

Zusammenfassung

Epilepsiechirurgische Therapieverfahren stellen eine häufige Indikation bei therapierefraktären Schläfenlappen-Epilepsien dar. Hierdurch ergeben sich auch besondere Anforderungen an die neuropathologische Diagnostik der epilepsiechirurgischen Gewebeproben. Die Durchsicht von 3535 am Neuropathologischen Referenzzentrum für Epilepsiechirurgie gesammelten Fällen mit klinisch nachgewiesener Temporallappen-Epilepsie (TLE) ergibt ein breites Spektrum histopathologischer Befunde. Hippokampussklerosen sind mit 49,3 % aller Fälle die häufigste Diagnose und mikroskopisch durch segmentale Nervenzellausfälle sowie eine axonale sowie dendritische Reorganisation erhaltener Neurone gekennzeichnet. Eine neue histopathologische Klassifikation ist für die Prädiktion der postoperativen Anfallsfreiheit hilfreich. Bei Epilepsie-assoziierten Tumoren (22,3 %) steht die Charakterisierung neuer Varianten und die Einstufung ihrer biologischen Wertigkeit im Mittelpunkt. Auf den Schläfenlappen beschränkte Fehlbildungen der kortikalen Entwicklung finden sich in 6,4 % der untersuchten Fälle. Weiterführende interdisziplinäre Studien unter Einbeziehung neuropathologischer Expertise können zu einem besseren Verständnis der Ätiologie führen, für die Einschätzung postoperativer Anfallskontrolle hilfreich sein und langfristig durch grundlagenwissenschaftliche Forschung die zielgerichtete Entwicklung neuer medikamentöser Therapiestrategien fördern.

Epileptologie 2010; 27: 66 – 71

Schlüsselwörter: Epilepsie, Anfälle, Hippokampus, Tumoren, Fehlbildungen

Bilans neuropathologiques de l'épilepsie du lobe temporal *

La chirurgie de l'épilepsie est une thérapie de choix pour les épilepsies du lobe temporal pharmaco-résistantes. Le diagnostic neuropathologique sur les tissus prélevés en vue d'une intervention de chirurgie de l'épilepsie comporte des défis particuliers. Le visionnement de 3535 cas d'épilepsie du lobe temporal (ELT) cliniquement avérés au Centre de référencement neuropathologique pour la chirurgie de l'épilepsie révèle un vaste spectre de résultats histopathologiques.

Les scléroses de l'hippocampe représentent le dia-

Ingmar Blümcke,
Neuropathologisches Institut,
Universitätsklinikum Erlangen, Deutschland

gnostic le plus fréquent (49,3% des cas). Elles se caractérisent sous le microscope par des défaillances segmentales de neurones, ainsi qu'une réorganisation axonale et dendritique des neurones intacts. Une nouvelle classification histopathologique est utile pour le pronostic de l'éradication post-opératoire des crises. Pour les tumeurs associées à une épilepsie (22,3% des cas), la caractérisation de nouvelles variantes et la gradation de leur valence biologique reçoivent la priorité. Les malformations de l'évolution corticale limitées au lobe temporal concernent 6,4% des cas étudiés. Des études interdisciplinaires plus complètes intégrant les enseignements de la neuropathologie pourront améliorer la compréhension étiologique, faciliter l'évaluation du contrôle post-opératoire des crises et contribuer sur le long terme, à travers la recherche fondamentale, à faire progresser le développement ciblé de nouvelles stratégies de traitement par voie médicamenteuse.

Mots clés : épilepsie, crises, hippocampe, tumeurs, malformations

Neuropathological Findings in Temporal Lobe Epilepsies

The spectrum of brain lesions in patients with focal, therapy-refractory epilepsies is broad. In our experience with 3530 surgical tissue samples collected from TLE patients at the German Neuropathological Reference

*Danksagung

Im Konsortium des Neuropathologischen Referenzentrums für Epilepsiechirurgie (Epilepsie-Register; www.epilepsie-register.de) sind derzeit folgende Kollegen aktiv tätig: Berlin: H.J. Meencke, N.T. Lehmann. Bielefeld: V. Hans, A. Ebner, H.W. Pannek. Bonn: A. Becker, P. Niehusmann, C. Elger, C. G. Bien, C. Helmstaedter, J. Schramm, H. Clusmann. Erlangen: I. Blümcke, R. Coras, H. Stefan, B. Kasper, E. Pauli, M. Buchfelder, D. Weigel. Freiburg/Kehl-Kork: B. Steinhoff, A. Schulze-Bonhage, S. Fauser, J. Zentner, C. Scheiwe, M. Prinz. Greifswald: S. Vogelgesang. Marburg: F. Rosenow, H. Hamer, S. Knake. Munich: S. Noachtar. Radeberg: K. Grohme, T. Mayer. Stuttgart: P. Winkler. Ulm/Tübingen: H. Lerche, Y. Weber. Vogtareuth: H. Holthausen, P.A. Winkler, T. Pieper

Förderung: Die Arbeiten werden von der Europäischen Union (LSH-CT-2006-037315 EPICURE) unterstützt.

Center for Epilepsy Surgery in Erlangen, major clinico-pathological entities comprises hippocampal sclerosis (in 49.3 %), long-term epilepsy associated tumors (in 22.3 %), and malformations of cortical development (in 6.4 %). A histopathological and molecular-genetical analysis is mandatory to unravel the underlying pathogenic mechanism of epilepsy-associated lesions and may contribute to our current understanding of pharmaco-resistance and epileptogenesis. However, an interdisciplinary approach will be necessary to establish international classification systems for specific lesion entities and to further explore predictive parameter with respect to postsurgical seizure relief and memory impairment.

Key words: Epilepsy, seizure, hippocampus, tumors, malformations

Epilepsiechirurgische Therapieverfahren stellen eine wichtige Option bei der Behandlung pharmakoresistenter, fokaler Epilepsien des Menschen dar [1]. Diese Entwicklung wurde wesentlich durch die Verbesserung bildgebender Verfahren ermöglicht, vor allem der Magnetresonanztomographie. So werden strukturelle Läsionen heute viel häufiger bei Patienten mit fokalen Epilepsien, welche eine Resistenz gegenüber antiepilepti-

schen Medikamenten entwickeln, diagnostiziert [2]. In Deutschland werden derzeit etwa 500 epilepsiechirurgische Eingriffe pro Jahr durchgeführt. Die Neuropathologie ist mittlerweile ein wichtiger Bestandteil der klinischen Diagnostik, da eine exakte histopathologische Diagnose der zugrunde liegenden epileptogenen Läsion wichtige Hinweise auf die zu erwartende postoperative Anfallsfreiheit bietet [3 - 5]. Zudem sollte die neuroradiologische Verdachtsdiagnose immer durch die mikroskopische Analyse bestätigt werden. Mit zunehmender Verfügbarkeit epileptogenen Gehirngewebes eröffnet sich darüber hinaus die Möglichkeit der wissenschaftlichen Untersuchung zur Ätiologie, sowie zur Charakterisierung neuer Kandidatengene für eine zielgerichtete medikamentöse Therapie.

Spezifische histopathologische Läsionsmuster können in 92,5% der neurochirurgischen Resektate bei Patienten mit therapierefraktären Temporallappen-Epilepsien identifiziert werden (**Tabelle 1**). Hierbei ist die Hippokampussklerose (HS; synonym Ammonshornsklerose) am häufigsten, gefolgt von Epilepsie-assoziierten Tumoren (Gangliogliome und Dysembryoplastische Neuroepitheliale Tumoren), Fehlbildungen der kortikalen Entwicklung (Fokale Kortikale Dysplasien, Polymikrogyrien), vaskulären Fehlbildungen (Kavernome, arterio-venöse Malformationen), Glianarben nach ischämisch-hypoxischen oder traumatischen Hirnschädigung-

Tabelle 1: Übersicht neuropathologischer Befunde bei Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Epilepsien und einer neurochirurgischen Behandlung

Diagnose	Häufigkeit (%)	Alter OP	Beginn	Dauer
Hippokampussklerose	1742 (49,3)	34,4	11,5	22,9
Tumoren	790 (22,3)	20,2	14,5	12,9
keine fassbare Läsion	264 (7,5)	31,7	14,9	16,7
Fehlbildungen	227 (6,4)	24,5	10,5	14,7
Duale Pathologie	216 (6,1)	29,5	11,7	18,1
Vaskuläre Läsionen	177 (5)	39,4	26,9	12,9
Glianarben	91 (2,6)	31,7	14,2	17,5
Enzephalitis	28 (0,8)	29,6	20,6	11,9

Auswertung von 5584 Fällen, die dem Neuropathologischen Referenzzentrum für Epilepsie-Chirurgie zur Verfügung gestellt wurden. Berücksichtigung fanden hierbei 3535 Präparate mit temporaler Lokalisation. Hippokampussklerose (HS; syn. Ammonshornsklerose). Alter, Beginn und Dauer der Epilepsie in Jahren. Duale Pathologie: HS plus zweite eigenständige Läsion (zum Beispiel Dysplasie oder Tumor). Eine international akzeptierte Definition bleibt bislang Thema kontroverser Diskussionen. Vaskuläre Läsionen beinhalten Hämangiome, arterio-venöse Malformationen oder die Meningoangiomatose.

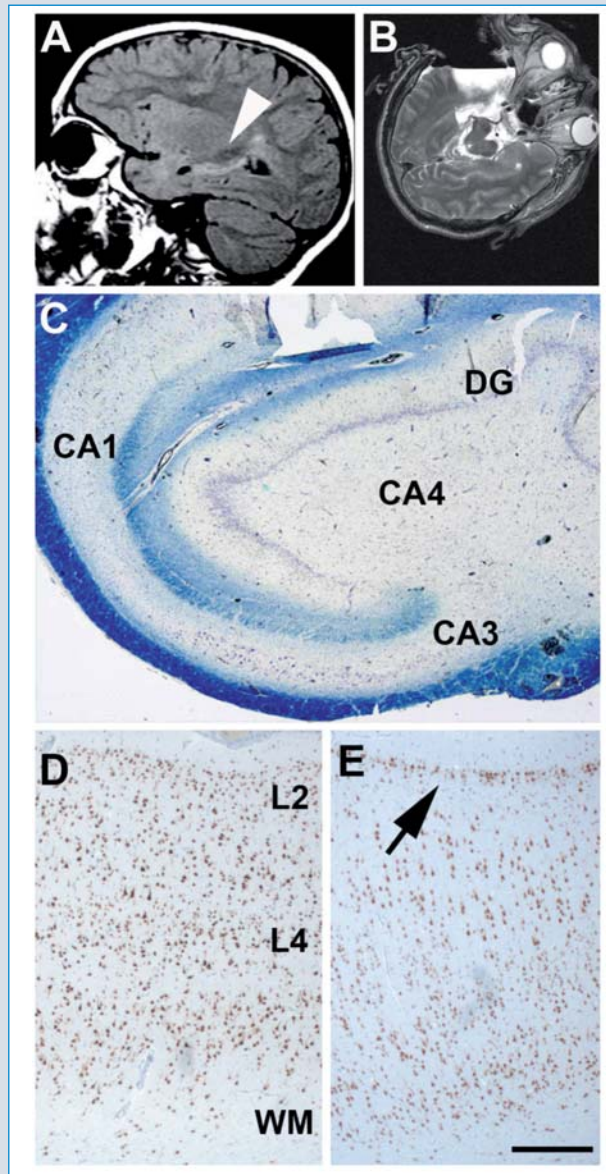


Abbildung 1: Hippokampussklerose und kortikale Dysplasie
 Typischer MRT-Befund einer Hippokampusatrophie (Pfeil). B: Intraoperatives MRT nach Temporallobektomie (30 mm; markiert durch Pfeilspitzen). Freundlicherweise von Dr. Romstöck (Neurochirurgische Univ.klinik Erlangen) zur Verfügung gestellt. C: Histopathologisch findet sich eine segmentale Nervenzelldepletion in den Sektoren CA4, CA3 und CA1 (klassische Hippokampussklerose, Typ 1A). Die Körnerzellen des Gyrus dentatus (DG) sind grösstenteils noch erhalten. Nissl-LFB-Färbung. D: Typischer 6-schichtiger Nervenzellaufbau im temporalen Neocortex (L2, L4 = kortikale Schichten, WM = weisse Substanz). E: Supragranuläre Schichtungsstörung (Pfeil) mit Nervenzelldepletion in der darunter liegenden Schicht 3. Dieser Befund wird derzeit noch kontrovers als „Temporalloben-Sklerose“ oder als Fokale Kortikale Dysplasie Typ 1A diskutiert [5]. Messbalken in E = 200µm.

gen sowie entzündliche Läsionen (limbische Enzephalitis). In einem geringen Anteil von 7,5 % ergibt die systematische histomorphologische Analyse allerdings keinen spezifischen anatomisch-pathologischen Befund.

Während der vergangenen 150 Jahre wurden neuropathologische Untersuchungen an Gehirnen von Patienten mit therapierefraktären Epilepsien immer wieder kontrovers diskutiert, insbesondere bei der Hippokampussklerose (HS). Ob diese strukturelle Läsion Ursache oder Folge chronischer Anfälle ist, kann selbst heute nicht eindeutig beantwortet werden. Dennoch haben die interdisziplinären Ansätze mit klinisch-pathologischen sowie molekulargenetischen Methoden verschiedene Modelle zum epileptogenen Potenzial morphologischer Läsionsmuster erbracht. In den nachfolgenden Abschnitten werden daher die drei häufigsten Läsionsmuster nach neuesten diagnostischen Standards beschrieben.

Hippokampussklerose (HS)

Wenn man die gesamte Kohorte von 3535 TLE-Patienten betrachtet, findet sich die Hippokampussklerose in 49,3% (**Tabelle 1**). Darüber hinaus zeigen 6,1% eine so genannte duale Pathologie. Hierbei handelt es sich um die Kombination einer Hippokampussklerose mit kortikaler Dysplasie, Tumor oder einer anderen spezifischen Läsion. Da weder die Pathogenese der HS noch vieler anderer Epilepsie-assoziiierter Läsionen heute zweifelsfrei bewiesen ist, bleibt der Begriff der „dualen Pathologie“ kontrovers [6].

Etwa 50 % der HS-Patienten erleiden eine frühe Schädigung vor dem 4. Lebensjahr [7]. Hierbei handelt es sich meist um komplizierte Fieberkrämpfe, aber auch um Geburtstraumen, Schädel-Hirn-Traumen oder Meningitiden. Im Mittel sind die Patienten 11,5 Jahre alt, wenn komplex-partielle Anfälle spontan auftreten. Welche strukturellen, molekularen und funktionellen Veränderungen bereits zum Zeitpunkt des ersten Anfalls zugrunde liegen, lässt sich histopathologisch nicht klären, und die histopathologische Diagnose einer HS ist erst nach sehr langer Zeit (und nach Entwicklung einer Pharmakoresistenz gegenüber den gebräuchlichen antiepileptischen Medikamenten – im Mittel handelt es sich um 22,9 Jahre) möglich. Zum Zeitpunkt der Operation sind die Patienten 34,4 Jahre alt, beide Geschlechter sind in gleicher Weise betroffen. Auch gibt es keinen Seitenunterschied der betroffenen Hemisphäre. Hereditäre Temporalloben-Epilepsien sind eine Rarität und daher scheinen primär genetische Veränderungen bei der Pathogenese der MTS keine Rolle zu spielen.

Die HS ist histopathologisch charakterisiert durch einen segmentalen Pyramidenzellverlust im so genannten Sommer-Sektor (CA₁), im Sektor CA₃ und CA₄ (**Abbildung 1**). Die Pyramidenzellen des Sektors CA₂ sowie die Körnerzellen des Gyrus dentatus sind häufiger erhalten und widerstandsfähiger gegenüber Epilepsie-as-

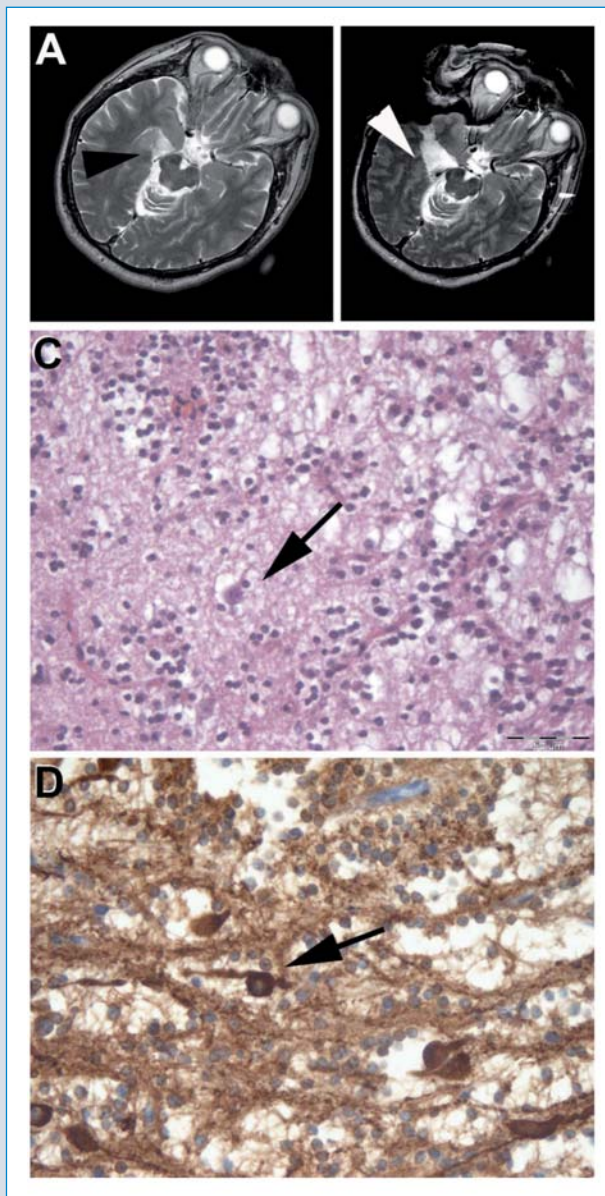


Abbildung 2: Dysembryoplastischer Neuroepithelialer Tumor
 46-jähriger Patient mit temporomesialer Signalveränderung zwischen Hirnstammzisterne und Hippokampus rechts im MRT (Pfeilspitze). Patient stellt sich mit langjähriger pharmakoresistenter TLE vor. Zuletzt 2 komplex-partielle Anfälle pro Woche. B: Intraoperatives MRT nach Lesionektomie (Pfeilspitze). Beide MRT-Abbildungen wurden freundlicherweise von Dr. Romstöck (Neurochirurgische Univ.klinik Erlangen) zur Verfügung gestellt. C: Bei mittlerer mikroskopischer Auflösung erkennt man ein so genanntes spezifisches glio-neuronales Element mit „floating neurons“ (Pfeil) in einer mukoiden Matrix und tubulär angeordneten Oligodendroglia-ähnlichen Zellen. Messbalken = 50 μ m. D: Die reife neuronale Komponente ist mit Antikörpern gegen das Mikrotubulus-assoziierte Protein (MAP2) nachweisbar.

soziierter Zellschädigung. In den Sektoren mit Nervenzellverlusten besteht eine reaktive Gliose, welche im Endstadium zu einer tastbaren Verhärtung des Gewebes führt [8].

Histopathologisch lässt sich Muster und Schweregrad der Nervenzellschädigung semi-quantitativ bestimmen. Es finden sich fünf Ausprägungen [4]. Am häufigsten ist die „schwere Hippokampusklerose (Typ 1b)“, bei der alle Sektoren des Pyramidenzellbandes einen signifikanten, teilweise bis zu 90 %igen Nervenzellausfall aufweisen. Bei der „klassischen Hippokampusklerose (Typ 1a)“ liegt das *punctum maximum* des Nervenzellverlustes in den Sektoren CA₁ und CA₄. Daneben gibt es zwei atypische Formen. Bei der HS Typ 2 dominiert der Nervenzellausfall den Sektor CA₁ und wird auch hier von einer reaktiven Astroglieose begleitet. Eine weitere atypische HS-Variante ist die so genannte Endfoliumsklerose (Typ 3). Hier ist der Nervenzellausfall am deutlichsten im Bereich des CA₄-Sektors ausgeprägt. Bei 10 % aller untersuchten Hippokampusresektate findet sich hingegen kein signifikanter Nervenzellverlust (keine HS). Diese Beobachtung legt nahe, dass nicht jede langjährige, therapierefraktäre TLE zu einer Nervenzellschädigung im Hippokampus führt. Hingegen müssen prädisponierende Faktoren für die Entwicklung einer HS vorliegen, wie zum Beispiel eine frühkindliche Hirnschädigung. Interessanterweise ergeben sich aus der aktuellen Einteilung von HS-Varianten Hinweise auf eine postoperative Anfallskontrolle. So sind 73 % der Patienten mit klassischer HS nach einem Jahr noch vollständig anfallsfrei, während die atypischen HS Varianten mit nur 67 % (Typ 2) bzw. 28 % (Typ 3) deutlich ungünstiger verlaufen. Diese Einteilung ist nicht nur für das weitere klinische Management der Patienten hilfreich, sondern eröffnet auch neue Wege, die der mesialen Temporallappensklerose zugrunde liegenden Pathomechanismen gezielt zu erforschen.

Epilepsie-assoziierte Tumoren

Am Neuropathologischen Referenzzentrum für Epilepsiechirurgie wurden insgesamt 790 Epilepsie-assoziierte Tumoren diagnostiziert. Hierbei handelt es sich meistens um Gangliogliome (WHO Grad I) oder Dysembryoplastische Neuroepitheliale Tumoren (DNT, WHO Grad I; **Abbildung 2**). Beiden Entitäten ist gemein, dass sie meistens im Temporallappen lokalisiert und durch einen biphasischen Aufbau mit glialer und neuronaler Differenzierung charakterisiert sind [9]. Leider werden diese Tumoren immer noch spät diagnostiziert. So dauert die Epilepsie im Mittelwert schon 12,9 Jahre an, bevor ein neurochirurgischer Eingriff bei über 75 % der Patienten zu einer vollständigen Anfallsfreiheit führt [10].

WHO-Kriterien für die histopathologische Diagnostik sind bislang aufgrund fehlender klinisch-pathologischer Langzeitstudien nicht festgelegt [11]. Da diese Tu-

moren durch ein breites Spektrum morphologischer Varianten gekennzeichnet sind, sollten immunhistochemische Zusatzuntersuchungen zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber diffusen Astrozytomen und Oligodendrogliomen (beide WHO Grad II) durchgeführt werden [3]. In eigenen Serien konnten wir zeigen, dass Gangliogliome, DNTs, Subependymale Riesenzell-Astrozytome (WHO Grad I), und die isomorphe Astrozytom-Variante (analog WHO Grad I) einen prognostisch günstigen Verlauf aufweisen [12]. Eine maligne Progression kann meist nur in Ausnahmefällen beobachtet werden [13].

Da die histologischen und immunhistochemischen Merkmale Epilepsie-assoziiertes Tumore bislang keinen sicheren Anhaltspunkt auf die Langzeitprognose ergeben haben, rückt die molekulare Diagnostik zunehmend in den Blickpunkt. So können signifikante genetische Aberrationen durch Einsatz der komparativen genomischen Hybridisierung oder der Interphase-Fluoreszenz in situ Hybridisierung in 66 % der Gangliogliome nachgewiesen werden [14]. Die bisher verfügbaren molekulargenetischen Daten sind mit einer „Two-Hit-Hypothese“ vereinbar, dass Gangliogliome aus einer dysplastischen Vorläuferläsion durch neoplastische Transformation der glialen Zellkomponente hervorgehen [15, 16]. Inwiefern die beschriebenen Veränderungen bei Gangliogliomen und DNTs eine fokale Übererregbarkeit neuronaler Netzwerke hervorrufen, ist noch unklar. Es werden mehrere Hypothesen diskutiert. So kann die neuronale Tumorkomponente selbst zu der epileptogenen Aktivität beitragen. Hierfür spricht die immunhistochemische Darstellung aberrant exprimierter Neurotransmitter-Rezeptoren. Es treten aber auch Epilepsie-provozierende Veränderungen im angrenzenden Gehirnparenchym auf. Diese Hypothese wird durch den Nachweis einer Vielzahl neuroaktiver Moleküle unterstützt sowie von der klinischen Erfahrung begleitet, dass eine neurochirurgische Resektion des Tumorherdes allein nicht zu einer sicheren Anfallskontrolle führt. So sollte das den Tumor umgebende Gewebe beim prä-chirurgischen Monitoring ebenfalls abgeklärt werden.

Fehlbildungen der kortikalen Entwicklung

Mit dem Fortschritt bildgebender Verfahren lassen sich bei Patienten mit pharmakoresistenten Epilepsien zunehmend Fehlbildungen der kortikalen Entwicklung erkennen. In der Tat ist das histopathologische Spektrum dieser Fehlbildungen breit [17, 18]. Prominente Vertreter sind die so genannte Hemimegalenzephalie, die Polymikrogyrie, die noduläre oder Bandheterotopie. Diese Läsionen können bereits während der klinischen Diagnostik zuverlässig diagnostiziert werden, treten aber nur selten isoliert im Temporallappen auf. Anders verhalten sich so genannte Fokale Kortikale Dysplasien (FCD), die in ihrer Größe und Lokalisation erheblich variieren und sich der Bildgebung häufiger entziehen [19].

Nach der Palmi-Klassifikation können FCDs histopathologisch in vier Typen eingeteilt werden [20]. Während bei der FCD Typ IA eine Störung in der vertikalen oder horizontalen Schichtenbildung des Neokortex dominiert (**Abbildung 1E**), zeigt die FCD Typ IB zusätzlich zelluläre Veränderungen mit hypertrophen Neuronen ausserhalb der Schicht 5. Bei der FCD Typ IIA finden sich darüber hinaus dysmorphe Nervenzellen, welche in Clustern zusammen liegen können und keine anatomische Ausrichtung zeigen. Lassen sich auch Ballonzellen (syn. TS-Zellen) mit grossem opakem Zytoplasma und radiär ausstrahlenden kleinen Fortsätzen erkennen, handelt es sich um eine FCD Typ IIB. Diese Ballonzellen ähneln denen in kortikalen Tubern und weisen in der Tat Veränderungen im TSC1-/TSC2-Genkomplex auf.

Die exakte histologische Klassifikation von Fehlbildungsvarianten ist für eine weiterführende molekulargenetische Untersuchung essentiell. Bei der gut charakterisierten fokalen kortikalen Dysplasie Typ IIB wurde eine genetische Beteiligung des mTOR-Signalweges bestätigt [21]. Diese vielversprechenden Ergebnisse haben auch zu neuen zielgerichteten medikamentösen Therapiestrategien zur Hemmung des mTOR-Signalweges geführt [22].

Ausblick

Aus dem besseren Verständnis zur Entstehung einer Läsion, ihren histologischen Varianten und der zellulären Reaktion auf Anfälle (bzw. das zugrunde liegende Pathogen) generieren sich interessante neue Konzepte zur zielgerichteten Pharmakotherapie (21). So ist die Neuropathologie mit ihren Instrumenten der strukturellen und molekularen Diagnostik sowie Klassifikation und Gewebeasservierung heute mehr denn je in die Behandlung und Erforschung von Epilepsien eingebunden. Die Webseite des Referenzzentrums für Epilepsie-Chirurgie findet sich unter www.epilepsie-register.de.

Referenzen

1. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP et al. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345: 311-318
2. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314-319
3. Luyken C, Blümcke I, Fimmers R et al. Supratentorial gangliogliomas: histopathologic grading and tumor recurrence in 184 patients with a median follow-up of 8 years. *Cancer* 2004; 101: 146-155
4. Blümcke I, Pauli E, Clusmann H et al. A new clinico-pathological classification system for mesial temporal sclerosis. *Acta Neuropathol* 2007; 113: 235-244
5. Blümcke I, Vinters HV, Armstrong D et al. Malformations of cortical development and epilepsies. *Epileptic Disord* 2009; 11: 181-193
6. Marusic P, Tomásek M, Krsek P et al. Clinical characteristics in patients with hippocampal sclerosis with or without cortical dysplasia. *Epileptic Disord* 2007; 9(Suppl 1): S75-S82

7. Blümcke I, Thom M, Wiestler OD. Ammon's horn sclerosis: a maldevelopmental disorder associated with temporal lobe epilepsy. *Brain Pathol* 2002; 12: 199-211
8. Bouchet C, Cazauviel JB. De l'épilepsie considérée dans ses rapports avec l'aliénation mentale. *Arch Gen med* 1825; 9: 510-542
9. Luyken C, Blümcke I, Fimmers R et al. The spectrum of long-term epilepsy-associated tumors: long-term seizure and tumor outcome and neurosurgical aspects. *Epilepsia* 2003; 44: 822-830
10. Clusmann H, Kral T, Fackeldey E et al. Lesional mesial temporal lobe epilepsy and limited resections: prognostic factors and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1589-1596
11. Becker AJ, Wiestler OD, Figarella-Branger D, Blümcke I et al. Ganglioglioma and gangliocytoma. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee W et al. (eds): *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*. Lyon: IARC, 2007: 103-105
12. Schramm J, Luyken C, Urbach H et al. Evidence for a clinically distinct new subtype of grade II astrocytomas in patients with long-term epilepsy. *Neurosurgery* 2004; 55: 340-347, discussion 347-348
13. Majores M, von Lehe M, Fassunke J et al. Tumor recurrence and malignant progression of gangliogliomas. *Cancer* 2008; 113: 3355-3363
14. Hoischen A, Ehrler M, Fassunke J et al. Comprehensive characterization of genomic aberrations in gangliogliomas by CGH, array-based CGH and interphase FISH. *Brain Pathol* 2008; 18: 326-337
15. Blümcke I, Wiestler OD. Gangliogliomas: an intriguing tumor entity associated with focal epilepsies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61: 575-584
16. Becker AJ, Blümcke I, Urbach H et al. Molecular neuropathology of epilepsy-associated glioneuronal malformations. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006; 65: 99-108
17. Sisodiya SM. Malformations of cortical development: burdens and insights from important causes of human epilepsy. *Lancet Neurol* 2004; 3: 29-38
18. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology* 2005; 65: 1873-1887
19. Tassi L, Colombo N, Garbelli R et al. Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain* 2002; 125: 1719-1732
20. Palmini A, Najm I, Avanzini G et al. Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology* 2004; 62(Suppl 3): S2-S8
21. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006; 355: 1345-1356
22. Lamparello P, Baybis M, Pollard J et al. Developmental lineage of cell types in cortical dysplasia with balloon cells. *Brain* 2007; 130: 2267-2276

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Ingmar Blümcke
Neuropathologisches Institut
Universitätsklinikum Erlangen
Schwabachanlage 6
D 91054 Erlangen
Tel. 0049 9131 85 26031
Fax. 0049 9131 85 26033
bluemcke@uk-erlangen.de