

Znaczenie metod neuroobrazowania w diagnostyce padaczek

Cezary Siemianowski¹, Leszek Królicki²

¹Klinika Neurologii i Epileptologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

²Zakład Medycyny Nuklearnej i Rezonansu Magnetycznego, Szpital Bródnowski, Akademia Medyczna w Warszawie

STRESZCZENIE

W niniejszym artykule podjęto próbę przeglądu dostępnych obecnie metod neuroobrazowania w diagnostyce padaczek oraz ich oceny pod kątem przydatności w codziennej praktyce neurologa epileptologa. Od wprowadzenia do powszechnego użytku tomografii komputerowej, w latach 70. ubiegłego stulecia, na przestrzeni ostatniego ćwierćwiecza dokonał się gwałtowny rozwój diagnostyki obrazowej, który nie ominął również epileptologii. Nie można sobie wyobrazić warsztatu współczesnego klinicysty bez możliwości korzystania z licznych informacji, oferowanych przez nowoczesne techniki obrazowania. Z praktycznego punktu widzenia można wyróżnić metody obrazujące strukturę (obrazowanie morfologiczne), do których zalicza się tomografię komputerową (CT, *computed tomography*) i rezonans magnetyczny (MR, *magnetic resonance*), oraz obrazujące funkcje badanego narządu — czynnościowy rezonans magnetyczny (fMR, *functional magnetic resonance*), spektroskopię rezonansową (MRS, *magnetic resonance spectroscopy*), tomografię emisyjną pojedynczego fotonu (SPECT, *single-photon emission tomography*) i pozytronową tomografię emisyjną (PET, *positron emission tomography*). Obecnie zarówno pod względem częstości wykonywanych badań, jak i ich dostępności ekonomicznej i wartości diagnostycznej metodą pierwszoplanową jest rezonans magnetyczny. W dziedzinie epileptologii wyparł on zdecydowanie CT, którą wykonuje się jedynie ze szczególnych wskazań. Wydaje się, że z powodu niedostatecznej rozdzielczości przestrzennej wartość badań SPECT i PET stanowi jedynie uzupełnienie w stosunku do danych uzyskiwanych za pomocą badania MR. W niedalekiej przyszłości obiecującą metodą może się okazać technika MRS pozwalająca na śledzenie *in vivo* metabolizmu w wybranych niewielkich obszarach mózgowia. Obserwacje wielu auto-

rów skłaniają do wysunięcia wniosku, że jedynie połączenie wielu metod diagnostycznych, pozwalających obrazować i strukturę, i funkcję badanego narządu jest właściwym kierunkiem, w którym powinna podążać współczesna diagnostyka padaczki.

Słowa kluczowe: diagnostyka obrazowa, padaczka lekooporna, diagnostyka ogniska padaczkowego

Cele badania obrazującego w diagnostyce padaczki

Głównym zadaniem wszelkiego rodzaju badań obrazowych jest wykrycie zmian patologicznych, wymagających specyficznego postępowania klinicznego; w tym wypadku chodzi o leczenie operacyjne, zaś w przyszłości — być może również o terapię genową. Badania obrazowe mają pomóc w zdefiniowaniu lub uściśleniu etiologii napadów padaczkowych. Niemniej ważnym celem ich wykonywania jest także ułatwienie postawienia właściwej diagnozy zespołu padaczkowego oraz ustalenie rokowania u chorego. Omawiane metody diagnostyczne są zatem szczególnie przydatne w odpowiedzi na następujące pytania:

- Czy istnieje morfologiczny lub czynnościowy wykładnik, który może odpowiadać za występowanie napadów?
- Gdzie zlokalizowana jest zmiana?
- Jaki jest charakter zmiany?
- Czy zmiana jest zlokalizowana w tym samym miejscu, co stwierdzone za pomocą innych metod diagnostycznych ognisko patologicznych wyładowań, od którego bierze początek napad padaczkowy?

Adres do korespondencji: dr med. Cezary Siemianowski
Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP
SPSK im. prof. W. Orłowskiego
ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa
tel. (0 22) 584 11 27; e-mail: cears2001@interia.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2005, tom 1, 2, 76-80
Wydawca: Wydawnictwo Via Medica

Skorelowanie miejsca wyjścia pierwszego wylądowania, rozpoczynającego napad, z miejscem uszkodzenia strukturalnego jest bezcenną wskazówką diagnostyczną — zwłaszcza u chorych wymagających operacyjnego leczenia padaczki.

Tomografia komputerowa w diagnostyce padaczkorodnych uszkodzeń mózgu

Metoda pozostająca obecnie w cieniu szerokiej gamy technik z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego, jeszcze do niedawna była badaniem z wyboru w diagnostyce padaczki, ale wraz z rozwojem MR jej rola znacząco zmalała. Jest ona jednak nadal niezastąpiona u chorych z istotnymi przeciwwskazaniami do badania metodą rezonansu magnetycznego (klaustrofobia, metalowe elementy w jamach ciała, brak dostępu do aparatury MR) oraz u pacjentów, u których podejrzewa się występowanie zwapnień w mózgowiu. W stosunku do padaczki jej czułość we wczesnej fazie choroby (zmiany patologiczne o charakterze ostrym i podoстрыm) u badanych po raz pierwszy w życiu wynosi 40–50%. Maleje ona wraz z czasem trwania choroby i u badanych w późnej fazie wynosi już tylko 20%. Istotną wadą są częste artefakty kostne oraz mała rozdzielczość kontrastowa w odniesieniu do struktur przyśrodkowej części płata skroniowego. Naraża też chorych na dużą dawkę promieniowania rentgenowskiego, co nie dotyczy metody MR. Jeśli badania obrazowe w padaczce rozpoczyna się od CT, to początkowo należy je wykonać bez podawania środka kontrastowego z wyjątkiem podejrzenia zespołu Sturge-Webera u dzieci (badanie bez kontrastu może mieć wynik fałszywie dodatni). Także u bardzo młodych pacjentów — to znaczy przed ukończeniem 2. roku życia — badanie CT przewyższa technikę MR ze względu na lepsze uwidocznianie niezmielinizowanych struktur układu nerwowego, szczególnie gdy pada się środek cieniujący [1].

Rola rezonansu magnetycznego w diagnostyce padaczki

W 1982 roku do praktyki klinicznej wprowadzono urządzenie umożliwiające badanie całego ciała techniką tomografii rezonansem magnetycznym. W ostatniej dekadzie metoda ta zajęła wiodącą pozycję wśród innych technik obrazowania w medycynie. Był to również okres, w którym klasyczną metodykę badania z użyciem rezonansu magnetycznego wzbogacono o nowe, często znacznie bardziej wyrafinowane modyfikacje, w celu jak najwierniejszego odzwierciedlenia stanu rzeczywiste-

go badanych struktur. Opisywaną metodę stosuje się od wczesnych lat 40. XX wieku, gdy zjawisko to zaczęto wykorzystywać w analizie chemicznej. W 1952 roku Felix Bloch i Edward Purcell otrzymali Nagrodę Nobla za odkrycie jego istoty, natomiast w 2003 roku Paula Lauterbury i Petera Mansfielda uhonorowano Nagrodą Nobla za wprowadzenie MR do użytku klinicznego.

Według obecnych zaleceń Komisji Neuroobrazowania Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (ILAE, *International League Against Epilepsy*; 1997) metodą z wyboru u chorych, zarówno z niedawno rozpoznaną padaczką, jak i u tych, którzy dotychczas nie byli diagnozowani za pomocą innych technik neuroobrazowych, metodą z wyboru w sytuacji niezagrażającej życiu jest badanie MR. Jest ono szczególnie wskazane u pacjentów, których dotyczy jedna z wymienionych niżej sytuacji:

- napady częściowe w wywiadzie (niezależnie od wieku);
- niesklasyfikowane lub niebudzące wątpliwości napady uogólnione w pierwszych latach życia lub w wieku dojrzałym;
- utrwalony bądź postępujący ogniskowy deficyt neurologiczny lub neuropsychologiczny;
- trudno osiągalna kontrola napadów za pomocą leków I rzutu;
- utrata farmakologicznej kontroli napadów;
- zmiana charakteru napadów, u podłoża której może leżeć postępujące uszkodzenie morfologiczne.

Rezonans magnetyczny to metoda nie tylko czulsza, ale również bardziej specyficzna niż tomografia komputerowa. Jest wolna od artefaktów kostnych, których nie eliminuje badanie CT. Ocenia się, że jej czułość w wykrywaniu wszelkich zmian patologicznych w mózgowiu wynosi 80–90%, a w odniesieniu do padaczki — 50–80% [2]. Rutynowe badanie NMR powinno obejmować obrazy T1-, T2- i PD-zależne w sekwencji SE/FSE/TSE, wykonywane w minimum 2 płaszczyznach, z możliwie najmniejszą grubością badanych warstw. Badanie kontrastowe z użyciem gadolinium nie jest konieczne w rutynowych procedurach diagnostycznych, ale często bywa pomocne, zwłaszcza gdy wynik badania bez podania środka kontrastowego jest niejednoznaczny. U niektórych chorych z padaczką badanie NMR nie wykazuje żadnych zmian. Odsetek takich kryptogennych padaczek u dorosłych z napadami ogniskowymi w badaniach Dulaca i wsp. wynosi 10–20% u dorosłych i ponad 30% u dzieci [3].

Znaczącym udoskonaleniem techniki MR jest metoda wolumetryczna, dostarczająca danych na temat objętości badanej struktury. Jest ona szcze-

gólnie przydatna w diagnostyce napadów częściowych o początku w zmienionych morfologicznie płatach mózgu, głównie w przyśrodkowych obszarach płata skroniowego — hipokampie i jądrze migdałowatym. Pomiaru objętości tych struktur pozwalają na detekcję zmian niedostrzegalnych dla oka badacza opisującego konwencjonalne badanie MR. Ze względu na wnikliwą ocenę poszczególnych płaszczyzn przekroju i pomiaru ich powierzchni metoda ta jest także znacznie bardziej obiektywna od jakościowej — wizualnej oceny morfologicznej.

Ubytek ilościowy tkanki nerwowej, objawiający się zmniejszeniem objętości badanej struktury, jest często spotykanym odchyleniem anatomopatologicznym, charakteryzującym się licznymi procesami przebiegającymi z martwicą komórki nerwowej i wtórnym rozplemem tkanki gliejowej, czego trwałym skutkiem jest zwiększenie konsystencji (stwardnienie) i zmniejszenie objętości płata. Ocenia się, że u około 60% chorych z napadami skroniowymi występuje stwardnienie jednego hipokampa, a u około 30% zmiany są obecne w obu. U 50–75% pacjentów wraz ze stwardnieniem hipokampa stwierdza się toższone stwardnienie jądra migdałowatego. Metoda wolumetrii umożliwia wykrycie uszkodzeń epileptogennych w około 50–90% przypadków [4].

Dość często stwardnieniu hipokampa towarzyszy innego rodzaju zmiana tkankowa, na przykład ogniskowa dysplazja korowa, malformacja naczyniowa lub nisko zróżnicowany nowotwór pochodzenia gliejowego. Fish i wsp. opisali tego rodzaju koincydencję aż w 36% przypadków chorych z wykrytym w badaniach NMR stwardnieniem hipokampa i operowanych z powodu padaczki skroniowej [5]. Spostrzeżenie to jest o tyle ważne, że stwierdzenie glejowy w strukturach płata skroniowego obliguje do wnikliwego poszukiwania innych, współistniejących uszkodzeń, które mogą odpowiadać za napady i niebagatelnie wpływają na efekty leczenia.

Typowym objawem stwardnienia hipokampa i/lub jądra migdałowatego w obrazach MR jest wzmocniony sygnał T2 świadczący o rozroście gleju, obniżony sygnał T1 i dezorganizacja wewnętrznej budowy anatomicznej [6, 7]. By uzyskać trójwymiarową rekonstrukcję obrazu (3D), trzeba zachować optymalną odległość badanych warstw w osi długiej hipokampa, wynoszącą 1–1,5 mm i wykonywać ją w sekwencji IR (*inversion recovery* — zanik inwersji) lub MPAGE (ultraszybkie echo gradientowe z przygotowaniem magnetyzacji). Metoda zani-

ku inwersji pozwala zwiększyć kontrast między istotą szarą i białą, co umożliwi wyizolowanie od otoczenia interesujących badacza struktur.

W sytuacji, gdy ani rutynowe badanie MR, ani wolumetria nie wykazują zmian, cennym źródłem informacji może być mapowanie sygnału T2 (graficzne ukazanie jego rozkładu) w poszczególnych płaszczyznach badanego obszaru, czyli relaksometria ilościowa, w szczególności w połączeniu z techniką FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*) eliminującą za pomocą programu komputerowego fałszywe sygnały płynu mózgowo-rdzeniowego nakładające się na sygnał tkanki nerwowej.

Istotnym krokiem naprzód może się również okazać dyfuzyjna technika echoplanarna (*diffusion-weighted EPI*), w której sygnał jest uzyskiwany ze zjawiska dyfuzji cząsteczek wody w przestrzeni pozakomórkowej. Metoda ta pozwala na wczesne wykrywanie zmian niedokrwiennych u chorych z prawidłowym wynikiem badań metodą CT, klasycznego NMR, a nawet SPECT [8]. Ponapadowy obrzęk cytotoksyczny komórek ośrodkowego układu nerwowego powoduje zmniejszenie objętości przestrzeni pozakomórkowej, co utrudnia swobodny ruch cząsteczek wody w tej przestrzeni, zaś w badaniu objawia się wzmocnionym sygnałem z tego obszaru. Wadą metody, na pewno jednak możliwą do eliminacji w niedalekiej przyszłości, jest fałszowanie sygnału poprzez szybki ruch elementów morfotycznych krwi, płynu mózgowo-rdzeniowego itp.

Funkcjonalny MR to technika, za pomocą której można uwidoczniać przepływ krwi w obszarze, w którym podejrzewa się obecność ogniska padaczkowego. Dynamiczne wzmocnienie kontrastowe po dożylnym podaniu gadolinium stosuje się w celu zobrazowania hiperperfuzji we wspomnianym obszarze. Grupą ze szczególnym wskazaniem do badań fMR są chorzy ze stanem padaczkowym napadów częściowych złożonych. Ograniczeniem metody jest konieczność wcześniejszego określenia, który obszar ma zostać poddany analizie. Metoda ta jest bardzo przydatna w lokalizowaniu kory ruchowej przed chirurgicznym usunięciem przylegającej do niej kory nowej oraz do oceny lateralizacji ośrodków mowy [9]. Zastosowanie jednoczesnej rejestracji zapisu EEG pozwala często na nieinwazyjną ocenę lokalizacji ogniska wyładowań padaczkowych [10].

Drugą techniką rezonansową obrazującą perfuzję mózgową jest BOLD (*blood oxygenation level dependent contrast*), czyli obrazowanie kontrastowe płaszczyznozależne utlenowania krwi. Metoda ta pozwala na sporządzanie map zaktywowanych

obszarów kory, chociaż podczas napadu uaktywniony obszar może być dość rozległy, zaś nasilenie sygnałów echa z tych regionów może pozostawać pod wpływem sygnału pochodzącego z naczyń żylnych, drenujących ognisko padaczkowe.

Trzecim sposobem obrazowania jest tak zwana metoda hemodynamicznozależna, która w lokalizacji ogniska jest dokładniejsza niż technika BOLD. Obrazuje ona sygnał pochodzący z różnicy utlenowania krwi tętniczej w najmniejszych naczyniach tętniczych z pominięciem nakładających się sygnałów krwi żylnych. Jednak z powodu bardzo nieznacznych różnic tych sygnałów metoda wymaga uzupełnienia o badania wspomnianą wcześniej techniką echoplanarną [11].

Spektroskopia metodą rezonansu magnetycznego (MRS)

Obecnie metoda ta pozostaje jeszcze na pograniczu technik badawczych i klinicznych. Wykorzystuje się ją najczęściej w celach badawczych, lecz rokuje szerokie zastosowanie kliniczne — zarówno w diagnostyce padaczki, jak i innych schorzeń ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Pozwala ona na nieinwazyjną ocenę *in vivo* licznych procesów biochemicznych w warunkach fizjologicznych i patologicznych. Ogólnie wyróżnia się dwie techniki: spektroskopię fosforu 31 oraz spektroskopię protonową.

Pierwsza z nich umożliwia śledzenie przemian metabolicznych błony komórkowej, stężenia wysokoenergetycznych związków fosforu w komórkach i dynamikę ich zmian, tlenowy potencjał komórkowy czy wewnątrzkomórkowe pH (tab. 1). Natomiast spektroskopia protonowa pozwala uzyskać podobne dane, ale w odniesieniu do takich związków organicznych, jak: pochodne cholinowe, kwas

nikotynowy, N-acetyl-asparaginiany, GABA, glutaminiany, inozytol, glicyna czy kwas mlekowy. W badaniach Hugga i wsp. ognisko padaczkorodne wykazywało wzrost pH w fazie *interictal*, zwiększone stężenie fosforu nieorganicznego i obniżone stężenie stosunku N-acetylo-asparaginiany/kreatynina w porównaniu z symetryczną strukturą mózgowia, a zwiększone stężenie mleczanów i spadek pH w fazie *postictal* [12].

Wyniki badania MRS są przedstawiane w postaci wykresu graficznego pików stężeń dla poszczególnych metabolitów. Wadą metody jest jej bezużyteczność w ocenie stężeń protein i innych związków wielkocząsteczkowych.

Badanie metodą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT)

W diagnostyce ogniska padaczkowego metoda SPECT wykazuje czułość ocenianą na około 80%. Służy ona do badań przepływu krwi w określonym rejonie OUN poprzez analizę stopnia gromadzenia lipofilnego znacznika niewymywającego się z mózgu. W ognisku padaczkowym wzrasta ilość znacznika w chwili wyładowania padaczkowego (faza *ictal*), co jest równoznaczne ze wzmożeniem przepływu krwi w tym rejonie i zwiększeniem jego metabolizmu. W okresie międzynapadowym (faza *interictal*) obszar taki wykazuje zwykle zmniejszenie przepływu krwi i odpowiadający mu spadek gromadzenia znacznika. Udoskonaleniem badania SPECT jest wprowadzona niedawno możliwość samodzielnego, dożylnego podania izotopu przez pacjenta w chwili pojawienia się pierwszych objawów napadu padaczkowego. Innym zastosowaniem tej metody jest badanie ilościowego rozkładu receptorów, na przykład benzodiazepinowych w strukturach OUN. Uznawane za minimalne

Tabela 1. Najważniejsze cechy techniki MRS

Nieinwazyjna ocena procesów biochemicznych w warunkach fizjologii i patologii <i>in vivo</i>
Detekcja cząsteczek małych, mobilnych w roztworze wodnym (nie nadaje się do badań protein lub innych związków wielkocząsteczkowych)
Minimalne stężenie związku badanego 1 mmol/l
Dwa sposoby badań mózgu:
<ul style="list-style-type: none"> • spektroskopia 31-P (związki fosforu, mono- i bifosforany, ATP, fosfokreatyna) <ul style="list-style-type: none"> — przemiany metaboliczne błony komórkowej — stężenia związków wysokoenergetycznych w komórce i ich dynamika — tlenowy potencjał komórkowy — pH wewnątrz komórki • spektroskopia protonowa (NAA, Cr + PCr, związki z grupą cholinową, inozytol, glicyna, kwas mlekowy, glutaminiany)

zmniejszenie ich gęstości w ognisku padaczkowym wynosi 20% w stosunku do zdrowej tkanki. Wykorzystywanym do tego celu znacznikiem jest znakowany izotopem jodu selektywny antagonistą receptora GABA-ergicznego — flumazenil.

Badanie metodą pozytonowej tomografii emisyjnej

Kolejna technika obrazowania czynnościowego to pozytonowa tomografia emisyjna (PET). Podobnie jak SPECT umożliwia ona ocenę miejscowego przepływu krwi (rCBF, *region cerebral blood flow*) za pomocą wody znakowanej izotopem tlenu ^{15}O , badanie przemian ^{18}F -deoksyglukozy oraz rozkładu receptorów benzodiazepinowych, serotoninowych, acetylocholinowych i innych w mózgu. Podobnie jak badanie metodą SPECT, badanie PET wykazuje w fazie *ictal* gwałtowny wzrost zużycia glukozy i tlenu oraz przepływu krwi w ognisku, a w fazie *interictal* — ograniczenie tych procesów [13]. Czułość metody w odniesieniu do padaczki wynosi około 70–95%. W odróżnieniu od badania SPECT, technika PET pozwala uzyskiwać również dane ilościowe.

Biorąc pod uwagę niewielką dostępność oraz wysoki koszt badań metodami SPECT i PET, należy zaznaczyć, że obecnie są to jedynie metody uzupełniające w stosunku do omówionych wcześniej, a wskazaniem do ich zastosowania u chorych na padaczkę są napady lekooporne z perspektywą leczenia neurochirurgicznego.

Podsumowanie

Według opinii Johna Duncana, eksperta Komisji Neuroobrazowania Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej, w krajach rozwiniętych „ograniczeniem do stosowania obrazowania mózgu w padaczce generalnie nie jest sprzęt, lecz niedostateczna liczba techników i neuroradiologów, i ich wyszkolenie w zakresie możliwie najlepszej akwizycji, i interpretacji danych” [14]. Mimo ogromnego postępu, jaki się dokonał w nieinwazyjnej dia-

gnostyce epileptogennych uszkodzeń mózgu, wiele kwestii, nie tylko natury technicznej, nadal pozostaje otwartych. Jedną z nich jest, na przykład dość często spotykany w codziennej praktyce, brak zgodności lokalizacji ogniska padaczkowego z lokalizacją uszkodzenia strukturalnego. To z kolei implikuje wymóg holistycznego postrzegania pacjenta przez klinicystę i konieczność uwrażliwienia na bezkrytyczne przyjmowanie wyników badań pomocniczych.

Uważa się, że właściwym kierunkiem, w którym powinna zmierzać nowoczesna diagnostyka padaczek, jest multimodalne, czynnościowo-strukturalne obrazowanie mózgowia.

PIŚMIENNICTWO

1. ILAE Neuroimaging Commission: Recommendations for Neuroimaging of Patients with Epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38 (supl. 10): 1–2.
2. Gołębowski M., Rysz A., Walecki J., Dowżenko A., Kroh H. Znaczenie diagnostyczne badań rezonansu magnetycznego w lekoopornej padaczce skroniowej. *Rezonans Magnetyczny w Medycynie* 1996; 4 (1): 46–48.
3. Dulac O., Plouin P. Infantile spasm and West syndrome. Saunders, London 1994; 232–243.
4. Cendes F., Debeau F., Andermann F. Rola badań wolumetrycznych NMR w diagnostyce chorych z padaczką oporną na leczenie. *Epileptologia* 1995; 3: 321–325.
5. Fish D.R. MRI in focal lesions. *Acta Neurologica Scandinavica* 1994; 152: 101–104.
6. Watson C., Andermann F., Gloor P. Anatomic basis of amygdaloid and hippocampal volume measurement by magnetic resonance imaging. *Neurology* 1992; 42: 1743–1750.
7. Cook M.J., Fish D.R., Shorvon S.D. Hippocampal volumetric and morphometric studies in frontal and temporal lobe epilepsy. *Brain* 1992; 115: 1001–1015.
8. Walecki J. Badania neuroradiologiczne w udarach mózgu. W: Majkowski J. (red.). *Udary naczyniowe mózgu. Diagnostyka i leczenie*. PZWL, Warszawa 1998; 107–108.
9. Ritten G.J., Ramsey N.F., van Rijen P.C. i wsp. Development of a functional magnetic resonance imaging protocol for intraoperative localization of critical temporoparietal language areas. *Ann. Neurol.* 2002; 51: 350–360.
10. Krakow K., Woeremann F.G., Symms M.R. i wsp. EEG-triggered functional MRI of interictal epileptiform activity in patients with partial seizures. *Brain* 1999; 122: 1679–1688.
11. Stevens J.M. New and developing MRI techniques in epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38 (supl. 10): 28–32.
12. Hugg J.W., Laxer K.D., Matson G.B., Maudsley A.A., Weiner M.W. Neuron loss localizes human temporal lobe epilepsy in vivo proton MR spectroscopic imaging. *Ann. Neurol.* 1993; 34: 788–794.
13. Juhasz C., Chugani D.C., Muzik O. i wsp. Relationship of flumazenil and glucose PET abnormalities to neocortical epilepsy surgery outcome. *Neurology* 2001; 56: 1650–1658.
14. Duncan J. Obecny stan metod neuroobrazowania w padaczce. *Curr. Opin. Neurol.* 2003; 5: 3–4.