

뇌 MRI에서 관찰되는 해마경화증이 측두엽간질의 약물반응에 미치는 영향

강희영¹ · 권오영^{1,4} · 최대섭^{2,4} · 이리나¹ · 김재형³ · 박기종^{1,4} · 최낙천^{1,4} · 임병훈^{1,4}
경상대학교 의과대학 신경과학교실,¹ 방사선과학교실,² 서울대학교 의과대학 방사선과학교실,³
경상대학교 건강과학연구원⁴

The Effects of Hippocampal Sclerosis Revealed by MRI on the Pharmacoresistance of Temporal Lobe Epilepsy

Heeyoung Kang, M.D.¹, Oh-Young Kwon, M.D.^{1,4}, Dae Seob Choi, M.D.^{2,4}, Lina Lee, M.D.¹,
Jae-Hyeong Kim, M.D.³, Ki-Jong Park, M.D.^{1,4}, Nack-Cheon Choi, M.D.^{1,4} and Byeong Hoon Lim, M.D., Ph.D.^{1,4}

Department of Neurology,¹ and Radiology,² College of Medicine, Gyeongsang National University,
Department of Radiology, Seoul National University College of Medicine,³ Gyeongsang Institute of Health Science,⁴
Jinju, Korea

Purpose : Hippocampal sclerosis is known to strongly correlate with medical intractability of temporal lobe epilepsy. However, the informations about this have been biased due to improper selection of the sampling obtained from severe cases of tertiary epilepsy center and surgical epilepsy field. We tried to investigate the influence of hippocampal sclerosis on the pharmacoresistance in temporal lobe epilepsy by group comparison study.

Methods : The fifty patients with complex partial seizures of temporal lobe origin, and temporal spike on EEG and/or hippocampal sclerosis on brain MRI were selected. Follow-up period of them were more than 2 years. The patients who had a seizure or seizures during the last 1-year period and had already been in adequate doses of two or more antiepileptic drugs were considered to be poorly controlled epileptics.

Results : Five of 17 patients without hippocampal sclerosis (29.4%) and 24 of 33 patients with hippocampal sclerosis (72.7%) were

poorly controlled by medication and the difference was significant ($p=0.003$, chi-square). Other factors, including sex, age of onset, febrile convulsion, secondary generalization, familial history of epilepsy, duration of disease, and delay of initial therapy had no significant effects on medical response ($p>0.05$). The only independent predictor of intractable epilepsy after multiple logistic regression analysis was also hippocampal sclerosis ($p=0.005$).

Conclusion : Medical response in temporal lobe epilepsy was significantly associated with hippocampal sclerosis. Hippocampal sclerosis on brain MRI itself may be a crucial factor determining pharmacoresistance of temporal lobe epilepsy. (J Korean Epilep Soc 2005;9(2):143-147)

KEY WORDS : Hippocampus · MRI scan · Temporal lobe epilepsy · Complex partial seizure disorder · Drug resistance.

서 론

간질 환자의 약 20~30%가 약물 치료로 간질발작이 잘 조절되지 않는다.^{1,2} 간질의 약물반응성을 떨어뜨리는 이

유로는 출생 전후기 손상, 조기 발병, 유병 기간, 복합부분 간질, 초기 발작 횟수, 해마경화증 등이 알려져 있다.¹⁻¹ 특히 국소관련성 간질의 경우는 원인이 되는 병변에 따라 약물치료에 반응하는 정도가 다르다.^{3,4} 뇌 MRI에서 해마경화증이 있는 경우가 다른 원인에 의한 국소관련성 간질보다 예후가 나쁘고, 해마를 침범한 정도가 치료반응과 연관된다는 연구 결과가 있다.³⁻⁵ 그러나 가족성 내측두엽간질을 대상으로 한 연구에서 해마경화증이 있는 경우도 약물반응이 비교적 좋은 것으로 나타나 해마경화증이 약물반응에 미치는 영향이 반드시 나쁜 것은 아니라는 점을 시사

Received 4 November 2005
Accepted 20 December 2005

Corresponding author: Oh-Young Kwon, M.D., Ph.D., Department of Radiology, College of Medicine, Gyeongsang National University, 92 Chilam-dong, Jinju 660-702, Korea
E-Mail: oykwon@nongae.gsnu.ac.kr

하였다.⁶ 또한 해마위축의 정도와 간질 횡수가 유의한 연관성이 없어 해마위축 자체가 간질의 난치성과 반드시 관련되지 않는다는 결과를 보여준 연구도 있다.⁷ 이와 같이 해마경화증이 내측두엽간질의 약물저항성에 미치는 영향에 대해서는 아직 상반된 의견이 있고, 이런 연구들이 비교적 치료에 잘 반응하지 않는 환자가 많은 표본에서 시행되어 실제 측두엽간질의 정확한 임상 경과나 장기간의 예후에 대한 정보가 부족한 상태이다.^{4,7} 여러 연구 결과들을 고려해 볼 때 저자들은 해마경화증이 있는 측두엽간질에서도 약물반응이 비교적 좋은 경우가 있고 해마경화증의 정도와 약물반응성이 비례하지는 않지만, 해마경화증 자체가 약물반응성을 떨어뜨릴 가능성이 있다고 생각했다. 따라서 저자들은 해마경화증이 있는 측두엽간질 환자와 해마경화증이 없는 측두엽간질 환자를 선택하여 약물치료의 반응성에 미치는 영향을 비교하여 해마경화증이 약물저항성에 미치는 영향을 조사해 보고자 하였다.

대상과 방법

연구 대상

경상대학교병원 신경과에서 2년 이상 치료 받고 있는 간질환자 중 발작전 상복부 불편감 등의 전조증상을 느끼고, 의식소실, 운동정지, 공허한 응시, 자동증(입맛다심과 저작운동), 발작 후 혼돈 등이 나타나 임상적으로 측두엽에서 발생하는 복합부분발작이 있다고 판단되는 환자들을 선정하였다. 이들 중 뇌파에서 측두엽간질파가 관찰되거나 뇌 MRI에서 해마경화증이 관찰된 환자만을 연구 대상에 포함시켰다. 대상이 된 환자 중에서 다음과 같은 경우는 제외하였다: 1) 뇌 MRI에서 해마경화증 외 다른 이상 소견을 보인 경우, 2) 뇌파에서 측두엽 외 다른 부분에서 간질파가 관찰된 경우, 3) 내측두엽에서 기원하지 않는 전조증상을 가진 경우, 4) 단순부분발작만 나타나는 경우, 5) 전두엽에서 발생하는 복합부분발작이 의심되는 경우, 6) 투약 순응도가 좋지 않은 경우, 7) 일차 선택약물이 부적절한 경우, 8) 지속되는 발작이 있으나 한 가지 약물만 투약하여 아직 치료가 불충분하다고 판단되는 경우.

연구 방법

뇌 MRI는 1.5-Tesla 63SPMR 기기(Siemens Medical System, Erlangen, Germany)를 이용하여 횡단면 T1 강조영상, T2 강조영상을 절편 두께 5~6 mm로 얻었고, 해마의 종축에 수직 방향으로 관상면 T2 강조영상을 절편 두께 3 mm로 얻었다. 두 명의 신경과 의사와 한 명의

방사선과 의사가 환자의 임상적 정보를 배제한 상태에서 시각적으로 판단하여 관상면 T2 강조영상에서 해마의 크기가 작아져 있고, 신호가 증가된 경우를 해마경화증으로 진단하였으며 해마경화증과 더불어 다른 구조이상이 있는 경우는 연구에서 제외되었다. 뇌파검사는 두피전극을 사용하여 약 30분간 각성뇌파와 수면뇌파를 시행하였고 간질파의 유무를 조사하였다.

환자의 진료기록지와 면담을 통하여 약물 치료의 반응도를 포함하여 성별, 간질의 발병연령, 이차성전신화, 열성경련, 전조증상, 간질의 가족력, 유병기간 및 첫 발작에서 치료 개시까지 기간 등의 임상 요인을 파악하였다. 분석을 위하여 연속변수를 가지는 인자는 각각 두 군으로 나누었다. 유병기간은 10년 미만과 10년 이상으로 나누었고, 발병연령은 10세 미만과 10세 이상으로 나누었다. 최근 1년 이상 발작이 없었던 환자들을 치료반응이 좋은군으로 하여 약물 치료반응의 기준으로 삼았다. 치료반응이 나쁜 환자군은 최근 1년간 간질발작이 있으면서 최소한 두 가지 이상의 항간질약물을 사용했었던 경우로 정의하였다. 최근 1년간 간질발작이 있었던 환자 중에서 한 가지 항간질약물만 시도한 경우, 부적절하게 일차약이 선택된 경우, 항간질약물을 상용 치료 용량 이하로 사용했던 경우와 부작용으로 약물을 중단한 경우는 제외하였다.

각각의 임상 요인과 해마경화증이 약물반응에 미치는 영향을 알아보기 위해 SPSS 10.0 version을 사용하여 Chi-Square 검증과 Fisher exact 검증을 시행하였고, 약물 반응과 관련된 독립적인 인자를 알아보기 위하여 SigmaStat 2.0을 이용하여 다중 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 모든 통계 결과는 $p < 0.05$ 인 경우에 의미 있는 것으로 하였다.

결 과

대상 환자는 총 50명으로 여자 24명, 남자 26명이었고, 평균 연령은 25.7세(5~60세)였다. 대상 환자 중 본원 신경과, 소아과, 정신과에서 처음 진단받고 치료받은 환자가 43명(신경과 26명, 소아과 14명, 정신과 3명)이고 인근 병원에서 진단 후 전원된 환자가 7명이었다. 간질의 평균 유병기간은 12.1년(2~52년)이었고, 첫 발작에서 치료의 시작까지 걸린 시간은 평균 4.2년(0개월~30년)이었다. 전체 환자의 추적기간은 평균 61.6개월로 해마경화증이 관찰된 군은 평균 60.46개월, 해마경화증이 없었던 군은 평균 62.35개월이었다. 첫 번째로 선택된 항간질약물은 carbamazepine, phenytoin, oxcarbazepine, 및

Table 1. First-choice antiepileptic drugs selecting in the patients

	CBZ	PHT	VPA	OCBZ	Total
Hippocampal sclerosis	7	4	4	2	17
No hippocampal sclerosis	21	4	6	2	33
Total	28	8	10	4	50

CBZ, carbamazepine; PHT, phenytoin; VPA, valproate; OCBZ, oxcarbazepine

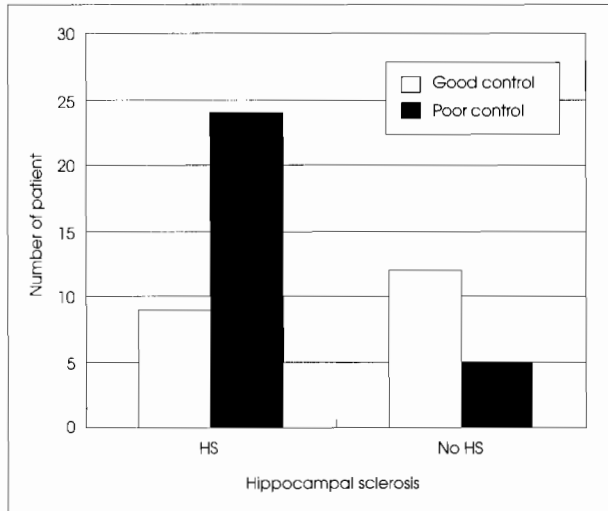


Figure 1. Comparison of the medical response between 'hippocampal sclerosis group' and 'no hippocampal sclerosis group.' Five of 17 patients without hippocampal sclerosis (29.4%) and 24 of 33 patients with hippocampal sclerosis (72.7%) were poorly controlled by medication and the difference was significant ($p=0.003$, chi-square). HS, hippocampal sclerosis group; No-HS, no hippocampal sclerosis group.

valproate였다. 진단 당시에 clonazepam이 선택된 한명의 환자는 clonazepam이 부분발작 치료의 일차 선택 약물로 충분하지 않다고 판단하여 연구 대상에서 제외하였다 (Table 1).

뇌 MRI에서 해마경화증이 관찰된 군은 33명(66%), 이상 소견이 없었던 군은 17명(34%)이었다. 대상 환자 50명 중에서 약물치료 반응이 좋은 환자는 21명(42%), 약물치료반응이 나쁜 환자는 29명(58%)이었고, 해마경화증이 있는 33명 중에서 24명(72.7%), 해마경화증이 없는 17명 중에서 5명(29.4%)이 약물 치료반응이 나빴고, 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p=0.003$) (Figure 1). 환자의 성별, 간질의 발생연령, 유병기간, 첫 발작에서 치료까지 걸린 시간, 이차성전신화, 간질의 가족력, 열성경련의 유무 등은 약물반응성이 좋은 군과 나쁜 군 사이에 유의한 차이가 없었다($p>0.05$) (Table 2).

여러 인자 사이의 상호 관련성을 배제하고 약물반응성에 영향을 미치는 인자를 찾기 위해서 다중로지스틱회귀분석을 시행하였고, 해마경화증이 다른 인자와는 상관없이 측

Table 2. Clinical characteristics of the patients according to pharmacoresistance

Factor	Good control group (n=21)	Poor control group (n=29)	p-value*
Sex	Male 10 Female 11	16 13	0.598
Age at onset	<10 years 7 ≥ 10 years 14	12 17	0.563
Duration of disease	<10 years 9 ≥ 10 years 12	7 22	0.161
Delay of initial treatment	<1 years 14 ≥ 1 years 7	18 11	0.774
Hippocampal sclerosis†	Yes 9 No 12	24 5	0.003
2nd GTC	19	20	0.092
Febrile convulsion	12	18	0.726
Familial history of epilepsy	2	1	0.565

*Chi-square test or Fisher exact test, † $p<0.01$

2nd GTC : secondary generalized tonic-clonic seizure

Table 3. Results of multiple logistic regression of the prognostic factors for drug response

	p-value	Odds ratio
Sex	0.742	1.310
Age at onset	0.061	5.698
Duration of disease	0.247	0.351
Delay of initial treatment	0.179	3.943
Hippocampal sclerosis *	0.005	0.060
2nd GTC	0.620	1.708
Febrile convulsion	0.327	2.333
Familial history of epilepsy	0.413	3.113

* $p<0.01$

두엽간질의 약물반응에 독립적으로 영향을 미치는 것을 알 수 있었다($p=0.005$) (Table 3). 해마경화증이 있는 경우에 약물반응성이 좋을 확률은 해마경화증이 없는 군에 비해 0.06배로 낮았다(odds ratio=0.06).

고 찰

측두엽간질은 복합부분발작을 보이는 대표적인 난치성 간질이다.^{8,9} 간질발작의 초기 약물에 대한 반응으로 장기간의 치료 반응을 예측할 수 있다는 보고도 있지만,¹⁰ 측두엽간질은 처음 수년간은 약물에 잘 반응하다가 이후에 난치성이 되는 경우도 있으므로 초기 치료 반응만으로 장기간의 예후를 예측하는데 어려움이 있다. 그러나 환자들이 가지고 있는 임상적 인자를 통해서 예측해 보고자 하는 노력을 할 수 있다. 측두엽간질의 치료반응에 영향을 미치는 인자로 해마경화증의 정도, 발병연령, 열성경련, 뇌

파 소견 등이 보고되었다.^{3-5,11} 특히 해마경화증이 있는 경우가 잠복간질이나 다른 원인에 의한 간질보다 예후가 나쁘고 해마경화증의 정도가 발작의 빈도와 연관된다는 보고가 있다.³⁻⁵ 난치성 내측두엽간질의 경우 80%의 환자에서 수술로 간질발작이 조절된다는 보고가 있어⁸ 해마경화증이 있는 내측두엽간질은 가능한 조기에 진단하여 초기 선택약물에 실패했을 때 여러 가지 약물로 내과적 치료를 시도하는 것 보다 외과적 수술을 고려해야 한다고 알려져 있다.^{3,11}

그러나 가족성 내측두엽간질을 대상으로 한 연구에서는 해마경화증이 있는 경우에도 약물반응이 비교적 좋은 것으로 나타나 해마경화증이 내측두엽간질의 약물반응성에 미치는 영향이 단순하지 않으며 단독적으로 작용하기 보다는 다른 요인들과 복합적으로 작용할 것이라는 점을 시사하였다.⁶ 또한, 뇌 MRI에서 해마경화증이 관찰되는 내측두엽간질환자의 38%는 난치성이지만, 나머지는 간질이 완전히 조절되거나 50% 이상 발작의 횟수가 줄어들어 해마경화증이 있어도 약물반응이 좋을 수 있다는 보고가 있고,¹¹ 다른 보고에서는 해마위축의 정도와 발작의 빈도가 일치하지 않는다는 것을 확인하고 해마위축이 있다고 해서 반드시 난치성 간질이 되지는 않는다는 가설을 제시하였다.⁷ 그러나, 이 연구에서는 해마위축이 있는 군과 없는 군을 직접 비교한 것이 아니었고, 해마위축이 있는 환자만을 대상으로 하였기 때문에 해마위축의 존재여부가 난치성과 연관이 없다고 단정하기는 어렵다. 즉 해마경화증의 정도가 간질발작의 약물반응성과 비례하지는 않지만, 해마경화증 자체는 약물에 대한 치료반응성을 떨어뜨릴 수 있는 가능성이 있다. 더구나 해마경화증의 약물 반응에 대한 연구가 대부분 이미 측두엽간질로 진단받고 약물 치료로 조절되지 않아서 수술을 위해 전원된 환자를 대상으로 하거나 비교적 증상이 심한 간질 환자들이 대상이 되어 시행된 경우가 많았고 뇌 MRI를 시행하지 않은 경한 경우는 제외되어 환자 선택의 오류가 있을 가능성도 있다.¹⁷ 본 연구에서는 비교적 유병기간 초기에 내원한 환자를 대상으로 하여 뇌 MRI를 시행한 측두엽간질 환자를 대상으로 약물반응성과 해마경화증과의 관계를 보고자 하였고, 해마경화증이 있는 경우 72.7%, 해마경화증이 없는 경우 29.4%에서 약물반응성이 나쁜 것으로 나타났다. 따라서 해마경화증의 유무에 따른 치료의 반응성을 비교한 결과 해마경화증이 있는 군이 해마경화증이 없는 군에 비해 유의하게 약물치료반응이 나빠서 해마경화증 자체가 치료반응을 예측하는 인자일 것이라는 결론을 내릴 수 있었다.

해마경화증이 생기는 원인에 대한 두 가지 가설이 있다. 출생 전후기 손상, 신경계감염, 장시간의 열성경련 등의 초기 뇌손상이 발생하고 이후 잠복기를 거쳐 내측두엽간질로 나타난다는 의견과 간질발작 자체가 진행성 신경소실을 일으켜 발생한다는 의견이 있다.¹² 해마경화증의 정도가 간질의 유병기간과 유의한 연관 관계가 있고, 해마경화증이 간질발작에 의해 계속 진행되는 질환이라는 여러 가지 보고가 있어 해마경화증이 반복되는 간질발작의 결과일 가능성이 있지만,¹³⁻¹⁵ 해마경화증이 난치성 간질의 원인인지 결과인지에 대해서는 아직 명확하지 않아 보인다. 이런 측면에서 해마경화증이 간질발작의 치료반응성에 미치는 영향을 연구하기 위해서는 비교적 새로 진단된 환자를 대상으로 하고, 뇌 MRI를 초기에 시행하고 반복적으로 추적 검사를 시행하는 것이 이상적이지만 실제 임상 상황에서는 어려움이 있다. 본 연구에서는 대부분의 환자가 본원 신경과와 소아과에서 처음 진단받은 경우였고 추적 기간 초기에 뇌 MRI를 시행한 환자를 대상으로 하여 이런 오차를 줄이고자 하였으나 진단 10년 후에 뇌 MRI를 촬영한 환자가 6명이 포함되어 있었고, 이들 중 5명이 해마경화증이 있어 근본적으로 환자 대상 군에 대한 문제를 해결할 수 없었다. 그러나, 본 연구에서는 5명의 환자를 제외한 24명의 해마경화증 환자는 진단 후 1년 이내에 뇌 MRI에서 해마경화증이 발견된 경우였고, 뇌 MRI에서 해마경화증이 발견되지 않은 측두엽간질 환자와 비교하여 약물반응성이 낮았다. 해마경화증이 과거의 빈번한 간질발작의 결과일 수도 있지만, 일단 뇌 MRI에서 해마경화증이 관찰되는 환자는 이 후에도 약물에 대한 반응성이 낮을 가능성이 높다는 점을 시사하였다.

뇌 MRI로 해마경화증을 진단하는데 해마의 부피를 측정하는 정량적 방법이 중요하다. 그러나 시각적으로 뇌 MRI에서 해마 위축이 있거나, 해마의 신호가 비정상적인 경우를 해마경화증으로 진단하는 것도 의미가 있다는 증거가 있다. 해마경화증으로 수술한 환자의 85%에서 뇌 MRI의 해마경화증 소견과 일치되었다는 결과가 보고되었고,¹⁶ 해마 부피의 정량적 분석을 하여 해마경화증이 있는 편과 반대편 해마의 비율이 0.7 이상인 경우는 시각적 판단과 정량적 분석이 일치하므로 시각적 판단으로도 해마경화증의 편측성을 진단하는 것이 가능하다는 보고가 있다.¹⁷ 본 연구에서도 정량적 분석은 하지 못했고 해마위축이 있고 뇌 MRI T2 강조영상에서 해마의 신호강도가 증가된 경우를 시각적 판단을 통해 해마경화증이라고 진단하였고 임상적 의의가 있을 것으로 판단하였다. 그러나 이런 시각적 판단은 해마의 비대칭성이 뚜렷한 경우에는 신뢰할만한

결과이지만, 해마경화증이 경한 경우 진단이 어려워 본 연구에서도 해마경화증이 없는 대조군에 경한 정도의 해마경화증이 있는 환자가 포함되었을 가능성이 있다.

측두엽간질은 다른 간질증후군에 비해 약물치료에 대한 반응이 나쁘고, 해마경화증이 있는 경우 수술 후 예후가 좋다는 여러 보고가 있다.¹⁸ 그러나, 몇몇의 보고에서 해마경화증이 있는 내측두엽간질의 내과적 치료가 일반적인 견해보다 좋다는 의견도 있어 내측두엽간질의 예후에 해마경화증이 미치는 영향에 대해 이견이 많았다. 본 연구에서는 임상적으로 측두엽간질로 진단된 환자에서 해마경화증이 있는 군과 해마경화증이 없는 군을 비교하여 해마경화증 자체가 약물저항성과 관련이 있다는 결과를 얻었다. 따라서 해마경화증이 간질발작의 결과일 수도 있고 원인일 수도 있지만, 뇌 MRI에서 해마경화증이 관찰되는 측두엽간질 환자는 항간질약물에 대한 치료반응성이 떨어질 것이라는 것을 조기에 예측할 수 있다고 판단된다.

REFERENCES

1. Trinka E, Martin F, Luef G, Unterberger I, Bauer G. Chronic epilepsy with complex partial seizures is not always medically intractable—a long-term observational study. *Acta Neurol Scand* 2001;103:219-25.
2. Sillanpää M. Remission of seizures and predictors of intractability in long-term follow-up. *Epilepsia* 1993;34:930-6.
3. Semah F, Picot MC, Adam C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998;51:1256-62.
4. Paesschen WV, Duncan JS, Stevens JM, Connelly A. Etiology and early prognosis of newly diagnosed partial seizures in adults: a quantitative hippocampal MRI study. *Neurology* 1997;49:753-7.
5. Stephen LJ, Kwan P, Brodie MJ. Does the cause of localization-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? *Epilepsia* 2001;42:357-62.
6. Kobayashi E, Lopes-Cendes I, Guerreiro CAM, Sousa SC, Guerreiro MM, Cendes F. Seizure outcome and hippocampal atrophy in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2001;56:166-72.
7. Andrade-Valença LP, Valença MM, Ribeiro LT, et al. Clinical and neuroimaging features of good and poor seizure control patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal atrophy. *Epilepsia* 2003;44:807-14.
8. Engel J Jr, Williamson PD, Wieser HG. Mesial temporal lobe epilepsy. In: Engel J Jr, Pedley TA. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. 1st ed. Vol. 3. Philadelphia: Lippincott-Raven Press, 1997:2417-26.
9. Schmidt D. Prognosis of chronic epilepsy with complex partial seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:1274-8.
10. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314-9.
11. Kim WJ, Park SC, Lee SJ, et al. The prognosis for control of seizures with medications in patients with MRI evidence for mesial temporal sclerosis. *Epilepsia* 1999;40:290-3.
12. Tasch E, Cendes F, Li LM, Dubeau F, Andermann F, Arnold DL. Neuroimaging evidence of progressive neuronal loss and dysfunction in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1999;45:568-76.
13. Theodore WH, Bhatia S, Hata J, et al. Hippocampal atrophy, epilepsy duration, and febrile seizures in patients with partial seizures. *Neurology* 1999;52:132-6.
14. Fuerst D, Shah J, Kupsky WJ, et al. Volumetric MRI, pathological, and neuropsychological progression in hippocampal sclerosis. *Neurology* 2001;57:184-8.
15. Fuerst D, Shah J, Shah A, Watson C. Hippocampal sclerosis is a progressive disorder: a longitudinal volumetric MRI study. *Ann Neurol* 2003;53:413-6.
16. Grattan-Smith JD, Harvey AS, Desmond PM, Chow CW. Hippocampal sclerosis in children with intractable temporal lobe epilepsy: detection with MR imaging. *AJR* 1993;161:1045-8.
17. Reutens DC, Stevens JM, Kingsley D, et al. Reliability of visual inspection for detection of volumetric hippocampal asymmetry. *Neuroradiology* 1996;38:221-5.
18. Hardy SG, Miller JW, Holmes MD, et al. Factors predicting outcome of surgery for intractable epilepsy with pathologically verified mesial temporal sclerosis. *Epilepsia* 2003;44:565-8.