

Epilepsi Cerrahisinde Patolojik Değerlendirme

Pathologic Evaluation of Epilepsy Surgery

Büge ÖZ,¹ Figen SÖYLEMEZOĞLU²

¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

Özet

Epilepsi patolojisi, nöropatoloji içinde birçok başlığı içeren, oldukça heterojen, nöropatolojinin ileri düzeyde bilgi birikimi, nöroanatomi bilgisi gerektiren bir alt birimdir. Burada epilepsi cerrahisi uygulanan hastalara ait materyalin makroskopik değerlendirilmesi, doku işlemleri, mikroskopik değerlendirme, immünohistokimyasal uygulamalar ve yorumlanmalarına ait önemli ipuçları kısaca verilecektir.

Anahtar sözcükler: Epilepsi cerrahisi; patoloji.

Summary

Pathology of epilepsy is a highly heterogeneous sub discipline of neuropathology which needs sophisticated experience and an advanced knowledge of neuroanatomy. Gross and microscopic evaluation of materials of patients operated for the treatment of epilepsy will be discussed. Immunohistochemical applications and brief clues for proper interpretation of the specimens will be discussed.

Key words: Epilepsy surgery; pathology.

Epilepsi patolojisi, nöropatoloji içinde birçok başlığı içeren, oldukça heterojen, nöropatolojinin ileri düzeyde bilgi birikimi, nöroanatomi bilgisi gerektiren bir alt birimdir. Burada epilepsi cerrahisi uygulanan hastalara ait materyalin makroskopik değerlendirilmesi, doku işlemleri, mikros-

kobik değerlendirme, immünohistokimyasal uygulamalar ve yorumlanmalarına ait önemli ipuçları kısaca verilecektir. Bu değişik patolojilerin gruplandırması yanı sıra kısaca tanılabilir özellikleri ve ayırıcı tanıları içeren tablolar yer almaktadır.

Tablo 1. Epilepsi cerrahisi uygulanan hastalarda karşılaşılabilecek patolojiler

1. Malformatif gelişim anomalileri	c. Diğer glionöronal tümörler	d. Pilositik astrositom
a. Fokal kortikal displazi		
b. Hafif malformatif kortikal gelişim anomalisi	5. İnflamasyon-infeksiyon	
c. Serebral heterotopi	a. Rasmussen ensefaliti	b. SSPE, vb ensefalitler
i. Laminar-subkortikal band heterotopisi	6. Nöro-kutanöz sendromlar	
ii. Nodüler-periventriküler heterotopi	a. Tubero-skleroz	b. Sturge-Weber sendromu
iii. Marjinal glio-nöronal heterotopi	7. Epilepsi sekeli olan edinsel patolojiler	
d. Hemimegalensefali	a. Chaslin gliozisi	b. Diffüz gliozis
e. Polimikrogria-agria	8. İyatrojenik patolojiler	
f. Şizensefali	a. Non-enfektif kronik menenjit	
2. Meziyal temporal skleroz	b. İnteriktal kayıtlar için grid uygulamasına bağlı parankimal değişiklikler	
3. İskemik, travmatik ve vasküler patolojiler	c. Derin elektrod uygulamasına bağlı değişiklikler	
4. Epilepsi ile ilişkili tümörler	9. Dual patolojiler	
a. Gangliogliom-gangliositom		
b. Disembriyoplastik Nöro-epitelyal Tümör (DNT)		

Makroskobik değerlendirme

Patolojik değerlendirmenin en uygun biçimde yapılabilmesi için hastanın demografik bilgileri, klinik özellikleri ve öz geçmiş detayları patolojla paylaşılmalıdır. Hastaya ait radyolojik görüntülerin (MRG) özeti ve radyolojik ön tanının materyali gönderme formuna yazılması gereklidir.^[1-4]

Patolojiye ulaşan cerrahi materyalin çeşitleri

1. Serebral lobektomi (sıklıkla temporal lobektomi, ayrıca frontal ve oksipital lobektomi)
2. Selektif amigdalo-hipokampektomi
3. Lezyonektomi
4. Hemisferektomi
5. Kavitasyon Ultrasonografik Aspiratör "CUSA" ile çıkarılmış küçük beyin parankim parçaları.

Epilepsi lezyonlarının büyük bir kısmı temporal lob ilişkili olduğundan rezeksiyon materyalinin büyük kısmı bu anatomik bölgeden olacaktır. Epilepsi cerrahisi uygulamalarının başlangıcından günümüze ilk uygulamalarda temporal lobektomi sık uygulanırken günümüz cerrahisinde sırf patolojik alanın çıkarılmasına yönelik selektif cerrahiler uygulanmaktadır. Bu gibi selektif cerrahi materyalinde parça gönderme formunda belirtilen numaralandırmalara dikkat edilmeli, mikroskobik örneklemelerde bu numaralandırma ya da patoloğun belirleyeceği karışıklığa yol açmayacak kodlama sistemi kullanılmalıdır.

Hemisferektomi ise hemi-megalensefali, şizensefali, total polimikrogria-agria gibi lezyonlar da patolojiye gelebilecek rezeksiyon tipidir.

CUSA uygulamalı cerrahi materyal epilepsi cerrahisinde patolojik değerlendirmeyi çok zorlayan, hatta imkânsız kılan doku örneklemesidir.

Makroskobik değerlendirmede fokal kortikal displazi gibi lezyonlarda bir bulgu saptanamayabilir, ancak post-travmatik sekel lezyon, vasküler malformasyon, tümör vb. gibi durumlarda makroskobik bulgular mutlaka rapora yazılmalıdır.

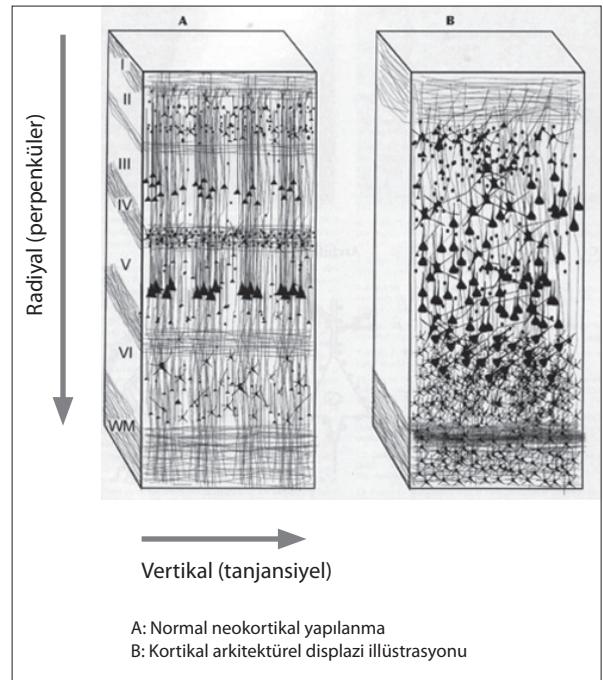
Fokal kortikal displazi'de ise korteks kalınlığı, korteks-beyaz cevher geçişinin keskinliği, kortekste ya da beyaz cevherde renk ve kıvam değişikliği makroskobik değerlendirmede dikkat edilmesi gereken önemli noktalar. Taze rezeksiyon materyal örneklerde kıvam yumuşaklığı nede-

niyle perpendiküler kesitlerin yapılmasını zorlaştıracığından 24 saatlik %10 formalin fiksasyonu sonrası değerlendirme ve örneklemeye yapılması önerilmektedir.

Ancak bazı moleküler araştırmaların yapılabilmesi için taze dokudan sıvı azot tankına (şok dondurma) ya da derin dondurucuya örnekler baştan alınabilir.

Cerrahi materyalde doğru anatomik algılama, sağlıklı patolojik değerlendirme için şarttır. Birçok epileptik lezyon öncelikle gri cevher (özellikle korteks) yerleşimli olduğundan kortikal tabakalanmayı sağlıklı değerlendirmek için perpendiküler parça alımı gereklidir (Şekil 1). Araknoid-piyal yüzeyden dik kesitler alınarak kortiko-supkortikal beyaz cevher geçişini de içerecek şekilde 3-4 mm kalınlıkta, ardışık örneklemeler yapılması ve numaralandırılarak takibe alınması önerilir.^[1-4]

Çok büyük rezeksiyon materyali varsa tamamının takibe alınması mümkün olmayabilir. Bu durumda örneklemeler yine ardışık numaralandırılarak, gerektiğinde geri dönüp örneklemeye sayısını arttırabilecek şekilde belirli aralıklarla (örneğin 1.5-2 cm aralıklı) örneklemeye yapılabilir ve parçalar geri dönüp gerekli yerden parça alınacak şekilde saklanmalıdır.



Şekil 1. Perpendiküler parça alımı.

Epilepsi cerrahisinde “Frozen Section” uygulaması: Fokal kortikal displazi, hipokampal skleroz gibi lezyonlarda intraoperatif frozen section uygulaması önerilmez. Ancak, klinik-radyolojik ayırıcı tanıda tümör varsa frozen section uygulaması yapılabilir.

Mikroskopik patolojik değerlendirme

Bu bölüm Tablo 1’de verilen lezyonlardan gerekli görünenlere değinilerek anlatılacaktır.

Mikroskopik değerlendirme için 4-7 mikron kalınlığında kesitlerin hematoxilen -eozin boyası ile değerlendirilmesi esastır. Luxol-Fast Blue (LFB) (miyelin boyası)+Nissl boyası (Cresyl Violet) ve gliyal hücreler, nöropil ve Aksonları değerlendirmek için ise Bodian, Bielschowsky gibi konvansiyonel boyamalar için 7 mikronluk kesitler alınabilir.

İmmünohistokimyasal primer antikorlar olarak fokal kortikal displazi, hipokampal skleroz ve malformasyonlar için Glial Fibriler Asidik protein (GFAP), nöronal hücreler için NeuN antikorları en temel boyalardır. Ayrıca farklı nörofilamentler (fosforile ve non fosforile nöronları göstermek amaçlı), Synaptofizin, MAP2, Vimentin, CD34 uygulanabilecek boyamalar arasındadır (Bakınız epilepsi ilişkili tümörler).

Fokal kortikal displazi: Hem çocuklarda hem de erişkinlerde görülebilen, kinikte sıklıkla epilepsi ile karakterize, serebrumda fokal malformatif kortikal yapılanma alanıdır. İlk sınıflama 1971 yılında yapılan Taylor isimli araştırmacıya aittir.^[5] Son 15 yıl içinde oluşturulmuş farklı araştırmacılara ait 5’in üzerinde FKD sınıflaması mevcuttur. Bunlar arasında en çok tartışılan ve uygulama alını bulmuş olanların karşılaştırması Tablo 2’de verilmektedir. Rehberin bu bölümünde 2010 yılında yayınlanan ILAE’ye ait FKD sınıflaması kısaca verilecek, daha öncekilere ait kaynaklar ve ILAE sınıflamasının detayla-

rı için literatür adresleri kaynaklar bölümünde yer alacaktır.^[6-17] Daha önce de belirtildiği gibi perpendiküler alınmış parafin takipli 4-7 mikronluk kesitlerde H+E, LFB ve immünohistokimyasal NeuN boyaları ile değerlendirme önerilmektedir. Bu kesitlerdeki değerlendirmede kullanılacak histopatolojik değerlendirme kriterlerinin temel prensipleri özetlenmeye çalışılmıştır.

1. Arkitektürel (Yapısal) displazi: Sitolojik anomali içermeksizin sadece kortikal tabakaların gelişimi ile ilgili anomalilerdir. Yüksek memelilerde 6 tabakalı neokorteks yapısına göre karşılaştırmalı değerlendirme önerilir. Tabakaların düzeninin olmadığı, tabakaların seçilemediği patolojilerdir. Hipogranüler-agranüler olan temporo-polar kortekse ait dokuları değerlendirirken çok daha dikkatli olmak gerekir. ILAE’ye ait son sınıflamada bu yapısal patolojinin radial ve tanjansiyal olmak üzere dikey ve yatay özellikleri göz önüne alınarak değerlendirilme yapılması gerekmektedir. Genellikle korteks-beyaz cevher sınırındaki keskin geçiş kaybolmuştur.

2. Sitoarkitektürel displazi: Kortikal tabakalanma bozukluğu yanı sıra nöronal-immatur hücrelere ait sitopatolojik özelliklerin eşlik ettiği displazilerdir.

a. Hipertrofik nöron: Normal neokortekste V. tabakada izlenen büyük piramidal nöronların 1., 2., 3. ya da 4. tabakada bulunmasıdır. Bu hücrelerin birikimini NeuN iyi gösterir. Bu hücreler artmış NF içermezler.

b. Immatür nöron: Nöroblasttan biraz büyük (<250 µm), orta boyutta nüveleri olan çevrelerinde dar bir rim şeklinde sitoplazmalı nöronlardır. Non-fosforile NF içermezler. Radial kolumn oluşturan displazide bu hücrelerin artmış dizilimi (mikro kolumn oluşumu) izlenir.

Tablo 2. Fokal kortikal displazi sınıflamaları^[6,7,9]

Tassi ve ark. Brain 2002	Arkitektürel displazi Anormal kortikal laminasyon ve beyaz cevherde ektopik nöronlar		Sitoarkitektürel displazi + V. tabaka dışında NFP pozitif dev nöronlar	Taylor tipi displazi Dismorfik nöron ve balon hücre	
Palmini ve ark. Neurology 2004	Hafif malformatif kortikal yapılanma tip I ve II	FKD tip Ia Arkitektürel anomali	FKD tip Ib +dev nöron Dismorfik nöron Ø	FKD tip IIa: +dismorfik nöron	FKD tip IIb: +Balon hücre
Barkovich ve ark. Neurology 2005	MRG'de saptanan lezyon Ø	Anormal kortikal organizasyon	Anormal kortikal organizasyon	Anormal nöronal ve gliyal proliferasyon	

Tablo 3. Son ILAE Fokal Kortikal displazi sınıflaması (2011)

FKD Tip I (izole)	Anormal radyal kortikal laminasyonlu FKD (Tip Ia)	Anormal tanjansiyal laminasyonlu FKD (Tip Ib)	Anormal radyal ve tanjansiyal laminasyonlu FKD (Tip Ic)
FKD Tip II (izole)	Dismorfik nöronların eşlik ettiği FKD Tip IIa	Dismorfik nöron ve balon hücrelerin eşlik ettiği FKD Tip IIb	
FKD Tip III (diğer bir lezyonla birlikte)	Hipokampal skleroz ile birlikte temporal lobda kortikal malformatif gelişim Tip IIIa	Glial ya da nöroglial tümörlere eşlik eden kortikal malformatif gelişim Tip IIIb	Vasküler malformasyona eşlik eden kortikal malformatif gelişim Tip IIIc Travma, iskemik lezyon ya da ensefalit VB gibi lezyonlara eşlik eden kortikal malformatif gelişim Tip IIId

c. Dismorfik nöron: Esas olarak Tip IIa ve Tip IIb FKD'nin komponentidir. Sitoplazma, sitoplazmik uzantıları ve nüveleri anormal olan nöronlardır. Korteks içerisinde disoryante yerleşimli bu nöronların sitoplazmasında artmış Nissl cisimcikler, fosforile ve non-fosforile NF birikimleri izlenir. Bu hücreleri değerlendirmek için NeuN'in yanı sıra SMI 311, 2F F11, SMI- 32 primer antikoları ile çalışma önerilir.

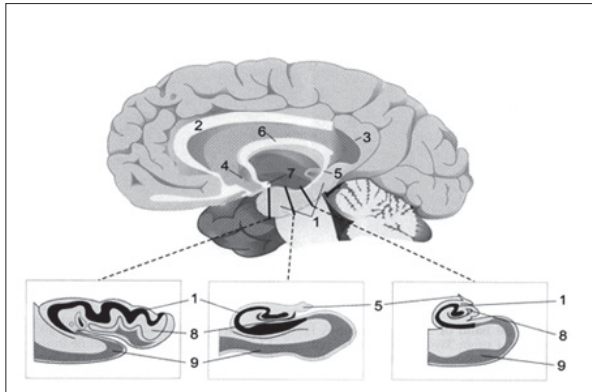
d. Balon hücre: H+E boya ile sitoplazmalarında Nissl cisimciği içermeyen geniş düzensiz sınırlı opak pembe sitoplazmalı hücrelerdir. FKD tip IIb'nin mutlak elemanıdır. Kortekste ve beyaz cevherde de bulunabilirler. Ortak intermedier filament olan Vimentin yanı sıra glial yada nöronal fenotipik özellikler taşıyabilirler: Sitoplazmik GFAP/NFP değişkendir (Tablo 3).^[6-11,13]

Patoloji bölümünün başında da belirtildiği gibi FKD'nin değerlendirmesi ve sınıflaması nöropatoloji alanında de-

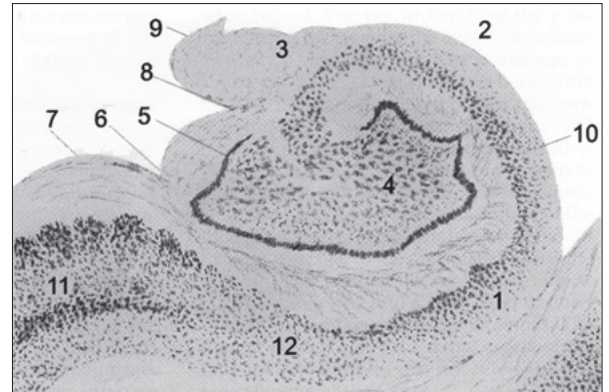
neyim gerektirmektedir. Kortikal displazinin varlığına karar vermek bazen özellikle tip I FKD'lerde sınıflandırmaktan daha zor olabilir. Literatürde Kortikal displazi tiplendirmesinde gözlemciler arası ve gözlemcinin kendi içindeki uyumunun düşük olduğunu kanıtlayan araştırmalar mevcuttur.^[12]

Hipokampal skleroz (meziyal temporal skleroz) (HS): Temporal lobda orta hatta neokortekse oranla daha primitif yapılarından subikulum ve Cornu Ammonis'de selektif nöronal hücre kaybı ve astro/ fibriler gliosis ile karakterize lezyondur. Hipokampal yapılarıdaki bu patolojiye sıklıkla entorinal korteks ve amigdalada da gliosis eşlik eder.

Bu patolojiyi değerlendirebilmek için hipokampus anatomisini bilmek ve rezeksiyon materyalinin doğru örnekleme yapılması şarttır. Hipokampal sklerozlu olgularda temporal



Şekil 2. 1: Hipokampus; 2: Korpus kallosum; 4: Anterior komisur; 5: Hipokampusun fimbriasi; 6: Forniks; 7: Mamiller cisimcik; 8: Dentate girus; 9: Parahipokampal girus.



Şekil 3. 1: CA1; 2: CA2; 3: CA3; 4: CA4; 5: Dentate girus; 6: Parahipokampal sulkus; 7: Parahipokampal girus; 8: Fimbriodentate sulkus; 9: Hipokampusun fimbriasi; 10: Hipokampusun alveusu; 11: Entorinal korteks.

Tablo 4. ILAE'nin önerdiği yeni hipokampal skleroz sınıflaması (2011)

	Nöronal hücre kaybı ve gliozis paterni (Bütün halinde rezeke edilebilmiş materyalde)				Nöronal hücre kaybı ve gliozis paterni (inkomplet örneklerde)		
DG	0-2	1-2	0-2	0-2	0-1	n.a	0-2
CA4	2	2	0-1	1-2	0	n.a	1-2
CA3	0-1	2	0-1	0-1	0	n.a	n.a
CA2	0-1	1-2	0-1	0-1	0	n.a	n.a
CA1	2	2	2	0-1	0	1-2	n.a
SUB	0-1	0-1	0-1	0	0	0-1	n.a
Sınıflama	ILAE Tip 1a "Klasik HS"	ILAE Tip 1b "Ağır HS"	ILAE Tip 2 "CA1- sklerozisi"	ILAE Tip 3 "CA4- sklerozisi"	HS yok	Büyük olasılıkla HS	Muhtemel HS

0= Saptanabilen nöronal kayıp yok/sadece gliozis; 1= Kısmen-orta derecede nöronal kayıp ve/veya gliozis; 2= Ağır nöronal kayıp (nöronların büyük bölümü) ve fibriller gliozis. HS'nin değerlendirmesinde önem taşıyan temel noktalar: a= Formalin fikse parafine gömülmüş cerrahi materyalden elde edilen 4-7 µm lik kesitlerin H+E, CV/LFB, NeuN ve GFAP boyaları ile değerlendirilmesi; b= Fasia dentataya ait granül hücreler normale (0), dispersiyon varsa (1), ağır kayıp içeriyorsa (2) olarak skorlanması (bu bulgu fokal de olabilir); c= Eğer cerrahi olarak hipokampus "en bloc" çıkarıldıysa "en bloc" koronal doku takibi önerilir. d= Eğer CA1 ile subikulum geçişi cerrahi materyalde mevcut ise subikulum pramidale hücre kaybı içermeyişile tanınır. Tayin edilemeyen HS = materyal inkomplet çıkarılmış ise yada patolojik prosedür doğru uygulanmadığında hipokampusun anatomisi tam değerlendirilemez ise skorlama yapılamadığı durumlar için kullanılacak tanım. n.a.= Histolojik incelemeye uygun değil.

lobektomi ya da günümüz cerrahisinde giderek artan oranda selektif amigdalo-hipokampal rezeksiyon uygulanmaktadır. İntakt hipokampus 3-5 cm uzunluğunda, 1-2 cm çaplı silindirik şekillidir. İdeal çıkarıldığında, değişen oranda nöron kaybı ve gliozis nedeniyle bir miktar küçülmüş olarak, ancak bu boyutlara yakın "en bloc" materyal olarak patolojiye gönderilir. Anatomik oryantasyon için tercihan 24 saat formalin fiksasyonu sonrasında rezeksiyon materyalinin dış yüzeyindeki uzun eksen üzerinde düzgün yüzey saptanır (rezeksiyonun medial kısmı). Bu yüzeye dik 3 mm aralıklı kesitlerle bölümlenir ve kodlanarak takibe alınır. Bu aşamada ön arka saptaması mümkün olmayabilir ancak tamamı örneklenen rezeksiyon için bu ayrımın yapılamaması çok sorun teşkil etmez. En sağlıklı histomorfolojik değerlendirme hipokampusun ortasından (=gövdeden) yapılan kesitlerle olacaktır (Şekil 2).

Hipokampus embriyolojik olarak arkikorteks parçasıdır. Histolojik yapısı iç içe geçen "C" şeklindeki granüler nöronlardan oluşan Fasia Dentata ve piramidal nöronlardan yapıları CA1-CA4 bölümlerinden oluşmaktadır. Yukarıda tariflenen şekilde koronal kesitler elde edilebildiğinde lateral ventrikül duvarı ve buna komşu hipokampal formasyona ait bölümler kolayca tanınabilecektir (Şekil 3). Hipokampal sklerozun en eski sınıflamalarından biri, geniş kullanım görmüş olan Wyler evreleridir.⁽¹⁹⁾ Bu bir sınıflamadan çok hipokampus formasyonunda anatomik bölgelerdeki nöronal hücre kay-

bının semi-kantitatif olarak değerlendirme esasına dayalıdır. Subjektif olması ve HS'un klinik farklılıklarını yansıtmaması nedeniyle yeni sınıflama arayışı devam etmektedir.^[20-23]

Wyler HS derecelendirmesi:

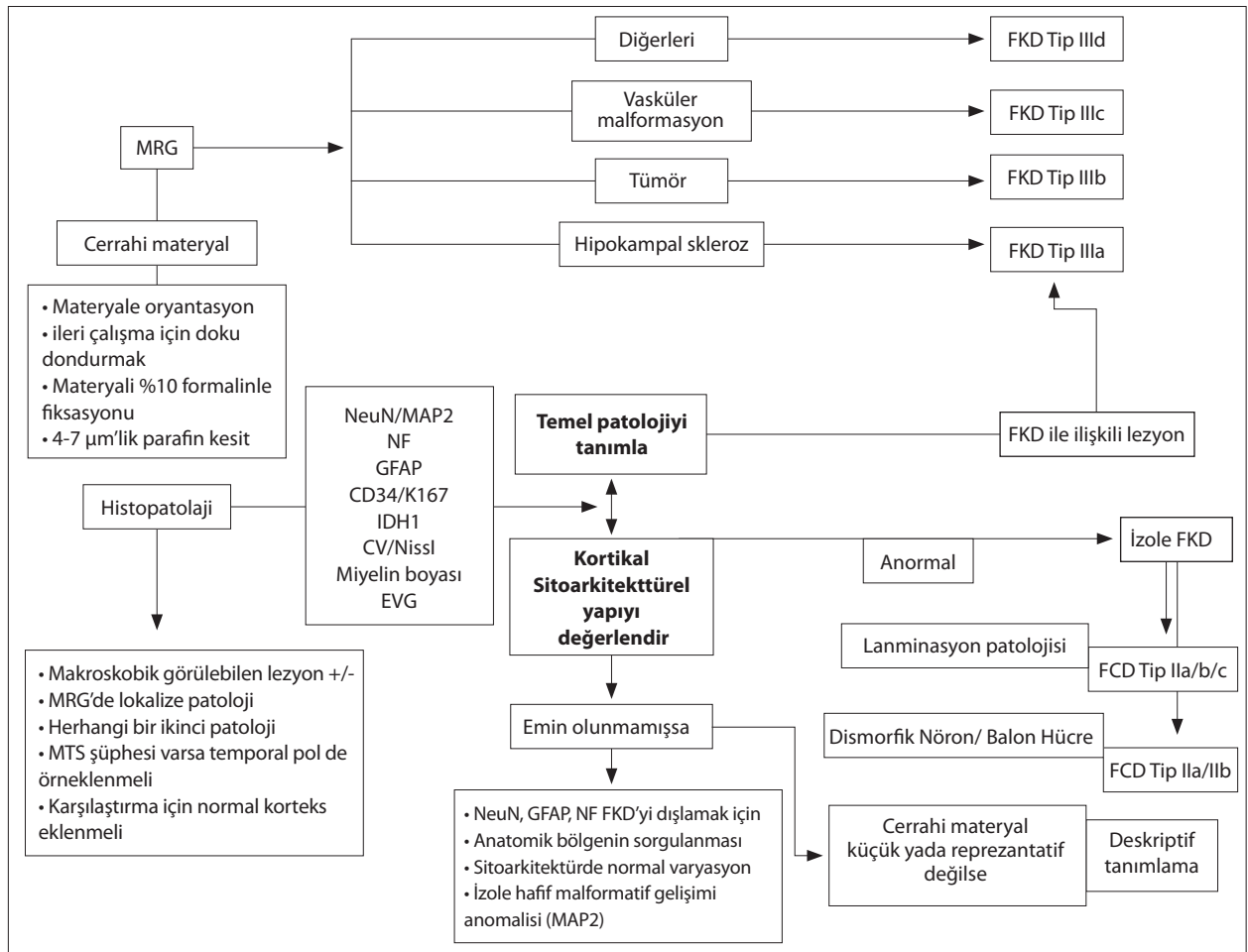
- Grade I HS: %10'dan az nöron kaybı
- Grade II HS: %10-30 nöron kaybı
- Grade III HS: %30-50 nöron kaybı
- Grade IV HS: %50'den fazla nöron kaybı

ILAE'nin yeni Hipokampal skleroz derecelendirmesi için önerdiği sınıflamaya ait özellikler Tablo IV'de özetlenmiştir (Öneri halinde).

Epilepsi ile ilişkili tümörler:

Aslında tüm santral sinir sistemi tümörler (primer yada metastatik) epilepsiye neden olabilir. Ancak kronik epilepsi nedeni olabilecek tümörlerin büyük çoğunluğu yavaş biyolojik seyirli, düşük "grade"li tümörlerdir. Bunlar arasında Gangliyon hücreli tümörler (Gangliogliom-Gangliositom) ve DNT ön sırada yer alır. Bunlarla ilgili daha fazla detay verilmeyecek Dünya Sağlık Örgütü'nün Santral Sinir Sistemi Tümörleri kitabı ve diğer tümör kitaplarına başvurulması önerilir.^[24-28]

ILAE grubunun epilepsi cerrahisi materyalinin değerlendirmesi için önerdiği algoritma Şekil 4'te gösterilmiştir.^[16]



Şekil 4. ILAE grubunun epilepsi cerrahisi materyalinin değerlendirmesi için önerdiği algoritma.^[16]

Kaynaklar

1. Miller DC. Surgical neuropathology of epilepsy (Ch 41). In: Miller DC, editor. Modern surgical neuropathology. China: Cambridge University Press; 2009. p. 467-97.
2. Prayson RA. Pathology of epilepsy. In: Perry A, Brat DJ, editors. Practical surgical neuropathology. Philadelphia: Churchill Livingstone-Elsevier; 2010. p. 515-26.
3. Louis DN, Frosch MP, Mena H, Rushing EJ, Judkins AR. Seizure disorders and malformations. In: 3. Louis DN, Frosch MP, Mena H, Rushing EJ, Judkins AR, editors. Non-neoplastic diseases of the central nervous system (AFIP, Atlas of nontumor pathology). Washington: ARP Press; 2009. p. 355-93.
4. Ellison D, Love S, Chimelli L, Harding BN, Lowe J, Vinters HV. Malformations. In: Ellison D, Love S, Chimelli L, Harding BN, Lowe J, Vinters HV, editors. A reference text of CNS pathology. of the cerebral cortex in epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1971;34(4):369-87.
6. Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmini A, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. Epilepsia 2011;52(1):158-74.
7. Tassi L, Colombo N, Garbelli R, Francione S, Lo Russo G, Mai R, et al. Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. Brain 2002;125(Pt 8):1719-32.
8. Bentivoglio M, Tassi L, Pech E, Costa C, Fabene PF, Spreafico R. Cortical development and focal cortical dysplasia. Epileptic Disord 2003;5 Suppl 2:27-34.

9. Palmini A, Najm I, Avanzini G, Babb T, Guerrini R, Foldvary-Schaefer N, et al. Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology* 2004;62(6 Suppl 3):S2-8.
10. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology* 2005;65(12):1873-87.
11. Sisodiya SM, Fauser S, Cross JH, Thom M. Focal cortical dysplasia type II: biological features and clinical perspectives. *Lancet Neurol* 2009;8(9):830-43.
12. Chamberlain WA, Cohen ML, Gyure KA, Kleinschmidt-DeMasters BK, Perry A, Powell SZ, et al. Interobserver and intraobserver reproducibility in focal cortical dysplasia (malformations of cortical development). *Epilepsia* 2009;50(12):2593-8.
13. Tassi L, Garbelli R, Colombo N, Bramerio M, Lo Russo G, Deleo F, et al. Type I focal cortical dysplasia: surgical outcome is related to histopathology. *Epileptic Disord* 2010;12(3):181-91.
14. Lerner JT, Salamon N, Hauptman JS, Velasco TR, Hemb M, Wu JY, et al. Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: a critical review and the UCLA experience. *Epilepsia* 2009;50(6):1310-35.
15. Spreafico R, Blümcke I. Focal Cortical Dysplasias: clinical implication of neuropathological classification systems. *Acta Neuropathol* 2010;120(3):359-67.
16. Blümcke I, Mühlebner A. Neuropathological work-up of focal cortical dysplasias using the new ILAE consensus classification system - practical guideline article invited by the Euro-CNS Research Committee. *Clin Neuropathol* 2011;30(4):164-77.
17. Hadjivassiliou G, Martinian L, Squier W, Blumcke I, Aronica E, Sisodiya SM, et al. The application of cortical layer markers in the evaluation of cortical dysplasias in epilepsy. *Acta Neuropathol* 2010;120(4):517-28.
18. Wyler AR, Dohan FC, Schweitzer JB, Berry AD. A grading system for mesial temporal pathology (hippocampal sclerosis) from anterior temporal lobectomy. *J Epilepsy* 1992;5(4):220-5.
19. Wieser HG; ILAE Commission on Neurosurgery of Epilepsy. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2004;45(6):695-714.
20. Thom M. Hippocampal sclerosis: progress since Sommer. *Brain Pathol* 2009;19(4):565-72.
21. Blümcke I, Pauli E, Clusmann H, Schramm J, Becker A, Elger C, et al. A new clinico-pathological classification system for mesial temporal sclerosis. *Acta Neuropathol* 2007;113(3):235-44.
22. Thom M, Eriksson S, Martinian L, Caboclo LO, McEvoy AW, Duncan JS, et al. Temporal lobe sclerosis associated with hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: neuropathological features. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009;68(8):928-38.
23. Blümcke 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.
24. Daumas-Dumort C, Pietsch T, Hawkins C, Shankar SK. Dysembryoplastic neuroepithelial tumour. In: Louis DN, Oghaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, editors. *WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System*. 4 th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press; 2007. p. 99-102.
25. Becker AJ, Wiestler OD, Figarella-Branger D, Blümcke I. Ganglioglioma and gangliocytoma. In: Louis DN, Oghaki H, Wiestler OD, Cavenee WK editors. *WHO classification of tumors of the central nervous system*. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2007. p. 103-5.
26. Burger PC, Scheithauer BW. Neuronal and glioneuronal tumors. In: Burger PC, Scheithauer BW, editors. *Tumors of the central nervous system*. AFIP Atlas of tumor pathology. Washington DC: ARP Press; 2007. p. 209-43.
27. Blümcke I, Wiestler OD. Gangliogliomas: an intriguing tumor entity associated with focal epilepsies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61(7):575-84.
28. Deb P, Sharma MC, Tripathi M, Sarat Chandra P, Gupta A, Sarkar C. Expression of CD34 as a novel marker for glioneuronal lesions associated with chronic intractable epilepsy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2006;32(5):461-8.