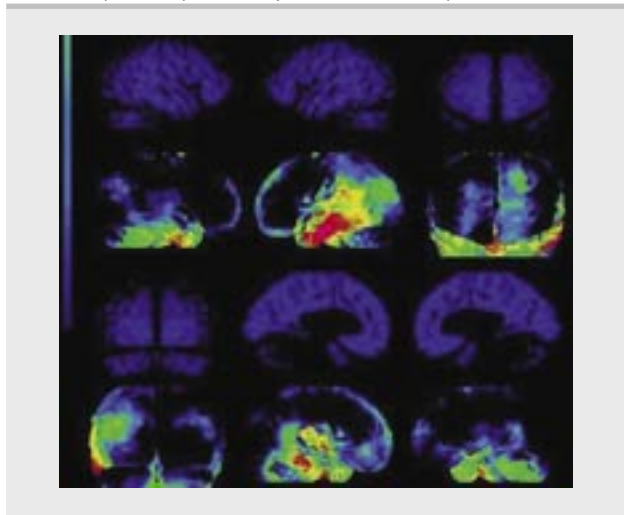
Moderní techniky MR spektroskopie

Protonová magnetická rezonanční spektroskopie (^1H MRS) umožňuje stanovení koncentrací některých biochemicky důležitých sloučenin v mozkové tkáni in vivo za využití principů analogické konvenční MRI (17). Jde tedy o jakousi „biochemickou neinvazivní biopsii“, kterou můžeme získat cenné informace o povaze řady patologických procesů CNS. K nejvýznamnějším metabolitům detekovatelným ^1H MRS náleží neuronální marker N-acetylaspartát (NAA), dále kreatin a fosfokreatin (Cr), jejichž koncentrace reflektuje energetický metabolismus buněk, cholinové sloučeniny (Cho), jejichž zvýšení odráží například rozpad membrán u mozkových tumorů a laktát, jehož signál se objevuje pouze za patologických okolností, často v souvislosti s irreverzibilním poškozením tkáně.

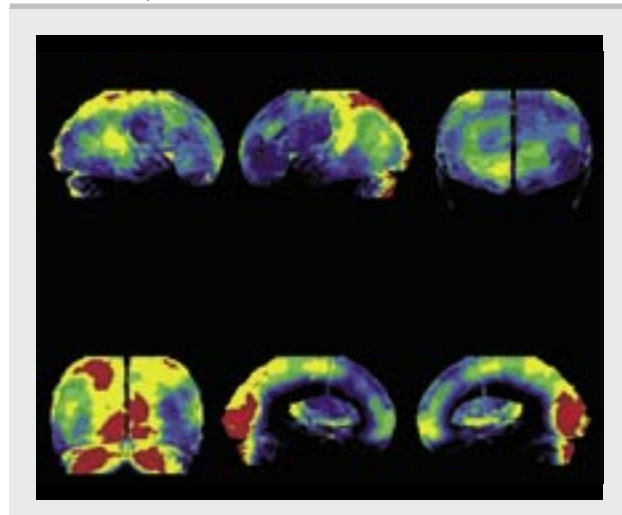
Existují dvě základní ^1H MRS techniky:

- single voxel techniky, při kterých získáváme data z definované oblasti mozkové tkáně, obvykle krychle o objemu asi 2–4 ml (tzv. volume of interest, VOI); je tedy zřejmé, že při tomto vyšetření je potřeba ^1H MRS pomocí jiných technik velmi přesně zacílit

Obrázek 1. Iktální SPECT (mapy po subtrakci iktálních a interiktálních řezů) u 12letého pacienta s levostrannou meziotemporální epilepsií. Zóna hyperperfuze v oblasti temporálního pólu, rozšiřující se na laterální temporální neokortex.



Obrázek 2. Iktální SPECT u 14leté dívky se záchvaty semiologicky odpovídající aktivaci levostranné suplementární motorické oblasti. Zóna hyperperfuze na konvexitě levého parietálního laloku. Blíže viz text.



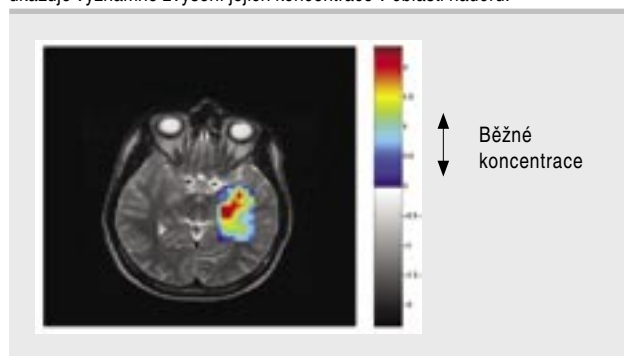
- b) metody MRS zobrazování (tzv. chemical shift imaging, CSI); umožňují nám získat data z mnoha VOI současně a vytvářet dvou- i třidimenzionální zobrazení rozložení metabolitů, podobně jako je tomu u MRI, které zobrazuje rozložení vody v tkáni; právě tyto metodiky představují budoucnost spektroskopických technik (obrázek 3).

Dosud se většina spektroskopických studií soustředila na temporální epilepsii a konkrétně na single voxel vyšetření hipokampů. Zásadním přínosem ^1H MRS u MTLE je schopnost lateralizovat epileptogenní zónu (10). Techniky spektroskopického zobrazování však rozšiřují využití ^1H MRS i na případy extratemporální epilepsie. Podstatným zjištěním pro diagnostiku pacientů s epilepsií se ukázal být fakt, že ^1H MRS je vzhledem k vyšší citlivosti na metabolické změny než MRI schopná detekovat metabolické abnormality mozkové tkáně s normálním MRI signálem.

Významnou skupinu zejména dětských pacientů s farmakorezistentní extratemporální epilepsií představují nemocní s různými poruchami kortikálního vývoje. Nedávno se objevilo několik prací popisujících ^1H MRS abnormality u těchto nemocných. Charakteristický je zejména pokles koncentrace NAA u fokálních kortikálních dysplazií; obdobné změny nebyly zaznamenány u polymikrogryrie a heterotopii šedé hmoty (10). Ukázalo se, že největší signálové změny korelují s ložisky abnormálního signálu na MRI, mohou ale zasahovat i do okolní dle MRI intaktní tkáně. Tento fakt zřejmě souvisí s neuropatologickými nálezy u MCD, kde jsou mikroskopické změny popisovány i za hranicemi viditelné léze (2).

Od tohoto zjištění je blízko k hypotéze, že ^1H MRS může přispět k lokalizaci strukturální léze u některých „neleziálních“ (MRI negativních) pacientů na podkladě skryté kortikální abnormality. Na našem pracovišti jsme takto diagnostikovali již několik pacientů (obrázek 4). Využití ^1H MRS u pacientů s extratemporální epilepsií je v počátku, může však být významným přínosem v předoperační diagnostické rozvaze epileptochirurgických kandidátů. Další zvýšení citlivosti spektroskopických technik mohou přinést např. transmitterové studie, perspektivním se jeví i využití ^{31}P MRS.

Obrázek 3. MR zobrazování (CSI technika) u 17letého pacienta s expanzivním procesem v oblasti levého hipokampu. Mapa rozložení cholinových sloučenin ukazuje významné zvýšení jejich koncentrace v oblasti nádoru.



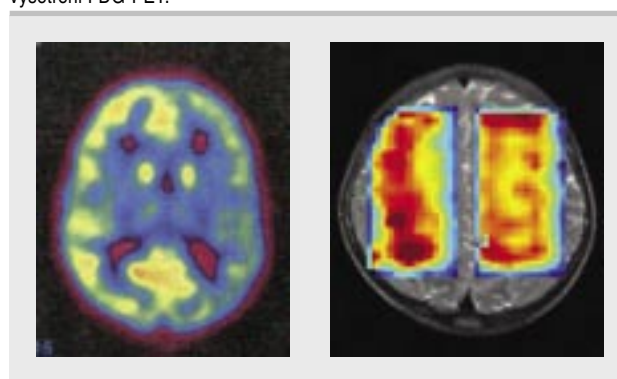
Analýza resekované mozkové tkáně

Výzkum mozkové tkáně epileptiků v posledních letech zásadně zlepšil porozumění okolnostem vzniku epileptických záchvatů na buněčné a molekulární úrovni, což ve svém důsledku podstatně ovlivnilo vývoj nových terapeutických postupů (4). Základním přístupem je podrobná neuropatologická analýza, kterou je nezbytné provést u každého operovaného pacienta. Její klinický význam spočívá na prvním místě v možnosti zjištění terapeuticky ovlivnitelných patologických lézí (např. tumorů, zánětu), což může bezprostředně ovlivnit léčebný postup u konkrétního pacienta. Dále představuje pro lékaře, který pacienta k operaci indikoval, možnost verifikace nálezů předoperačních vyšetření a ověření správnosti jeho hypotézy. Jde tedy vždy o důležité poučení pro další podobné případy. Může ovšem zásadně přispět i ke stanovení pooperační prognózy nemocných a ovlivnit dlouhodobý terapeutický postup. Konkrétně zjištění neohrazené kortikální dysplazie v mozkovém resekátu by nás mělo vést k opatrnosti při eventuelním vysazování antiepileptické medikace po operaci.

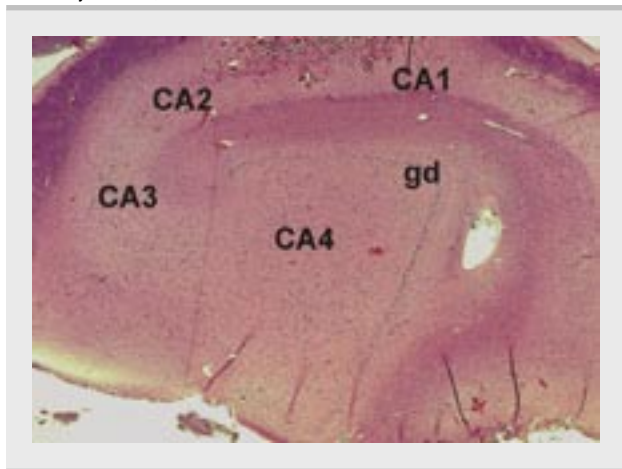
Detailní neuropatologické vyšetření velmi často pomůže odhalit etiopatogenezi onemocnění. U řady tzv. „neleziálních“ neokortikálních epilepsií odhalí zkušený neuropatolog známky poruch kortikálního vývoje: mikrodysgeneze nebo kortikální dysplazie. S obdobnými nálezy, které často uniknou současným zobrazovacím technikám se ale setkáváme i u mezeitemporální epilepsie (MTLE). V nedávné studii jsme referovali skupinu 15 nemocných s MTLE, ze kterých mělo 7 poruchu kortikálního vývoje (9). Zdá se tedy, že vrozené kortikální abnormality se na etiopatogenezi tohoto onemocnění významně podílejí (obrázek 5 a 6).

Dosud jsme zmínili rutinní neuropatologické vyšetření. Je však známo, že jednoduchým histologickým technikám zůstane řada abnormit vztahujících se k epileptickému procesu skryta. Strukturálním podkladem epilepsie bývá často selektivní postižení určitých neuronálních populací. Jedním ze způsobů, jak odhalit změny v určité neuronální populaci je použití imunohistochemických tech-

Obrázek 4. ^1H MRS vyšetření 9letého chlapce s neleziální farmakorezistentní epilepsií se záchvaty vycházejícími z levého frontálního laloku. CSI mapa ukazuje nápadný pokles koncentrace NAA v oblasti předpokládaného epileptického ložiska. Nález významně koreluje s oblastí hypometabolismu při vyšetření FDG-PET.



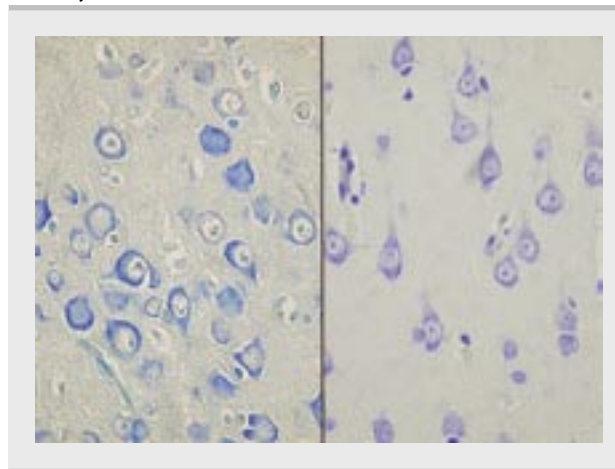
Obrázek 5. Meziotemporální skleróza u 16leté pacientky. Příčný řez hipokamem s lokalizací sektorů cornu Ammonis (CA1–CA4) a gyrus dentatus (gd). Hematoxylin-eozin, zvětšeno 25x.



nik. Jejich principem je označení příslušné buněčné populace protilátkou proti antigenu, který je pro ni charakteristický. Například změny v denzitě GABA neuronů lze detekovat průkazem tzv. kalcium-vážících proteinů (parvalbumin, calbindin, calretinin), které jsou exprimovány v určitých populacích GABA neuronů. Tímto způsobem bylo například zjištěno, že u pacientů s meziotemporální sklerózou jsou degenerativním procesem primárně postiženy GABA interneurony v oblasti hilu gyrus dentatus, které exprimují neuropeptid somatostatin. Naopak jiné populace těchto inhibičních interneuronů, které exprimují kalcium vážící protein parvalbumin zůstávají relativně ušetřeny (1).

Lidskou tkáň lze použít i k různým elektrofyziologickým, farmakologickým, molekulárně-biologickým a genetickým studiím. Příkladem konkrétního výstupu takových-

Obrázek 6. Vlevo: kortikální dysplazie: kortikální laminární dezorganizace s tvorbou skupin neuronů s nepravdělnou orientací. Vpravo: normální neocortex. Kreslová violeť, zvětšeno 400x.



to studií může být zjištění, že v neuronech z tkáňových resekátů pacientů s refrakterní meziotemporální epilepsií jsou modifikovaná vazebná místa pro konvenční antiepileptika. Toto se týká například sodíkových napěťově řízených kanálů, známého „cíle“ působení karbamazepinu nebo lamotriginu. Tím se dostáváme k molekulární podstatě farmakorezistence. Jiné práce nacházejí příčiny farmakorezistence v přítomnosti tzv. „multidrug resistance proteins“, tj. proteinů zodpovědných za vylučování antiepileptik z buněk do extracelulárního prostoru. Logickým vyústěním těchto studií je snaha nalézt léky cílené na zjištěné molekulární abnormality. V současnosti dostupné nejsou, ale předpokládá se, že jejich zavedení je otázkou času.

Podporováno granty GAČR č. 309/02/D076 a IGA NS 7411-3 a VZ FNM č. 00000064203 a 111300003.

Literatura

1. Blümcke I, Beck H, Lie AA, Wiestler OD. Molecular neuropathology of human mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1999; 36: 205–223.
2. Cotter DR, Honavar M, Everall I. Focal cortical dysplasia: a neuropathological and developmental perspective. *Epilepsy Res* 1999; 3: 155–164.
3. Duncan R. SPECT imaging in focal epilepsy. In: Duncan R: SPECT imaging of the brain. Kluwer Academic Publisher 1997: 43–68.
4. Engel J Jr. Research on the human brain in an epilepsy surgery setting. *Epilepsy Res* 1998; 32: 1–11.
5. Engel J Jr. Surgery for seizures. *New England Journal of Medicine* 1996; 334: 647–652.
6. European Federation of Neurological Societies Task Force. Pre-surgical evaluation for epilepsy surgery – European Standards. *European Journal of Neurology* 2000; 7: 119–122.
7. Hájek M, Dezortová M, Komárek V. ¹H MR spectroscopy in patients with mesial temporal epilepsy. *MAGMA* 1998; 7: 95–114.
8. Hauser W. Overview: Epidemiology, Pathology, and Genetics. *Epilepsy: The Comprehensive CD-ROM*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers 1999. Chapter 2.
9. Kršek P, Zámečník J, Druga R, Marusič P, Komárek V, Beneš V, Tichý M, Zárubová J, Hadač J, Hovorka J. Neuropatologické nálezy u pacientů s meziotemporální epilepsií: častý výskyt dvojí patologie. *Čes Slov Neurol Neurochir in press*.
10. Kuzniecky R, Hetherington H, Pan J, Hugg J, Palmer C, Gilliam F, Faught E, Morawetz R. Proton spectroscopic imaging at 4.1 tesla in patients with malformations of cortical development and epilepsy. *Neurology* 1997; 48: 1018–1024.
11. Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001; 124: 1683–1700.
12. Rowe C. Nuclear medicine in the management of a patient with epilepsy. In: Murray IPC, Ell PJ: Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment. Churchill Livingstone; 1998: 651–665.
13. Spencer SS, Sperling MR, Shewmon DA. Intracranial electrodes. *The Comprehensive CD-ROM*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers 1999. Chapter 164.
14. Sperling MR, Shewmon DA. General Principles for Presurgical Evaluation. *The Comprehensive CD-ROM*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers 1999. Chapter 162.
15. Surgery for Epilepsy. NIH Consensus Statement Online; 1990; 8: 1–20.
16. Wyllie E, Comair YG, Kotagal P, Raja S, Ruggieri P. Epilepsy surgery in infants. *Epilepsia*, 1996; 39: 625–637.
17. Zimmerman a Wang. Proton magnetic resonance spectroscopy. *Crit Rev Neurosurg* 1999; 9: 161–166.