

UNIVERSITA KARLOVA V PRAZE

1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

**Mesiální temporální epilepsie: Sledování efektu léčby různými
chirurgickými metodami s morfoloickým obrazem
detekovaným magnetickou rezonancí**

Disertační práce



MUDr. Hana Malíková

Praha 2010

Mesiální temporální epilepsie: Sledování efektu léčby různými chirurgickými metodami s morfologickým obrazem detekovaným magnetickou rezonancí

Mesial temporal epilepsy: comparison of morphological changes after different neurosurgery approaches with clinical seizure outcome

Disertační práce byla zpracována během studia biomedicíny v oborové radě „Neurovědy“.



Školící pracoviště: Radiologické oddělení Nemocnice na Homolce

Autor: MUDr. Hana Malíková

Školitel: Prof. MUDr. Josef Vymazal, DSc.

Oponenti:

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně, a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje. Současně dávám svolení k tomu, aby tato závěrečná práce byla archivována v Ústavu vědeckých informací 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a zde užívána ke studijním účelům, za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou přednáškovou nebo publikační aktivitu, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v Digitálním repozitáři Univerzity Karlovy v Praze (<http://repozitar.cuni.cz>). Práce je zpřístupněna pouze v rámci Univerzity Karlovy v Praze

V Praze dne 20.6.2010

MUDr. Hana Malíková

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych na tomto místě poděkovala především mému školiteli prof. Josefu Vymazalovi, který mě nejen odborně vedl a trpělivě prováděl celou dobou mého postgraduálního studia, ale rovněž byl mojí osobní a morální oporou. Jako primář Radiodiagnostického oddělení Nemocnice Na Homolce mi vytvořil vhodné podmínky pro studium i odbornou práci.

Práce by rovněž nemohla vzniknout bez podpory a odborné pomoci doc. R. Liščáka, primáře Stereotaktické a radiační neurochirurgie a dr. Vojtěcha z Neurologického oddělení naší nemocnice, kteří se mnou dlouhodobě spolupracují nejen v každodenní klinické praxi, ale rovněž i vědecky.

Neocenitelnou pomoc mi rovněž poskytoval doc. Vladyka, zakladatel české stereotaktické neurochirurgické školy a průkopník stereotaktické léčby v neurochirurgii. Doc. Vladyka je nejen výjimečný lékař a výtečný neurochirurg s odborným rozhledem daleko přesahujícím hranice oboru, ale i nesmírně laskavý a přátelský muž, který se neváhá o své životní zkušenosti podělit s ostatními.

Samozřejmě mé díky musí patřit i střednímu zdravotnickému personálu, který vždy ochotně vyhověl mým technickým požadavkům na veškerá vyšetření.

A konečně, děkuji i mé rodině, kterou jsem systematicky šidila o společný čas, jenž jsem místo jim věnovala této práci. Snad mi odpustí.

OBSAH

Seznam zkratk ..	6
Summary	7
Úvod	
1. Vlastní úvod	9
2. Hypotézy.....	16
Soubor a metody	17
1. Výběr pacientů.....	18
2. Popis techniky SAHE.....	20
3. Technika otevřené mikrochirurgické AHE.....	22
4. MR metody.....	22
5. Hodnocení klinických výsledků s ohledem na kontrolu epleptických záchvatů.....	24
6. Statistika.....	25
Výsledky	26
1. MR popis pooperačních změn v oblasti temporálního laloku.....	26
2. Duální patologie	29
3. Chirurgické komplikace výkonů	29
4. Volumetrická data	31
5. Klinické výsledky s ohledem na epileptické záchvaty	36
6. Individuální analýza neúspěšné terapie	36
7. Predikce klinických výsledků	37
Diskuse	39
Závěr	43
Literatura	45
Přílohy	56
1. Jednotlivé publikace vzniklé v souvislosti s touto prací	
2. Seznam publikací	

SEZNAM ZKRATEK

AHE - amygdalohippocampektomie

AHK - amygdalohippocampální komplex

ATL - přední temporální lobektomie

EC - entorhinální kortex

EEG – elektroencefalografie

FDG – fluorodeoxyglukosa

FLAIR – fluid-attenuated inversion recovery

MTLE – mesiální temporální epilepsie

MTS – mediální temporální sklerosa

MR – magnetická rezonance

NTLE – neokortikální laterální temporální epilepsie

PET – pozitronová emisní tomografie

PRC – perirhinální kortex

SAHE – stereotaktická amygdalohippocampektomie

SE – spin-echo

SEEG – stereotaktické EEG monitorování

SPECT – jednoproteinová emisní tomografie

TLE – temporální epilepsie

TR – time-to-repeate

TSE – turbo-spin-echo

T1 WI – T1 vážené obrazy

T2 WI – T2 vážené obrazy

WADA test - intracarotid sodium amobarbital procedure

SUMMARY

Background: Mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) is the most surgically amenable epilepsy diagnosis and the results of epilepsy surgery are clearly superior to prolonged medical therapy. Stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy (SAHE) is an alternative therapy of MTLE to the open neurosurgery approaches. In our hospital SAHE has been used since 2004. We produced lesions from the occipital access with a single trajectory in the long axis of amygdalohippocampal complex (AHK) using the probe with a flexible active tip. The aim of this study was to correlate the morphological changes after different neurosurgical approaches including volume reduction of the target structures / the hippocampus, the amygdala, entorhinal (EC) and perirhinal (PRC) cortices/ with the clinical seizure outcome.

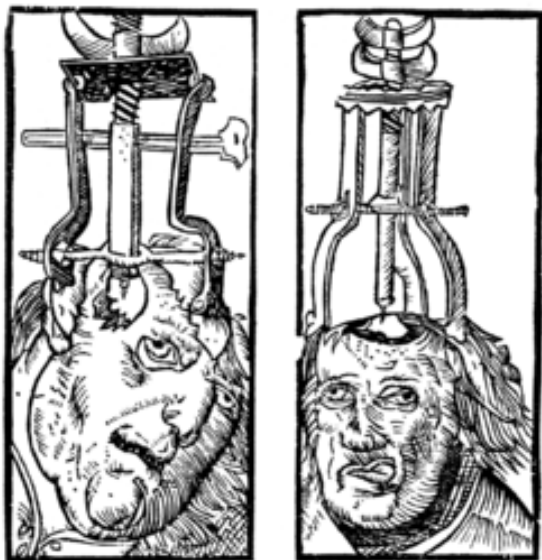
Methods: We included 26 consecutive patients, who underwent SAHE using Leksell stereotactic system and 10 patients treated by microsurgical amygdalohippocampectomy (AHE). MR volumetry of hippocampus, amygdale, EC and PRC was performed 1 year after the procedure. The clinical outcome was assessed 2 years after the procedure according to Engel's Classification.

Results: No serious adverse events occurred after both procedures. One year after SAHE, the hippocampal volume decreased by $55.5 \pm 18.0\%$ ($p < 10^{-4}$), the amygdalar volume decreased by $49.2 \pm 16.8\%$ ($p < 10^{-4}$), PRC volume decreased by $45.9 \pm 16.7\%$ ($p < 10^{-12}$) and the size of EC decreased by $55.5 \pm 19.6\%$ ($p < 10^{-10}$). Clinically, in 2 patients after SAHE treatment failed and these 2 patients were re-operated and excluded from the second year of the clinical follow-up. Two years after SAHE, 24 patients were evaluated; 19 (79%) of them were classified as Class I and only 5 (21%) patients as Class II. In subjects, who underwent microsurgical AHE, $81.7 \pm 7.9\%$ of the hippocampal volume and $48.4 \pm 29\%$ of the amygdalar volume were surgically removed. Two years after the operation, 50% of subjects were classified as Class I, 30% as Class II, 10% as Class III and 10% as Class IV. No statistically significant relation of target structures volume reduction and of the clinical outcome was found.

Conclusions: According to our study, SAHE is a safe alternative method to microsurgical AHE for the treatment of MTLE. SAHE caused only partial destruction of the target structure, but the clinical

seizure outcome is very promising - two years after the procedure it is comparable with classical surgical approaches. We have not found any significant relation between morphological changes and clinical outcome. According to our data, it seems that the attempt to make (stereotactic) MTLT surgery as radical as technically possible must not be tenable. We believe that our results support the theory of a neural network, but the network, which any part are not equally importance. We believe that the hippocampus, the amygdala and EC are the most important parts of the network in TLE and it is necessary to interrupt connections between these three parts.

ÚVOD



Trepanace (P. Treveris 1525) aneb časy se mění

1. Vlastní úvod

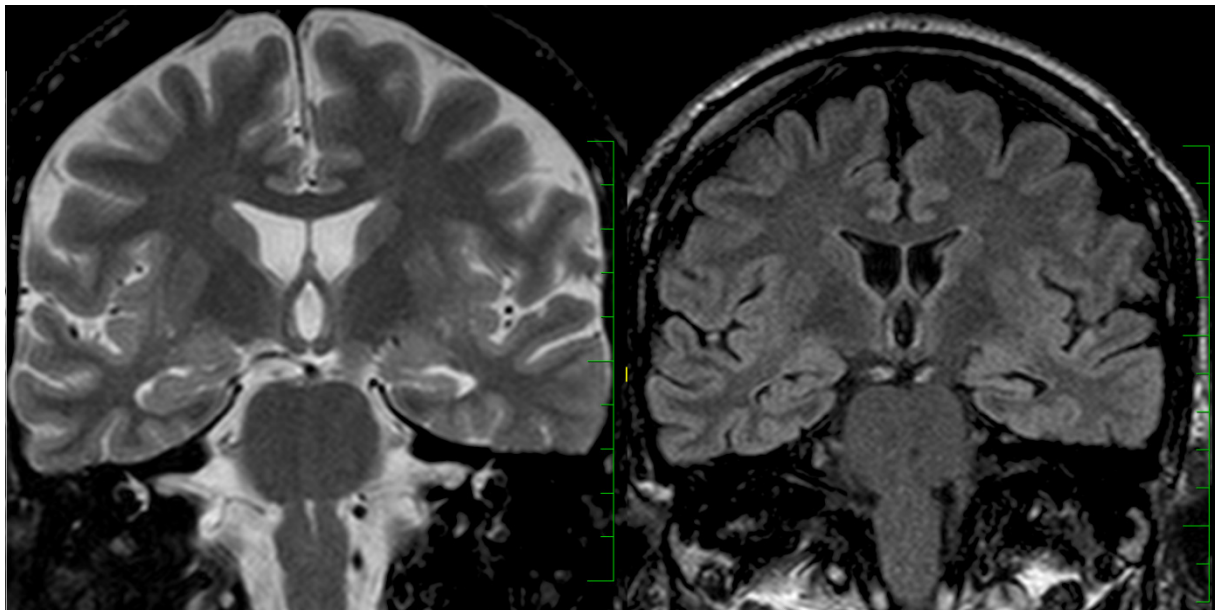
Epilepsie je onemocněním definované opakovanými epileptickými záchvaty. Prevalence epilepsie v populaci je odhadována na 1.3-3.1% (Trescher and Lesser, 1996). Avšak jeden epileptický záchvat v životě prodělá asi 1-10% populace (Trescher and Lesser, 1996). Epileptický záchvat je vůlí neovlivnitelná náhlá epizodická změna v činnosti mozku, která se vyznačuje změnou chování, jednání, popřípadě senzomotoriky či poruchou vegetativních funkcí a je obvykle spojena s poruchou vědomí.

Patofyziologicky jde o poruchu rovnováhy mezi excitačními a inhibičními mechanismy určité skupiny neuronů. Epileptické záchvaty lze rozdělit na fokální (lokální) a generalizované. U fokálních záchvatů lze určit, z kterého místa mozkové kůry záchvat vychází. U primárně generalizovaných záchvatů nelze zjistit, odkud záchvat vychází a prakticky od počátku záchvatu je postižen celý mozek. Fokální a generalizované záchvaty jsou vzájemně zastoupeny v poměru 1:1.

Temporální epilepsie (TLE) je nejčastějším typem fokální epilepsie u dospělých pacientů. TLE je klasifikována jako lokalizačně vázaný epileptický syndrom (Commission on Classification and Terminology of the ILAE, 1989) a je obvykle rozdělována na dvě kategorie: mesiální temporální epilepsie (MTLE) a laterální neokortikální temporální epilepsie (NTLE). Ovšem mezi oběma typy

TLE se vyskytuje určitý přesah v symptomatologii, léčbě a etiologii záchvatů (Shorvon, 2004). Pokud nejsme schopni pomocí magnetické rezonance (MR) zobrazit jasnou patologii, pak bez možnosti invazivního EEG-monitoringu není možné uspokojivě rozlišit oba typy TLE (Madhavan and Kuzniecky, 2007). Nejčastějším substrátem detekovaným u MTLE je mesiální temporální skleróza (MTS). MTLE s MTS (Engel, 1996; Sadler, 2006) je chirurgicky nejlépe léčený typ epilepsie a výsledky neurochirurgické terapie jednoznačně převyšují dlouhodobou farmakologickou léčbu (Wiebe et al., 2001; Spencer et al., 2003). Po chirurgické léčbě dochází k dlouhodobému odstranění záchvatů přibližně v 70% případů (McIntosh et al., 2001; Spencer et al., 2002; Wieser et al., 2003).

V současné době je MR jistě nejvýznamnější metodou v diagnostice MTLE. Na MR vyšetření v případě MTS (obr. 1) či rovněž hippocampální sklerózy nacházíme zmenšený objem hippocampální formace s následnou dilatací temporálního rohu postranní komory a zvýšený signál na T2 WI (Babb et al., 1984).



Obr. 1: MTS vlevo (TSE T2 WI, FLAIR v koronární rovině skloněné kolmo na dlouhou osu hippocampu): levý hippocampus je zmenšen, zvýšené intenzity signálu.

Histologické zpracování resekovaných mesiálních struktur prokázalo úbytek a reorganizaci neuronů a gliové změny (Babb et al., 1984; Babb and Brown, 1987; Spenser and Inserni, 1991). Ve studii

Lencze et al. (1992) bylo prokázáno, že neuronální úbytek v oblasti hippocampální formace signifikantně koreluje s poklesem objemu hippocampu. Jiní autoři prokázali, že atrofie hippocampu koreluje s pooperační redukcí či odstraněním epileptických záchvatů (Jack et al., 1992; Kuzniecky et al., 1993). Strukturální a elektrofyziologické změny u MTLE jsou sice nejlépe poznány a popsány v oblasti hippocampální formace, ovšem u MTLE dochází k rozsáhlejšímu postižení, které se týká rovněž dalších mediálních struktur temporálního laloku. Mediální temporální lalok u člověka se skládá kromě hippocampální formace z *amygdaly*, která anatomicky patří mezi basální ganglia, ale funkčně se řadí k limbickému systému a z okolních kortexů: *entorhinálního kortexu* (EC), *perirhinálního kortexu* (PRC), *parahippocampálního kortexu* a *temporopólního kortexu* (Amaral and Insausti 1990). Volumetrická data prováděná u pacientů s MTLE odhalila rovněž změny v objemech amygdaly, PRC a EC (Bernasconi et al., 2003). Rovněž neuropatofyziologická vyšetření resekčních vzorků potvrdila histologické změny ve smyslu astrogliosisy a neuronální ztráty v EC (Yilmazer-Hanke et al., 2000).

O možné roli extrahippocampálních struktur v genezi mesiotemporálních záchvatů se uvažuje dlouho. Pro všechny zvířecí metody MTLE je společné, že zahrnují epileptickou aktivaci parahippocampálních korových oblastí, včetně piriformní oblasti, PRC a EC kortexů (McIntyre and Gilby, 2008). Dráhy směřující z neokortexu do hippocampu jsou přepojeny v PRC a parahippocampálním kortexu a odtud pokračují přes EC do hippocampu. EC je tedy hlavní vstupní a zároveň výstupní stanicí drah jdoucích z neokortexu do hippocampu a z hippocampu do neokortexu (Amaral and Insausti 1990). PRC a parahippocampální kortexy tedy reprezentují první stupeň integrace polysenzorických signálů uvnitř mediálního temporálního laloku, zatímco EC reprezentuje druhý stupeň integrace těchto signálů. Navíc EC a PRC jsou uzlovými strukturami v konvergenci neokortikálních a subkortikálních projekcí do hippocampální formace (Lavenex and Amaral, 2000). Ačkoliv PRC a EC hrají důležitou roli v bidirekčním vedení signálů z neokortikálních polí do hippocampální formace, propagační aktivita z neokortexu do EC je pod silnou inhibiční kontrolou vytvářenou PRC (Biella et al., 2002).

Podle některých experimentálních prací mesiotemporální záchvaty začínají v EC (Nagao et al., 1996) a hippocampus na ně působí tlumivě (Barbarosie and Avoli, 1997). O tom, že

extrahippocampální oblasti by mohly mít pro genezi záchvatů větší význam než hippocampus, svědčí i pozorování u lidských epilepsií, kde záchvaty vznikající v hippocampu mají menší tendenci k propagaci a klinické symptomatičnosti než záchvatové výboje začínající v extrahippocampálních strukturách (Wennberg et al., 2002). Je tedy zjevné, že epileptická zóna je u MTLE široká, a že postihuje řadu struktur.

Ačkoliv je MR jistě jednou z nejdůležitějších zobrazovacích metod v průkazu MTLE, nelze se u MTLE spolehnout pouze na ni. Klinická diagnóza MTLE se opírá o komplexní vyšetřovací protokol, který kromě MR zahrnuje FDG-PET a video-EEG monitoraci. Pokud tyto výše zmíněné metody nejsou ve svých výsledcích v souhlase, pak se protokol nezdědka doplňuje ještě invazivní EEG monitorací stereotakticky zavedenými hlubokými elektrodami (SEEG). Nezbytnou součástí epileptologické diagnostiky je rovněž neuropsychologické vyšetření a zejména před plánovaným epileptochirurgickým výkonem i WADA testy s intraarteriálním podáním methohexicalu.

Funkční zobrazování jako významná součást diagnostiky MTLE si také zaslouží krátké představení. FDG-PET mozku vykazuje interiktální hypometabolismus přibližně u 80 % pacientů s MTLE. Tento hypometabolismus postihuje oblast širší než je vlastní epileptogenní zóna (Engel et al., 1982). Ačkoliv specificita FDG-PET je nízká, senzitivita je natolik vysoká, že někteří autoři zpochybňují diagnózu MTLE při absenci FDG-PET pozitivitu. Odhaduje se, že asi 30% MTLE nemá známky zjevné MTS na standardním MR vyšetření. Patofysiologický základ FDG-PET hypometabolismu není sice objasněn, ale jasné je, že FDG-PET hypometabolismus excelentně koreluje s MTS zobrazenou na MR v diagnostice lateralizace epileptické zóny. Ovšem řada studií se shoduje, že závažnost hypometabolismu slabě nebo vůbec nekoreluje s MR volumetrií (Henry et al., 1994; O'Brien et al., 1997). Carne a kol. (2004) našli v zaslepené vizuální analýze rozsáhlejší hypometabolismus v oblasti temporálního laloku u pacientů na MR MTS negativních, než u pacientů na MR MTS pozitivních. Úskalím této studie je samozřejmě vizuální analýza, bez přítomnosti objektivnější kvantifikace.

K dalším pomocným funkčním metodám funkčního zobrazování patří MR spektroskopie a jednoproteinová-emisní tomografie (SPECT). Na MR spektroskopii mají u MTLE postižené struktury

sníženou hladinu N-acetylaspartatu (NAA) (Connelly et al., 1994). Interiktální SPECT je méně senzitivní a tudíž i méně významný v diagnostice MTLE než FDG-PET (Purves et al., 1990).

Z důvodu výše zmíněného překrývání symptomatologie, etiologie a léčby TLE, někteří autoři (Riederer et al., 2008) preferují jiné rozdělení TLE do více kategorií na a) mesální temporální epilepsii rozuměno s přítomností MTS b) na kryptogenní TLE bez přítomnosti jakékoliv detekovatelné léze na MR a na c) lesionální TLE s detekcí jiné patologie na MR než je MTS. V případě lesionální TLE jsou neoplázie zodpovědné za asi 10-15 % TLE, vývojové vady za přibližně 20 % a konečně traumata za asi 5- 10 % TLE (Babb and Brown, 1987). K úplnému dokreslení složitosti diagnostiky TLE je nutné zmínit rovněž duální patologie přítomné současně s MTS, tedy možnost dalšího patologického fokusu, který je schopen generovat epileptické záchvaty. Duální patologie u TLE se vyskytují přibližně v 15 % případů (Salanova et al., 2004) a může se jednat o vrozené vývojové vady jako jsou poruchy organizace a diferenciací (dyplasie a dystopie šedé hmoty), cévní malformace (kavernomy a arteriovenózní malformace) a jiné příčiny jako např. tumory. Přítomnost duální patologie a její klinické podcenění či nediagnostikování může být příčinou selhání epileptochirurgické léčby.

Resekce temporálního laloku byly po řadu let nejčastěji používanou chirurgickou léčbou TLE. Standardní přední temporální lobektomie (ATL) jak byla popsána Spencerem a Invernim (1991) zahrnuje obvykle resekci hippocampu, amygdaly a parahippocampálního gyru včetně laterálního neokortexu 3-3.5cm od temporálního pólu se zachováním horního temporálního gyru. Je známo, že po temporálních resekcích často dochází ke zhoršení neuropsychologických funkcí (Helmstaedter et al, 1996; Helmstaedter and Kurthen, 2001), což je jedním z hlavních důvodů proč se po léta hledají nové terapeutické možnosti a přístupy, jejichž cílem je co možná nejšetrnější a nejselektivnější zákrok v oblasti temporálního laloku u pacientů s MTLE. Již v roce 1958 Niemeyer představil selektivní transkortikální amygdalohippocampectomii (AHE). Cílem tohoto chirurgického přístupu bylo odstranit mesální struktury temporálního laloku tj. hippocampus, amygdalu a část parahippocampálního gyru a co nejvíce minimalizovat neokortikální resekci. Po Niemeyerovi, Yasargil a kol. (1985) navrhli striktně mesální typ resekce transsylvijským přístupem. V literatuře se objevila řada studií, které potvrzovaly srovnatelné klinické výsledky s ohledem na kontrolu

epileptických záchvatů po ATL i AHE (Spenser and Inserni, 1991; Yasargil et al. 1993; Clusmann et al., 2002; Lacrus et al., 2004; Hamberger and Drake, 2006). Ovšem v literatuře rovněž bylo popsáno, že díky kolaterálním pooperačním změnám je AHE méně selektivní než se očekávalo (Helmstaedter et al., 2008). Ve studiích srovnávající neuropsychologické postoperační výsledky po ATL a AHE, bylo zjevně prokázáno, že neuropsychologické výsledky jsou po AHE lepší než po ATL (Yasargil et al., 1993; Clusmann et al., 2002; Lacruz et al., 2004; Hamberger and Drake, 2006).

I přes úspěch neurochirurgické klasické resekcční léčby se po desetiletí hledají nové minimálně invazivní metody léčby MTLE, které by dále zvýšily selektivnost výkonu a celkový komfort pacienta. Pokusy se stereotaktickou léčbou MTLE se objevují již od padesátých let minulého století. Průkopníci stereotaktické AHE narážely v těchto pionýrských dobách na řadu úskalí, jakým byla zejména nemožnost přímé vizualizace struktur, které se pokoušeli terapeuticky postihnout. Metodologie těchto prvních operací byla založena na stereotaktickém zaměření cílové struktury pomocí anatomických stereotaktických atlasů a grafických obrazů získaných při ventrikulografii. Logickou konsekvencí této metodologie bylo, že cílové struktury byly často stereotaktickým instrumentariem minuty. Kromě toho léčba narážela i na nedostatečnou diagnostiku MTLE, tudíž řada případů byla jistě pod-diagnostikována. Důsledkem výše zmíněných úskalí bylo časté selhání této léčby, jejíž výsledky nedosahovaly úrovně chirurgické léčby. K průkopníkům stereotaktických neurochirurgických metod ve světě patří Talairach et al. (1958, 1965, 1974) a rovněž český neurochirurg a propagátor stereotaktické léčby v našich zemích Vladyka (1978). Talairach a kol. stereotaktické léze prováděl pomocí brachyterapie. Vladyka (1978) se touto metodou inspiroval, ale zvolil okcipitální přístup s jednou trajektorií probíhající v dlouhé ose hippocampu a místo brachyterapie zvolil termokoagulaci amygdalohippocampálního komplexu (AHK). Celkově léčil touto metodou 38 pacientů. Z této skupiny 22 pacientů po dvouletém klinickém sledování bylo hodnoceno následovně: 50% z nich bylo bez epileptických záchvatů, 32% se signifikantně po léčbě zlepšilo a u 18% byla léčba bez efektu. Z komplikací nebylo zaznamenáno žádné klinicky významné krvácení, u 2 pacientů byla léčba komplikována mozkovým abscesem, u 1 hemiparézou a u 1 hemianopsií.

Ke stereotaktické radiofrekvenční AHE se po letech vrátili Parrent a Blume (1999), kteří již disponovali veškerými diagnostickými možnostmi. Tito autoři provedli 22 stereotaktických operací u 19 pacientů. Nejprve prováděli pouze malé množství (průměrně 6.4) stereotaktických lézí u 5 pacientů. Poté změnili technický postup a u dalších 15 pacientů prováděli více lézí (průměrně 26) v amygdalohippocampální oblasti. Parrent a Blume používali laterální (temporální) přístup s řadou trajektorií a termokoagulační léze prováděli rovnou a zakřivenou sondou. V první skupině pacientů, u kterých prováděli pouze malé množství lézí, došlo u všech nemocných k početní redukci epileptických záchvatů, ale nikdo se po zákroku nezbavil epileptických záchvatů zcela. U pacientů druhé skupiny, u nichž bylo prováděno více lézí se na pooperačním MR zobrazila splývavá termokoagulační léze postihující amygdalu a hippocampus, která měřila průměrně 21.5mm v podélné ose. U těchto pacientů však nebylo provedeno kvantitativní zhodnocení léze a reziduálních struktur MR volumetrií. V této skupině došlo u dvou pacientů k úplnému odstranění epileptických záchvatů, u zbývajících pacientů byly pooperačně epileptické záchvaty pouze redukovány. Celkově byly pooperační výsledky neuspokojivé a jednoznačně horší než u pacientů léčených standardními otevřenými neurochirurgickými přístupy. Je třeba ještě zmínit, že tito autoři u svých léčených pacientů nezaznamenali žádné klinicky významné komplikace spojené se stereotaktickým přístupem.

Dalším pokusem o stereotaktickou AHE byla léčba Leksellovým Gama nožem, která byla prvně publikována Regisem a kol. v roce 1996. Autoři léčili 4 pacienty s MTLE radiochirurgicky, ozářením amygdaly, hippocampu a EC. Aplikovali dávku 25Gy v 50 % isodózní linii. U všech pacientů došlo k redukci epileptických záchvatů, ovšem s časovým prodloužením 3-18 měsíců po léčbě. Následovala multicentrická studie stejných autorů, stejnou technikou, do které bylo zařazeno 21 pacientů (Regis et al., 2004). Dva roky po terapii, 13 z 20 pacientů bylo hodnoceno jako stupeň I dle Engela, 6 z 20 pacientů jako stupeň II dle Engela. Problémem této metody nebyl pouze protrahovaný nástup terapeutického efektu metody, který se objevoval se zpožděním asi 3-18 měsíců po léčbě, ale i perioda přechodného zhoršení onemocnění v této době latence. Kromě toho přibližně po dobu jednoho roku po léčbě byl u 62 % léčených subjektů detekován vasogenní edém v oblasti temporálního laloku, který si vyžádal v průměru 73-denní kortikoterapii; 3 pacienti museli být hospitalizováni a léčeni intravenózní antiedematózní léčbou z důvodu syndromu nitrolební

hypertenze. Z těchto důvodů ani tato stereotaktická alternativní metoda nepřešla do rutinní praxe a na většině pracovišť Leksellova Gama nože se od ní odstoupilo.

Oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie naší nemocnice se zapojilo do výše zmíněné multicentrické studie používající k léčbě MTLE radiaci Leksellovým Gama nožem. Po určitém zklamání z této metody (Vojtech et al., 2009) se kolegové v roce 2004 vrátili k pokusu o stereotaktickou radiofrekvenční AHE (SAHE), ovšem zvolili jinou přístupovou cestu než jejich předchůdci Parrent a Blume, vedenou z okcipitálního přístupu a termokoagulační léze provádějí pouze z jedné trajektorie. K této technice je ovšem třeba speciální instrumentarium, u kterého má termokoagulační elektroda flexibilní konec. Tato termokoagulační technika bude podrobněji zmíněna v sekci Metody.

Cílem práce bylo popsání pooperačních změn u pacientů s MTLE léčených SAHE a u pacientů léčených klasickou neurochirurgickou selektivní AHE a zhodnocení residuální tkáně přítomné po výše zmíněných zákrocích v oblasti mesiálního temporálního laloku. Logickou konsekvencí byl rovněž pokus o nalezení souvislosti mezi objemem resekované tkáně a klinickým výsledkem operace s ohledem na kontrolu epileptických záchvatů.

2. Hypotézy

Klinická data stejně jako animální modely ukazují, že epileptogenní zóna u MTLE je široká a je do ní zapojeno mnoho limbických struktur. Nejlépe byly změny jak morfologické tak elektrofysiologické popsány v oblasti hippocampální formace, která, jak se domnívá mnoho autorů, hraje primární roli v epileptogenezi. Popisované jsou však i změny v oblasti amygdaly a sousedních kortexů. Struktury mediálního temporálního laloku (hippocampus, amygdala a EC a PRC) jsou během standardních neurochirurgických resekcí temporálního laloku obvykle odstraněny. SAHE, jako metoda alternativní, je však založena na principu termokoagulace cílových struktur. Tato práce se snažila vyřešit následující otázky:

- A) Je SAHE metoda neurochirurgicky bezpečná a klinicky účinná s ohledem na redukci epileptických záchvatů?

- B) Jaké cílové struktury SAHE postihuje a do jaké míry je schopna je redukovat, je tato redukce srovnatelná s mikrochirurgickým zákrokem?
- C) Je redukce některé ze struktur mediálního temporálního laloku klíčová vzhledem ke klinickým výsledkům?
- D) Je nezbytné maximální odstranění či termokoagulace mediálních struktur temporálního laloku pro dosažení dobrého klinického výsledku?
- E) Přispívají dané volumetrické výsledky k pochopení epileptogeneze?

SOUBOR A METODY

Jak už bylo zmíněno, SAHE je v našem Epileptickém centru prováděna od dubna roku 2004. Selektivní klasická neurochirurgická AHE, je metodou dobře etablovanou a prováděnou po léta. K úspěšnému provedení práce bylo nezbytné mít k dispozici kompletní MR data v digitální podobě a to nejen pooperační, ale rovněž i předoperační. Digitální zálohování dat je v našem ústavu prováděno až od konce roku 2002, proto jsem do práce mohla zařadit pacienty léčené AHE počínaje od roku 2003, u kterých byla k dispozici předoperační data. Jelikož se brzy SAHE začala ukazovat jako metoda slibná a perspektivní, byli k ní pacienti stále častěji indikováni. Přesněji řečeno byly jim obě metody nabízeny a pacienti si mohli na základě dostupných informací vybrat, jakým způsobem chtějí být léčeni. Později pacienti s klinicky přesvědčivou MTLE byli převážně léčeni SAHE, která se stala v našem Epileptickém centru dominantní metodou léčby MTLE. V případě diagnostických pochybností a podezření např. na podíl NTLE, jsou pacienti indikováni rovnou k ATL a SAHE jim není vůbec jako možnost léčby nabízena. Z těchto popsaných důvodů jsou studované skupiny pacientů léčených oběma metodami značně nerovnoměrné a převládají pacienti léčení SAHE.

Retrospektivně byly prohlédnuty a zhodnoceny všechny dostupné lékařské záznamy a všechna digitálně zaznamenaná MR vyšetření u pacientů léčených pro MTLE od roku 2003 po rok 2007 a to buď SAHE a nebo mikrochirurgickou selektivní AHE. Od roku 2004 byly obě metody nabízeny pacientům a pacienti si mohli vybrat jednu z těchto metod na základě ústní i písemné informace o jednotlivých výkonech. SAHE byla schválena Etickou komisí naší nemocnice. Pacienti

s vybraným výkonem vyjádřili svůj písemný souhlas podpisem “Informovaného souhlasu” s danou metodou léčby.

1. Výběr pacientů

Skupina A – SAHE

Od 4/2004 po 9/2007 bylo SAHE léčeno 29 pacientů s farmakorezistentní MTLE, všichni byli operováni jedním neurochirurgem. Tři pacienti byli ze studie vyloučeni: 2 z důvodu recentní kontraindikace MR a jeden pro předchozí stereotaktickou léčbu v 70. letech minulého století. Do studie bylo zahrnuto 26 pacientů (14 mužů a 12 žen ve věku 39 ± 12 let). Pět z nich podstoupilo pravostrannou proceduru, ostatní levostrannou. Předoperačně byli všichni vyšetřeni stejným diagnostickým protokolem, který zahrnoval MR, FDG-PET, video-skalp EEG monitoraci, WADA testy s intraarteriální aplikací methohexicalu a neuropsychologické vyšetření. Navíc 3 pacienti prodělali invazivní SEEG monitoraci s hlubokými stereotakticky implantovanými elektrodami, jeden pacient podstoupil SPECT. Osmnáct pacientů mělo předoperačně plně konkordantní data získané neinvazivními diagnostickými metodami. Klinická diagnostická data jsou uvedena v Tabulce č. 1. Všichni pacienti podstoupili MR kontroly za 3-7 dnů po SAHE a poté každý rok po SAHE.

Tabulka č. 1: Diagnostické charakteristiky zařazených pacientů ve skupině A

Subjekt	Pohlaví	Věk	Léčená strana	MR bas	FDG-PET	EEG	SEEG	SPECT
1.	F	28	L	L	L	BILAT	L	
2.	F	65	L	L	L	L		
3.	M	30	L	L	L	L		
4.	M	36	L	L	L	L		
5.	F	20	L	L	L	L		
6.	M	38	L	NEG	L	L		
7.	F	28	L	L	L	L		
8.	F	43	L	L	L	L		
9.	M	48	L	BILAT	L	L		
10.	M	59	L	L	BILAT	P	L	
11.	F	33	L	NEG	L	L		
12.	F	36	L	L	L	L		
13.	F	50	L	L	L	L		
14.	M	28	L	L	L	L		
15.	F	46	L	L	L	L		
16.	M	30	L	L	L	L		
17.	M	47	L	L	L	L		
18.	F	21	L	L	L	L		
19.	F	26	L	L	L	BILAT		
20.	M	46	L	L	L	L		
21.	M	51	L	L	L	L		
22.	M	34	P	P	P	P		
23.	F	21	P	P	BILAT	BILAT	P	P
24.	M	49	P	P	P	P		
25.	M	36	P	P	P	P		
26.	F	54	P	NEG	P	P		

P = vpravo (pravostranný); L = vlevo (levostranný); MR bas (před léčbou) = MR známky MTS;

FDG-PET a SPECT = temporální hypometabolismus; video-skalp EEG a SEEG = nástup záchvatu,

BILAT = oboustranný, NEG = negativní, F = žena, M = muž

Skupina B – Mikrochirurgická selektivní AHE

Třináct konsekutivně léčených pacientů (8 mužů a 5 žen) se stejnou klinickou diagnosou jako ve skupině A, bylo léčeno mikrochirurgickou selektivní AHE na Neurochirurgickém oddělení Nemocnice Na Homolce. Všichni pacienti byli operováni jedním neurochirurgem. Tři pacienti byli ze studie vyloučeni: 1 prodělal předchozí neúspěšnou léčbu MTLE Leksellovým Gama nožem a 2 pacienti odmítli jakékoliv klinické i zobrazovací pooperační kontroly a tedy byli vyloučeni pro nemožnost získání pooperačních dat. Z tohoto důvodu bylo zařazeno pouze 10 pacientů (7 mužů a 3 ženy ve věku 36.6 ± 12.5 let). Tři z nich podstoupili pravostrannou proceduru, zbylí levostrannou operaci. Předoperačně všichni pacienti podstoupili stejný diagnostický protokol jako ti ve skupině A.

Navíc 4 pacienti podstoupili invazivní SEEG-video monitoraci a 1 SPECT. Pět pacientů mělo plně konkordantní údaje z MR, FDG-PET a video EEG monitorace. Čtyři z 5 pacientů s nekonkordantními údaji podstoupili video SEEG monitoring pro verifikování epileptogénho fokusu. Více údajů je zobrazeno v Tabulce č. 2 a rovněž v sekci "Individuální analýza neúspěšné terapie". MR kontrola byla provedena za rok po provedeném chirurgickém výkonu.

Tabulka č. 2: Diagnostické charakteristiky zařazených pacientů ve skupině B

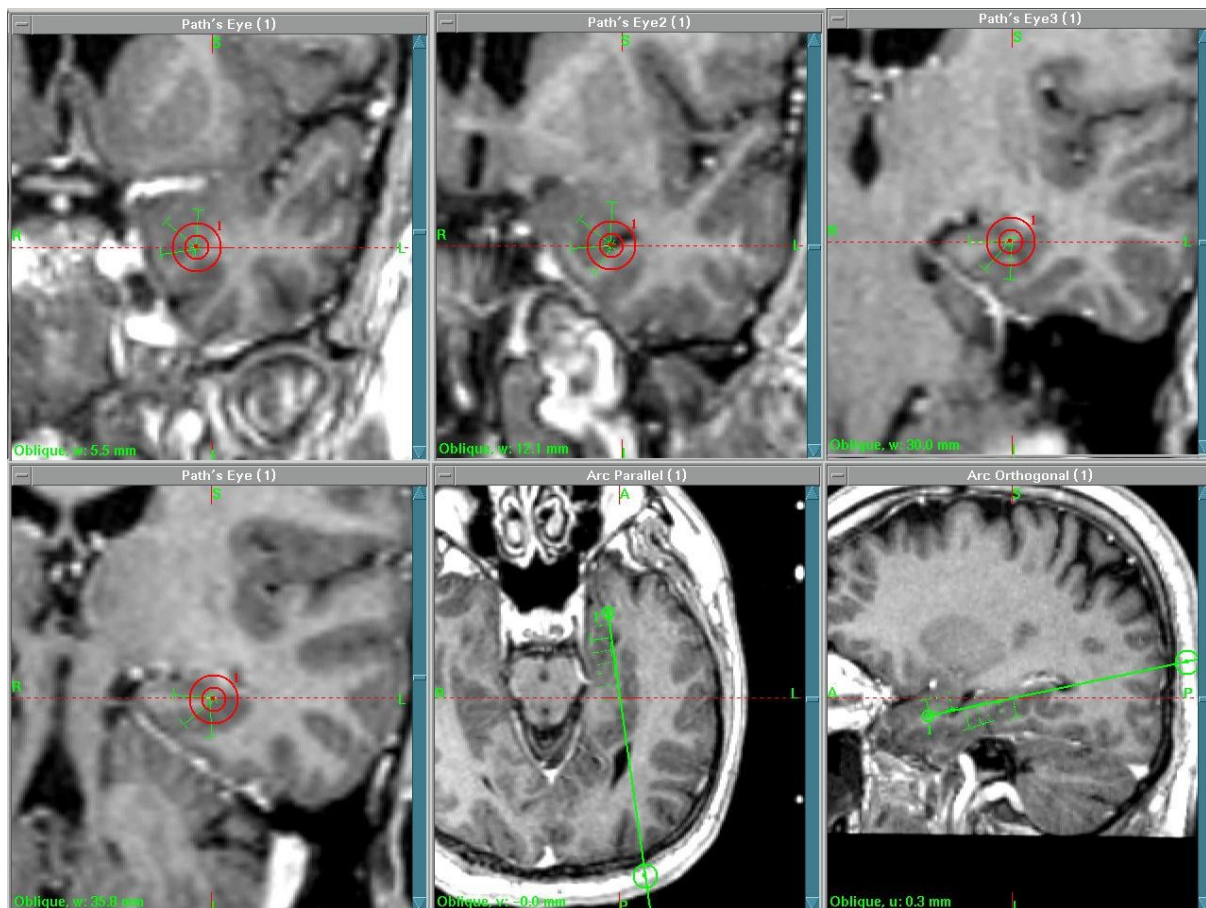
Subjekt	pohlaví	Věk	Léčená strana	MR bas	FDG-PET	EEG	SEEG	SPECT
1	M	47.7	L	L	P	P	L	
2	F	31.6	L	L	L	L		
3	F	24.7	L	L	L	L		
4	F	34.7	L	NEG	L	L	L	
5	M	56.7	L	L	L	L		
6	M	37.7	L	BILAT	L	L	L	
7	M	18.6	L	NEG	L	L		BILAT
8	M	47.2	P	P	P	P		
9	M	45.0	P	NEG	BILAT	L	P	
10	M	22.1	P	P	P	P		

P = vpravo (pravostranný); L = vlevo (levostranný); MR bas (před léčbou) = MR známky MTS; FDG-PET a SPECT = temporální hypometabolismus; video-skalp EEG a SEEG = nástup záchvatu, BILAT = oboustranný, NEG = negativní, F = žena, M = muž

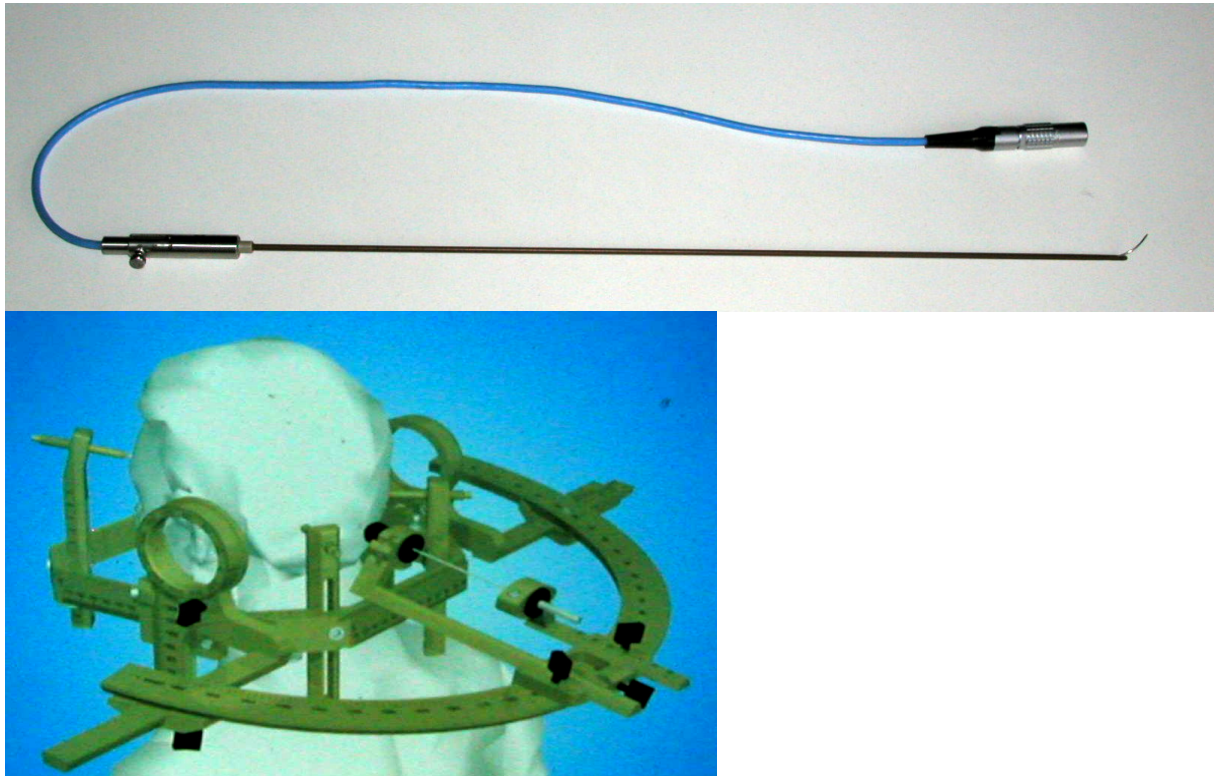
2. Popis techniky SAHE

Stereotaktický výkon je prováděn v lokální anestezii a v celkové střední analgosedaci. K provedení výkonu je používán Leksellův stereotaktický systém. Nejprve se pacientovi na hlavu připevní stereotaktický rám. Poté je pacient převezen na Radiodiagnostické oddělení, kde je provedeno zaměřovací MR vyšetření ve 3D modu po intravenózní aplikaci gadoliniové kontrastní látky. Intravenózní kontrastní látka pomáhá v detekci kortikálních žil, kterým se operatér snaží vyhnout. Termokoagulace je plánována dle individuální anatomie pacienta. Přístupové místo pro SAHE je vybráno okcipitálně a na plánovací jednotce (Surgi Plan) je naplánována trajektorie od místa předpokládaného vstupu po AHK, tak aby trajektorie procházela přes hlavu hippocampu a končila v oblasti amygdaly s maximálním úsilím se vyhnout ependymálnímu povrchu komory a

kortikálním žilám (obr. 2). Neurochirurg provede návrt otvoru v kalvě ve zvoleném místě a poté zavádí dle výše zmíněného plánu termokoagulační elektrodu s flexibilním 10mm aktivním hrotem (obr. 3). Tento hrot je vysunut a zahřát na teplotu 75-88°C po dobu 60 s. Po provedení jedné termokoagulace, je hrot zasunut, otočen o 45° dle terapeutického plánu a znovu vysunut k vytvoření další termokoagulační léze. Obvykle se v jednom segmentu vytvoří 2 termokoagulační léze. Poté, co je ukončena termokoagulace v jednom segmentu, se sonda povytáhne o 5mm a proces je zopakován v dalším segmentu. Takto výkon pokračuje v obvykle 7-8 segmentech. Dohromady je prováděno 17-30 (median 24) lézí v trajektorii AHK v délce 32-37mm (median 35mm). Přesné technické detaily výkonu byly již publikovány (Liscak et al., 2010).



Obr. 2: Zaměřovací plán trajektorie termokoagulace na plánovací jednotce Leksellova systému. Terč značí cílové místo termokoagulace, přímka pak naplánovanou trajektorii.



Obr. 3: Termokoagulační elektroda s flexibilním hrotem (horní obrázek).

Model stereotaktického rámu nasazeného na hlavě pacienta s vyznačeným místem „entry“ v okcipitální krajině (dolní obrázek).

3. Technika otevřené mikrochirurgické AHE

Pacienti skupiny B byli operováni dobře etablovanou technikou transkortikální AHE popsané Niemeyerem (1958). Všichni pacienti byli operováni dle MR 3D navigačního systému. Podle této techniky jsou standardně resekovány ventrální 3 cm hippocampu, amygdala a variabilní části EC a PRC.

4. MR metody

Při MR vyšetření kromě obvyklých sekvencí (TSE T2/PD WI axiálně, T2 WI turbo FLAIR axiálně a koronárně, TSE T2 WI koronárně; koronární roviny byly zasazeny kolmo na dlouhou osu hippocampu s maximálním úsilím o zachycení celého rozsahu AHK) bylo provedeno 3D vyšetření (FLASH 3D, TR 25ms, TE 5ms, flip angle 37°, šířka vrstvy 1.3mm matrix velikosti 256x256). U obou skupin pacientů byla provedena volumetrie hippocampu a amygdaly z předoperačního vyšetření a z

vyšetření provedeného 1 rok po provedeném výkonu. U pacientů skupiny A (SAHE) byla ze stejných vyšetření provedena i volumetrie EC a PRC, ve skupině B (mikrochirurgická AHE) tato volumetrie nebylo možná, jelikož u pacientů operovaných na začátku sledování nebyla dostupná zálohovaná zdrojová data, ale pouze data rekonstruovaná kolmo na dlouhou osu hippocampu a k volumetrii EC a PRC jsou potřeba rekonstrukce v jiné koronární rovině, kolmo na spojnici komisur (viz. níže). Volumetrii jsem u všech pacientů prováděla výhradně sama, v nahodilém pořadí a bez současné znalosti klinického výstupu operace. Veškeré klinické údaje byly doplňovány až po provedení všech volumetrických měření a zhodnocení všech diagnostických MR obrazů. Segmentace anatomických hranic byla prováděna manuálně. Volumetrie byla provedena na softwaru pro tyto účely vyvinutém na 1. LF UK (J. Krásenský) na standardní pracovní stanici.

Hippocampální a amygdalární objemy byly měřeny podle dobře etablovaného a popsánoho protokolu (Cook et al., 1992; Watson et al., 1997). Anatomické hranice hippocampu byly určeny dle následujících kritérií (MacMaster a Kusumakar, 2004): úroveň corpora mammilaria byla považována za místo, kde se prvně objevuje amygdala, která tvoří jednu z hranic hippocampu, ventrálně se pak šedá hmota amygdaly šíří superiorně nad hippocampus a postranní komora je umístěna mezi hippocampem a amygdalou. Posteriovní hranice je dána jasným zobrazením fornixu. Laterální hranici určuje temporální roh postranní komory a/nebo bílá hmota přilehlá k hippocampální šedé hmotě. Inferiovní hranici tvoří bílá hmota parahippocampálního gyru.

Pro segmentaci EC a PRC byla získaná zdrojová data rekonstruována v koronální rovině orientované kolmo na osu spojující přední a zadní komissuru s šíří řezu 2mm.

Anatomické hranice obou kortexů byly determinovány na základě kritérií stanovených Insaustim a kol. (1998): Důležitým anatomickým ukazatelem v segmentaci PRC je limen insulae, vrchol PRC leží několik milimetrů před limen insulae. Rostálně PRC nahrazuje temporopólní kortex a kaudálně pak ventromediální část temporálního laloku. PRC ohraničuje EC. Dalším důležitým anatomickým ukazatelem je kolaterální sulcus, kde je temporopólní kortex ve většině případů nahrazen PRC. Typicky se kolaterální sulcus objeví 1-2 řezy ventrálně před limen insulae. První řez, na kterém je patrný EC je obvykle přední okraj kolaterálního sulcu. V těchto případech je ventrolaterální hranice PRC definována na laterálním okraji kolaterálního sulcu. Rostrokaudální

hranice PRC je laterálně ohraničena neokortexem gyrus temporalis inferior. Přechod mezi PRC a inferotemporálním kortexem je obvykle na laterálním okraji kolaterálního sulcu. Je však nutné zmínit, že kolaterální sulcus vykazuje vysokou anatomickou variabilitu v hloubi a tvaru sulcu. Rovněž není vzácná ani stranová asymetrie sulcu mezi pravou a levou hemisférou. Z toho vyplývá, že lokalizace hranice PRC závisí na hloubce sulcu i na jeho tvaru. Ve většině případu je sulcus "pravidelný" (hloubky 1-1.5cm) a hranice PRC je uložena na laterálním okraji kolaterálního sulcu. V případě "mělkého" sulcu (hloubky méně než 1cm), se hranice PRC posouvá do středu occipitotemporálního gyru (známého rovněž jako fusiformní gyrus). V případě "hlubokého" (rovného či hlubšího než 1.5cm) sulcu, se hranice PRC posouvá na střed laterální stěny kolaterálního sulcu. Mediálně PRC ohraničuje EC. Zadní porce PRC ohraničuje EC kaudálně v průměrné délce asi 2.9mm, kde je nahrazen zadním parahippocampálním kortexem. Kaudální okraj PRC je uložen 2 řezů za koncem uncu. Nejroztálnější okraj EC je průměrně 2mm za limen insulae. V této úrovni EC hraničí s PRC a periamygdalárním kortexem. Anatomickým markerem identifikujícím mediální hranici EC je ventrální hranice gyrus semilunaris, tedy fundus sulcus semiannularis. Mediální část EC tvoří gyrus ambiens, který se šíří kaudálně k přednímu okraji hippocampální fisury. Kaudálně je konec EC lokalizován obvykle 1 řez za gyrus intralimbicus. Laterálně EC hraničí s PRC. Hranice obou kortexů závisí na anatomické hloubce sulcu. Jestliže je kolaterální sulcus "pravidelný", pak je hranice mezi kortexy uložena na středu mediální stěny sulcu. V případě "mělkého" sulcu je hranice uložena ve fundu sulcu a v případě "hlubokého" sulcu je hranice kortexů uložena na mediálním okraji kolaterálního sulcu.

5. Hodnocení klinických výsledků s ohledem na kontrolu epileptických záchvatů

Klinické výsledky byly hodnoceny nezávisle na znalosti výsledků volumetrie. Byly hodnoceny výsledky EEG monitoringu, laboratorních testů a anamnézy získané od pacienta a nejbližší rodiny pacienta. Pacienti si vedou epileptický deník, který byl rovněž předmětem hodnocení. Klinické výsledky byly hodnoceny každý rok od operace. Všichni zařazení pacienti kromě dvou ze skupiny A (SAHE) měli dokončené alespoň dvouleté klinické sledování. U zmíněných 2 pacientů došlo k selhání léčby SAHE a byli re-operováni ve druhém roce po operaci.

Ke klinickému hodnocení výsledků operací s ohledem na epileptické záchvaty byla použita Engelova klasifikace (Engel et al., 1993):

ENGELOVA KLASIFIKACE KLINICKÉHO HODNOCENÍ VÝSLEDKU ZÁKROKU

<u>Stupeň I</u> – bez epileptických záchvatů:
A. Kompletně od operace bez záchvatů B. Pouze aury C. Ojediné záchvaty od operace, ale alespoň 2leté období bez záchvatů D. Atypické generalizované záchvaty pouze po vysazení antiepileptické léčby
<u>Stupeň II</u> – ojediné záchvaty
A. Iniciálně bez záchvatů, ale recentně ojediné záchvaty B. Od operace ojediné záchvaty C. Více než ojediné záchvaty od operace, ale alespoň poslední 2 roky pouze ojediné záchvaty D. Pouze noční záchvaty, které nezpůsobují omezení kvality života jedince
<u>Stupeň III</u> – celkové zlepšení
A. Povšechná redukce záchvatů B. Prolongovaný interval bez záchvatů trvající více než polovinu doby sledování, ale ne méně než 2 roky.
<u>Stupeň IV</u> – bez povšechného zlepšení
A. Signifikantní redukce záchvatů B. Nevýznamné změny C. Zhoršení záchvatů

6. Statistika

Pro statistické účely byly do jedné skupiny spojeny pravostranné a levostranné procedury v každé terapeutické skupině. Statistická významnost redukce/resekce jednotlivých cílových struktur byla testována párovým t-testem. Zaznamenali jsme normální rozložení analyzovaných dat pomocí

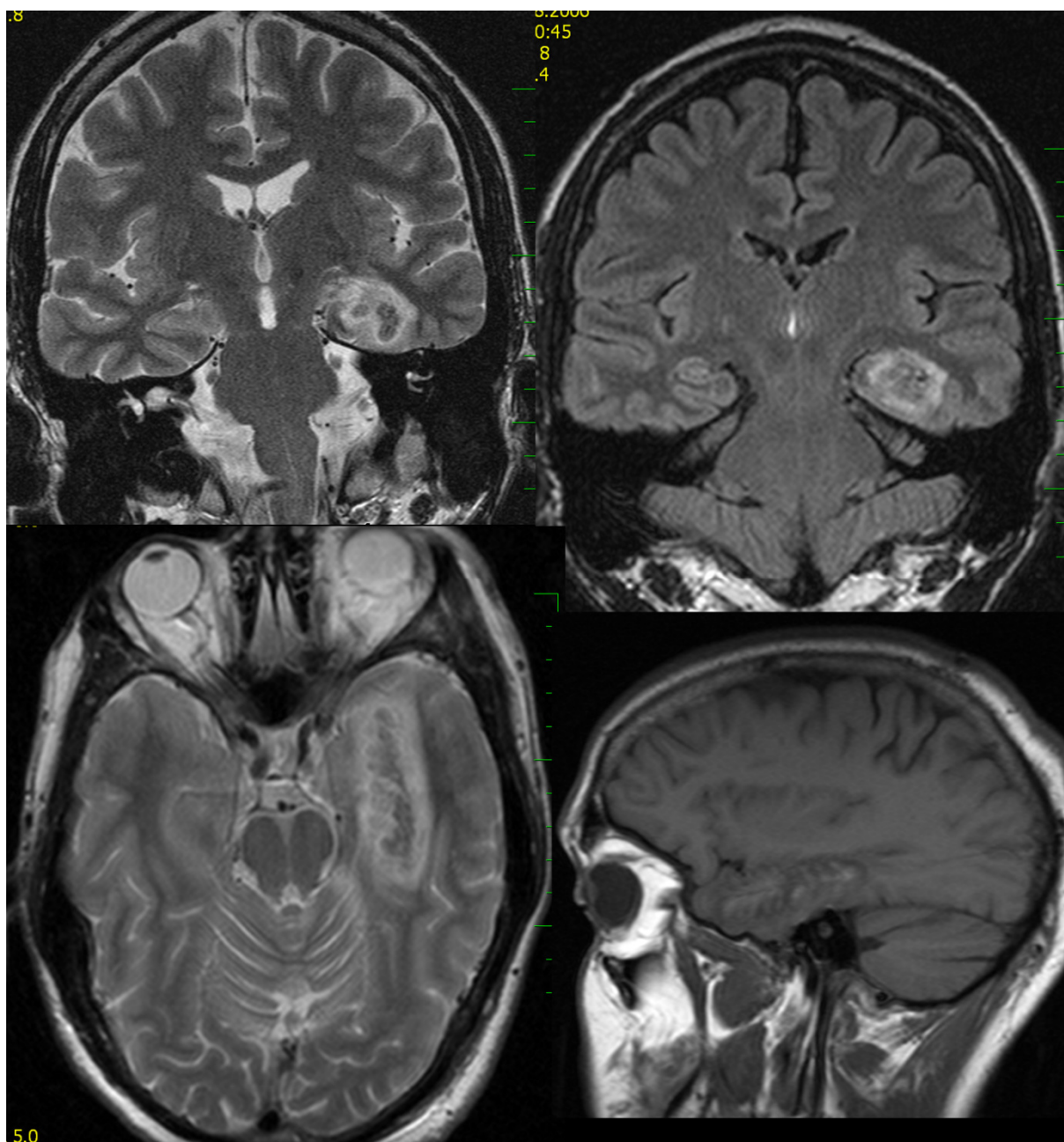
Shapiro-Wilksova testu. Graficky je však patrné pokřivení normálního rozložení uniklými hodnotami, a proto u jednotlivých veličin uvádíme nejen průměr \pm SD, ale také medián. Rozdíly byly považovány za signifikantní, pokud p-hodnota byla pod 0.05.

VÝSLEDKY

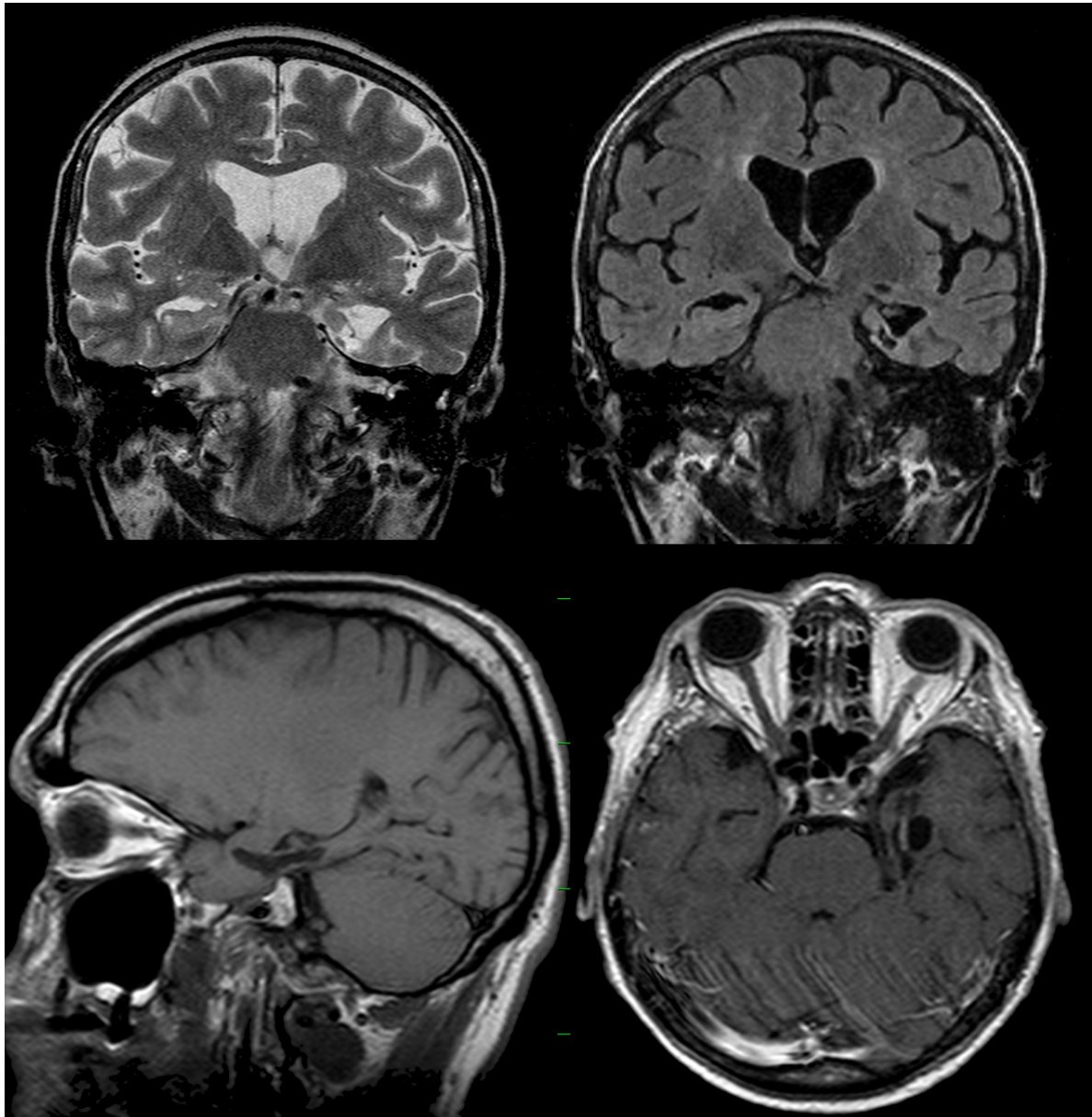
1. MR popis pooperačních změn v oblasti temporálního laloku

Skupina A – SAHE

Na časně pooperační kontrole se na MR zobrazila u všech pacientů uniformní termokoagulační léze (obr. 4), která postihovala oblasti hippocampu, amygdaly a částečně i parahippocampálního gyru. Tato léze byla charakterizována typickým heterogenním signálem na T1 i T2 WI a obsahovala hemoragické složky. Po intravenózní aplikaci gadoliniové kontrastní látky došlo k jemnému perifernímu “ring” syčení při poruše hematoencefalické bariéry. Rovněž se typicky zobrazil malý vasogenní perilesionální edém. Velikost léze v dlouhé ose byla 48.3 ± 5.6 mm a 20.5 ± 3.6 mm v krátké ose. Během jednoho roku se vytvořila postnekrotická pseudocysta (obr. 5) obklopená atrofickou tkání a gliosou. Velikost pseudocyst byla 36 ± 4 mm v dlouhé ose a 10 ± 2 mm v krátké ose. U žádného pacienta 1 rok po terapii nepřetrvával vasogenní edém.



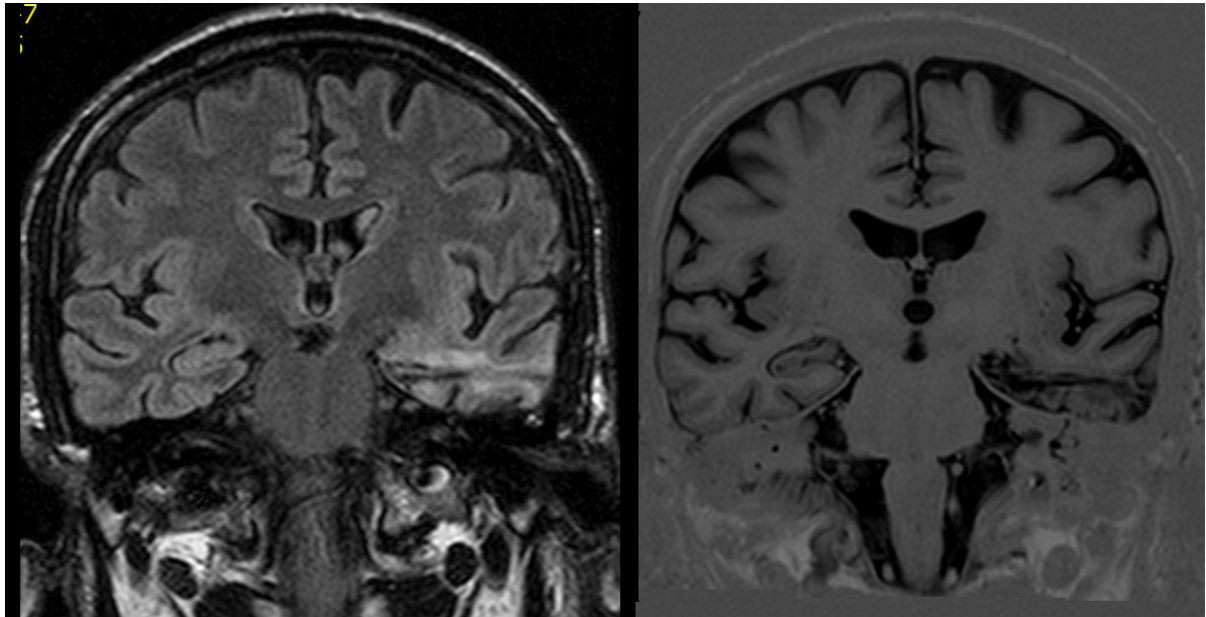
Obr. 4: Akutní termokoagulační léze provedená v levém AHK (horní obrázky: TSE T2 a FLAIR v koronární rovině skloněné kolmo na dlouhou osu hippocampu; dolní obrázky: TSE T2 transversálně a SE T1 sagitálně).



Obr. 5: Postnekrotická pseudocysta po proběhlé termokoagulaci v levém AHK: (horní obrázky: T2E T2 a FLAIR koronárně kolmo na dlouhou osu hippocampu; dolní obrázky: SE T1 sagitálně a transversálně).

Skupina B – mikrochirurgická AHE

Za rok od operace MR zobrazila, že chirurgická incise začínala 20 ± 5 mm od předního okraje temporálního pólu. Délka pooperační pseudocysty (obr. 6) byla 32 ± 4 mm, šířka 43 ± 5 mm a výška 11 ± 5 mm. Střední temporální gyrus byl zničen pooperačními změnami, ale u všech jedinců pooperační změny zasahovaly i do přilehlého horního a dolního temporálního gyru.



Obr. 6: *Pooperační pseudocysta a v oblasti levého temporálního laloku po prodělané mikrochirurgické AHE (FLAIR a T1 IR v koronární rovině kolmé na dlouhou osu hippocampu).*

2. Duální patologie

Skupina A – SAHE

V této skupině byly zaznamenány následující duální patologie: u 1 subjektu hemiencefalomegalie, u 2 subjektů adenom hypofýzy, u 2 subjektů malý kavernom F vlevo.

Skupina B – mikrochirurgická AHE

V této skupině byla u jednoho subjektu diagnostikována vícečetná subependymální heterotopie šedé hmoty.

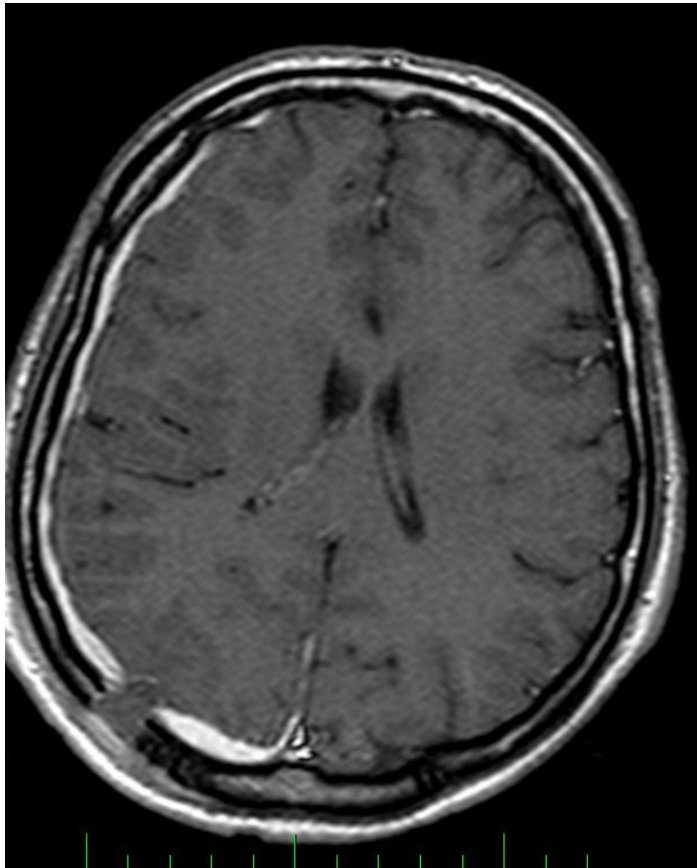
3. Chirurgické komplikace výkonů

V obou skupinách nebylo zaznamenáno žádné úmrtí v přímém vztahu k operaci.

Skupina A – SAHE

Nalezli jsme následující chirurgické komplikace, které byly patrné na MR či CT v časném pooperačním období. U 2 vyloučených pacientů došlo k odlomení hrotu elektrody při stereotaktickém výkonu, tento materiál byl zobrazen na CT. Pacienti byli vyloučení ze studie z důvodu kontraindikace k MR. U jednoho ze subjektů byl nalezen malý subdurální hematom (obr. 7), který se sám resorboval a nevyžadoval chirurgickou intervenci. Stejně tak u jednoho pacienta byl

nalezen malý intracerebrální hematom occipitálně v místě „entry“, který rovněž nevyžadoval intervenční terapeutický zákrok.



Obr. 7: *Klinicky nevýznamný subdurální hematom nad pravou hemisférou po prodělané SAHE (SE T1 transversálně).*

Skupina B – mikrochirurgická AHE

U těchto pacientů nebyla rutinně prováděna časná pooperační kontrola, ale žádný z pacientů nejevil klinické známky komplikace, proto nebyla u žádného z nich provedena ani mimořádná CT či MR kontrola v časném pooperačním období. Z tohoto důvodu nemohly být odhaleny ani případné klinicky nevýznamné pooperační komplikace.

4. MR volumetická data

Skupina A – SAHE

Hippocampální a amygdalární objemy:

Pravostrannou SAHE prodělalo 5 pacientů. Objem pravostranných léčených hippocampů před operací byl $1.97 \pm 0.48 \text{ cm}^3$ (median 2.15 cm^3). Reziduální objem hippocampu jeden rok po léčbě dosahoval $0.87 \pm 0.31 \text{ cm}^3$ (median 1.06 cm^3). Tedy celkově došlo ke zmenšení hippocampu po SAHE o $52.7 \pm 24.0\%$ (median 59.4% , $p = 0.008$). Objem pravostranných amygdal před SAHE dosahoval $1.7 \pm 0.21 \text{ cm}^3$ (median 1.8 cm^3), po SAHE byl průměrný objem amygdaly $0.89 \pm 0.26 \text{ cm}^3$ (median 0.8 cm^3). pooperačně se tedy objem pravostranných léčených amygdal zmenšil o $47.7 \pm 12.3\%$ (median 42.9 cm^3 , $p = 0.001$) Statistická významnost rozdílů nebyla u pravostranných procedur vzhledem k jejich počtu kalkulována.

Levostrannou SAHE prodělalo 21 pacientů. Objem levých léčených hippocampů byl před SAHE $1.81 \pm 0.68 \text{ cm}^3$ (median 1.67 cm^3), po operaci $0.79 \pm 0.45 \text{ cm}^3$ (median 0.62 cm^3). Objem levostranných léčených hippocampů se zmenšil o $56.1 \pm 16.2\%$ (median 58.0% , $p < 10^{-8}$). Průměrný objem levostranných léčených amygdal byl před operací $1.96 \pm 0.42 \text{ cm}^3$ (median 1.88 cm^3), po stereotaktické léčbě se objem zmenšil na $1.00 \pm 0.48 \text{ cm}^3$ (median 0.92 cm^3), tedy došlo k redukci amygdalárního objemu o $49.5 \pm 17.7\%$ (median 55.6% , $p < 10^{-11}$).

Pokud spojíme obě skupiny pravostranných a levostranných SAHE dohromady, pak se objem léčených hippocampů zmenšil o $55.5 \pm 18.1\%$ (median 58.7%) a objem léčených amygdal se zmenšil o $49.2 \pm 16.8\%$ (median 54.7%). Více volumetrických detailů je uvedeno v Tabulce č. 3.

Tabulka č. 3: Vztah mezi volumetrickými údaji (hippocampus a amygdala) a klinickými výsledky ve skupině A

Subjekt	Léčená strana	Hippocampální objem (cm ³)		Amygdalární objem (cm ³)		Redukce objemu (%)		Engel 2
		Předoper.	Pooper.	Předoper.	Pooper.	Hippocampus	Amygdala	
1	L	1.5	0.5	1.9	0.7	65.3	62.2	II A
2	L	3.2	0.5	2.1	1.0	83.9	53.3	I B
3	L	2,3	0.8	2.1	0.8	65.7	62.9	I A
4	L	1.8	1.3	2.0	0.9	28.1	55.2	I B
5	L	1.9	1.3	2.0	1.9	31.1	7.2	I B
6	L	3.3	1.8	2.4	1.3	45.7	46.2	I C
7	L	1.2	0.5	2.0	0.5	58.0	77.2	I A
8	L	1.3	0.5	1.9	1.5	64.2	20.3	I B
9	L	1.1	0.4	1.6	0.7	63.9	58.6	I A
10	L	1.7	0.6	1.4	0.6	62.6	58.8	I A
11	L	3.1	1.9	3.5	2.4	38.9	29.7	I B
12	L	2.1	0.5	1.8	0.8	75.5	56.4	I A
13	L	2.1	1.0	1.8	0.8	50.0	55.6	I A
14	L	1.4	1.2	2.1	1.5	15.6	28.0	II A
15	L	1.2	0.3	1.9	0.6	72.1	67.5	I A
16	L	2.1	0.9	2.2	1.0	57.3	55.7	I A
17	L	1.1	0.5	1.6	0.6	56.9	61.7	I A
18	L	1.8	0.7	1.7	1.1	62.8	33.3	I B
19	L	1.5	0.6	2.0	1.1	56.5	45.3	IV A RE-ATL
20	L	1.7	0.5	1.5	0.4	71.3	72.1	IIA
21	L	0.8	0.4	1.5	1.1	52.7	31.5	IA
22	P	2.6	1.1	2.0	1.2	59.4	38.8	II B
23	P	2.1	1.1	1.8	1.2	50.2	35.5	II B
24	P	1.3	1.2	1.5	0.7	7.9	51.6	III A RE-SAHE
25	P	1.5	0.4	1.8	0.5	74.6	69.7	I C
26	P	2.3	0.6	1.4	0.8	71.5	42.9	II A

P = vpravo; L = vlevo; RE-ATL = re-operace ATL; RE-SAHE = re-operace SAHE; Engel 2 = klinické hodnocení v dokončeném 2. roce sledování.

Objemy EC a PRC:

Pravostranné SAHE: Před operací byl průměrný objem pravých PRC $1.96 \pm 0.50 \text{ cm}^3$ (median 2.08 cm^3) a pravých EC $0.77 \pm 0.33 \text{ cm}^3$ (median 0.83 cm^3). Po operaci byl průměrný objem pravých PRC $1.36 \pm 0.62 \text{ cm}^3$ (median 1.5 cm^3) a pravých EC $0.26 \pm 0.14 \text{ cm}^3$ (median 0.26 cm^3).

Tedy objem pravostranných léčených PRC průměrně poklesl o $33.1 \pm 16.2\%$ (median 36.3 %, p = 0.005) a pravostranných léčených EC poklesl průměrně o $66.8 \pm 5.2\%$ (median 66.8%, p = 0,004).

Levostranné SAHE: Před operací byl průměrný objem levých PRC $1.94 \pm 0.28 \text{ cm}^3$ (median 2.01 cm^3) a levých EC $0.80 \pm 0.17 \text{ cm}^3$ (median 0.77 cm^3). Po operaci byl průměrný objem levých PRC $1.00 \pm 0.38 \text{ cm}^3$ (median 0.94 cm^3 , p < 10^{-10}) a levých EC $0.36 \pm 0.14 \text{ cm}^3$ (median 0.38 cm^3 , p < 10^{-7}). Tedy objem levostranných léčených PRC průměrně poklesl o $48.9 \pm 16.4\%$ (median 52.2%) a levostranných léčených EC poklesl průměrně o $52.8 \pm 21.3\%$ (median 57.1%).

Pokud spojíme do jedné skupiny pravostranné i levostranné procedury pak EC byly redukovány o $55.5 \pm 19.6\%$ (median 61.7%) a PRC byly zmenšeny $45.9 \pm 16.9\%$ (median 49.6%).

Více volumetrických detailů je uvedeno v Tabulce č. 4.

Tabulka č. 4: Vztah mezi volumetrickými údaji (EC a PRC) a klinickými výsledky ve skupině

A

Subjekt	Léčená strana	PRC basální	PRC 1 rok	PRC %	EC basální	EC 1 rok	EC %	Engel 2
1.	L	1.37	0.63	53.9	0.55	0.38	30.2	II A
2.	L	2.18	1.73	20.5	1.10	0.38	65.4	I B
3.	L	1.75	0.57	67.4	0.72	0.31	56.8	I A
4.	L	1.79	0.90	49.9	0.90	0.38	57.1	I B
5.	L	1.64	0.66	59.8	0.66	0.65	2.1	I B
6.	L	2.05	0.71	65.4	0.76	0.44	42.6	I C
7.	L	1.79	0.83	53.4	0.68	0.26	61.8	I A
8.	L	1.85	1.29	30.1	0.99	0.20	79.7	I B
9.	L	1.51	1.05	30.4	0.77	0.33	57.5	I A
10.	L	2.14	0.10	53.4	0.70	0.43	38.2	I A
11.	L	1.55	0.45	70.8	0.66	0.39	40.3	I B
12.	L	1.89	0.43	77.2	1.04	0.39	62.3	I A
13.	L	2.37	0.84	64.7	1.06	0.34	68.3	IA
14.	L	2.45	1.50	38.8	0.84	0.68	19.0	II A
15.	L	2.06	1.35	34.8	0.78	0.15	81.0	I A
16.	L	2.20	1.59	27.7	0.94	0.43	54.3	I A
17.	L	2.03	0.91	55.0	0.63	0.39	37.1	I A
18.	L	2.01	1.03	48.8	0.93	0.33	64.3	I B
19.	L	2.07	1.62	21.5	0.63	0.40	36.1	RE-ATL
20.	L	2.10	1.01	50.2	0.60	0.05	91.0	II A
21.	L	1.94	0.94	51.6	0.94	0.34	64.3	I A
22.	P	2.47	2.22	10.3	1.25	0.48	61.7	II B
23.	P	1.28	0.69	46.0	0.84	0.32	62.2	II B
24.	P	2.35	1.50	36.3	0.45	0.15	66.8	RE-SAHE
25.	P	1.62	0.82	49.4	0.47	0.12	74.2	I C
26.	P	2.08	1.59	23.6	0.83	0.26	69.1	I D

P = vpravo; L = vlevo; RE-ATL = re-operace ATL; RE-SAHE = re-operace SAHE; Engel 2 = klinické hodnocení v dokončeném 2. roce sledování

Skupina B – mikrochirurgická AHE

Objem léčeného hippocampu před mikrochirurgickou operací byl $1.84 \pm 0.87 \text{ cm}^3$ (median 1.85 cm^3). Rok po operaci měřilo residuum resekovaného hippocampu $0.34 \pm 0.25 \text{ cm}^3$ (median 0.79 cm^3): $81.7 \pm 7.9\%$ hippocampu bylo zresekováno, $p=0.05$. Objem léčené amygdaly před operací byl $1.69 \pm 0.36 \text{ cm}^3$ (median 1.87 cm^3), jeden rok po operaci residuální objem resekované amygdaly dosahoval $0.87 \pm 0.51 \text{ cm}^3$ (median 0.81 cm^3). Operací tedy bylo odstraněno $48.4 \pm 29\%$ amygdaly, $p=0.005$.

Více než 70% hippocampu bylo zresekováno u všech operovaných subjektů. 50% a více amygdaly bylo operací odstraněno u 60% operovaných jedinců, ale $\geq 70\%$ amygdaly bylo zresekováno pouze u 30% operantů. Více detailů je zobrazeno v Tabulce č. 5.

Tabulka č. 5: Vztah mezi volumetrickými údaji (hippocampus a amygdala) a klinickými výsledky ve skupině B

Subjekt	Léčená strana	Hippocampální objem (cm^3)		Amygdalární objem (cm^3)		Redukce objemu (%)		Engel 2
		výchozí	1 rok	výchozí	1 rok	hippocampus	amygdala	
1	L	1.8	0.3	1.7	0.2	82.7	85.6	IV B
2	L	1.6	0.3	1.5	0.5	78.4	64.3	I A
3	L	1.2	0.1	2	0.9	90.1	55.8	I A
4	L	3.0	1.0	2.0	1.8	65.7	10.1	I B
5	L	1.4	0.3	1.7	1.4	76.0	18.0	III A
6	L	1.0	0.2	1.3	0.7	84.2	50.5	II B
7	L	3.5	0.3	2.3	0.7	91.4	71.9	II A
8	P	1.3	0.2	1.3	0.2	85.8	84.3	I A
9	P	2.6	0.3	1.8	1.3	87.2	30.7	II A
10	P	1.1	0.3	1.2	1.0	75.4	12.3	I A

P = vpravo; L = vlevo; Engel 2 = klinické hodnocení v dokončeném 2. roce sledování

5. Klinické výsledky s ohledem na epileptické záchvaty

Skupina A – SAHE

Rok po operaci bylo 13 pacientů (50%) klasifikováno stupněm IA dle Engela, 5 pacientů (19%) stupněm IB dle Engela, jeden pacient (4%) stupněm ID dle Engela, jeden (4%) pacient stupněm IIA dle Engela a 4 pacienti (15%) stupněm IIB dle Engela. U dvou pacientů (8%) došlo k selhání léčby (Engel IIIA a IV A); tito pacienti byli reoperováni v druhém roce po SAHE (jeden stejnou metodou a druhý ATL) a byli vyloučeni ze sledování v druhém roce.

Dva roky po operaci bylo z výše uvedeného důvodu klasifikováno pouze 24 pacientů. Deset (42%) z nich bylo hodnoceno jako stupeň IA dle Engela, 6 (25%) jako stupeň I B dle Engela, 2 pacienti (8%) jako stupeň I C dle Engela, 1 pacient (4%) jako I D dle Engela, 3 pacienti (13%) jako II A dle Engela, 2 pacienti (8%) jako II B dle Engela.

Skupina B – mikrochirurgická AHE

Všichni pacienti byli hodnoceni 2 roky po operaci, 5 pacientů (50%) bylo klasifikováno jako stupeň I dle Engela, z toho 4 jako stupněm I A a 1 jako stupněm I B. Tři pacienti (30%) byli hodnoceni stupněm II dle Engela, z toho 2 stupněm II A a jeden stupněm II B. U 2 pacientů (20%) léčba selhala a byli hodnoceni stupněm IV B a III A.

6. Individuální analýza neúspěšné terapie

Skupina A – SAHE

U dvou pacientů došlo k selhání léčby: U prvního z nich, jehož klinický výsledek byl hodnocen stupněm III dle Engela, se objem hippocampu po SAHE prakticky nezměnil, objem amygdaly poklesl asi o 50%, objem EC poklesl téměř o 67% a objem PRC poklesl o asi 36%. Předoperační data získaná zobrazovacími a elektrofysiologickými metodami byla plně shodná, proto bylo pacientovi nabídnuta re-operace stejnou metodou SAHE. Po reoperaci je pacient prost epileptických záchvatů a je hodnocen stupněm I A dle Engela za 2 roky od reoperace.

U druhého pacienta, který byl hodnocen jako stupeň IV.A dle Engela, byly hippocampus a amygdala pooperačně poměrně dobře redukovány (56% resp. 44%), EC a PRC byly redukovány poměrně málo (36 % resp. 21 %). Data z předoperačních vyšetření nebyla plně shodná, na skalp

video EEG monitoraci byla zaznamenána bilaterální temporální epileptická aktivita, ale MR a FDG-PET poměrně jasně ukazovaly levostrannou MTS a hypometabolismus. Věřili jsme, že příčinou selhání SAHE je podíl NTLE, proto pacientka byla indikována k re-operaci ATL. Po této re-operaci je po dobu jednoho roku bez epileptických záchvatů.

Skupina B – mikrochirurgická AHE

V této skupině byly klinické výsledky neuspokojivé u 2 pacientů (20%). U prvního z nich, který byl hodnocen jako stupeň IV dle Engela, byl jak hippocampus, tak i amygdala odstraněny z více než 80%. Předoperační data získaná na MR, skalp-video EEG a FDG-PET nebyla plně konkordantní. Navíc při předoperačním neuropsychologickém vyšetření bylo vysloveno naléhavé podezření na oboustranné poškození temporálních laloků. Nehledě na předoperační video EEG monitorování, které ukazovalo jasný nástup epileptického záchvatu z levého temporálního laloku, jsme od začátku považovali TLE u tohoto pacienta za bilaterální. Protože pacient trpěl velmi četnými záchvaty, které značně omezovaly kvalitu jeho života, a žádal chirurgickou léčbu, navrhli jsme mu AHE jako chirurgický pokus o paliativní léčbu. Neúspěch této léčby a pooperační video EEG monitorace, která jasně ukázala druhostranný nástup epileptické aktivity, jen potvrdila naše klinické podezření, že jde o oboustrannou TLE a tento pacient z tohoto důvodu nebyl indikován k reoperaci.

U druhého pacienta, který byl klasifikován jako stupeň III dle Engela, byl hippocampus resekován téměř z 80%, ale amygdala pouze asi z 20%. Předoperační data z MR, FDG-PET a skalp video EEG monitorace byla plně ve shodě, přesto došlo k selhání chirurgické léčby. Pooperační video EEG monitorace opět jasně ukázala nástup epileptické aktivity z kontralaterálního temporálního laloku, tedy léčba opět selhala z důvodu bilaterální TLE a pacient tedy nebyl indikován k reoperaci.

7. Predikce klinických výsledků

Celková redukce léčeného hippocampu $\geq 50\%$ byla nalezena u 20 (77%) léčených pacientů, z toho 14 z nich bylo hodnoceno 2 roky po SAHE stupněm I dle Engela, 5 stupněm II dle Engela a u jednoho léčba selhala. Redukce hippocampu $\geq 70\%$ byla nalezena pouze u 8 (23%) léčených subjektů, z toho 5 z nich bylo hodnoceno stupněm I dle Engela a zbylí stupněm II dle Engela. Pouze

u 6 (24%) pacientů byla redukce hippocampu menší než 50%, přesto 4 z nich byli klinicky hodnoceni stupněm I dle Engela, jeden stupněm II a u jednoho léčba selhala.

Redukce objemu léčené amygdaly $\geq 50\%$ byla nalezena u 15 (58%) jedinců, 12 z nich bylo hodnoceno stupněm I dle Engela, 2 stupněm II dle Engela a u jednoho léčba selhala. Redukce amygdaly $\geq 70\%$ byla nalezena pouze u 2 pacientů (8%), jeden byl hodnocen stupněm I a druhý stupněm II dle Engela. Z 11 pacientů (48%), u kterých redukce amygdaly nedosahovala 50%, bylo 6 hodnoceno 2 roky po SAHE stupněm I dle Engela, 4 stupněm II dle Engela a u jednoho léčba selhala.

Třináct (50%) pacientů mělo po SAHE redukovánú amygdalu i hippocampus z 50 a více procent, 11 z nich bylo klasifikováno stupněm I dle Engela, 2 stupněm II dle Engela.

U 13 (50%) pacientů byla nalezena redukce objemu PRC menší než 50% basálního objemu, 8 z nich bylo za 2 roky po SAHE hodnoceno stupněm I dle Engela, 3 z nich stupněm II dle Engela a u 2 pacientů léčba selhala. U 8 (31%) léčených jedinců došlo k menší redukci než 50% EC, 5 z nich bylo klasifikováno stupněm I dle Engela, 2 stupněm II a u jednoho pacienta léčba selhala. Pouze u 3 pacientů (12%) se PRC zmenšil o více než 70%, všichni byli klasifikováni stupněm I dle Engela. Pouze u 4 pacientů (15%) došlo k redukci EC větší než 70%, 3 z nich byli hodnoceni stupněm I dle Engela, jeden stupněm II.

Oba kortexy byly redukovány z více než 50% jenom u 7 (27%) pacientů, 6 z nich bylo hodnoceno stupněm I dle Engela, jeden stupněm II.

Pouze u 5 (19%) léčených pacientů došlo k redukci hippocampu, amygdaly a obou kortexů větší než 50%, 4 z nich byli klinicky hodnoceni stupněm I dle Engela a jeden stupněm II dle Engela.

Výše uvedené výsledky jasně naznačily, že ani podrobným statistickým zpracováním volumetrie jednotlivých anatomických struktur ve vztahu ke klinickému výstupu s ohledem na redukci epileptických záchvatů nebyla nalezena žádná korelace mezi volumetrickými daty a klinickými výsledky.

DISKUSE

Tato práce ukázala, že SAHE je bezpečnou minimálně invazivní alternativní metodou léčby MTLE. Na pooperačních MR kontrolách nebyly nalezeny žádné závažné chirurgické komplikace léčby. Pooperační změny přilehlých struktur přítomné na MR skenech 1 rok po SAHE byly v porovnání se skupinou mikrochirurgické selektivní AHE jednoznačně méně destruktivní. Studie prokázala, že SAHE vede pouze k parciální destrukci hippocampu, amygdaly a EC a PRC. V komparativní skupině mikrochirurgické AHE byl hippocampus resekován v signifikantně větším rozsahu a rovněž rozsah resekce hippocampu ve skupině AHE byl poměrně velmi stabilní. Tento nález byl očekávaný. Překvapivým nálezem byla redukce amygdaly, která byla v obou skupinách srovnatelná, tedy ve skupině AHE nedošlo k významnější redukci amygdaly než ve skupině SAHE. Klinické výsledky 2 roky po terapii byly prakticky srovnatelné. Ačkoliv SAHE způsobuje pouze částečnou redukci výše zmíněných struktur, klinické výsledky s ohledem na redukci epileptických záchvatů jsou více než slibné, 2 roky po SAHE 79 % léčených pacientů bylo hodnoceno stupněm I dle Engela. Tyto výsledky jsou srovnatelné i s publikovanými studiemi zabývajícími se chirurgickou léčbou MTLE (Engel et al., 2003; Telles-Zenteno et al., 2005). Nutno však zmínit, že klinické výsledky pacientů léčených klasickými neurochirurgickými metodami, jsou v čase poměrně stabilní, což v našich studiích o SAHE ještě nelze říci, jelikož jde o novou metodu a dlouhodobější výsledky u dostatečného počtu pacientů ještě nejsou dostupné. Většina dílčích výsledků, které v této práci uvádím, byla již publikována (Malikova et al., 2009; Malikova et al., 2010; Liscak et al., 2010).

Chirurgická léčba u jakékoliv fokální epilepsie je založena na odstranění příslušné patologické oblasti mozku, která je zodpovědná za generování epileptického záchvatu. V případě MTLE je za patologický substrát predominantně považován úbytek neuronů, astroglióza a neuronální reorganizace v mesiálních strukturách temporálního laloku. Efektivní léčba MTLE tedy předpokládá odstranění těchto struktur, zejména hippocampální formace (Spencer and Inserni, 1991). V úvodu jsem však již uvedla, že i další studie jasně ukazují na fakt, že toto pojetí problému je poněkud zjednodušené, jelikož epileptická zóna je u MTLE široká a postihuje i řadu extrahippocampálních struktur.

SAHE a parciální destrukce cílových struktur znovu otevírají otázku vhodného rozsahu resekce/destrukce hippocampu, amygdaly, EC a PRC kortexů u pacientů s MTLE. Rozsah chirurgické resekce mesiálních temporálních struktur je velmi často diskutován již od studie Wylera a kol. (1995) a jeho tvrzení, že optimálních klinických výsledků epileptochirurgie v případě MTLE lze dosáhnout pouze tehdy, když je většina hippocampu resekována. V rámci objektivnosti je třeba uvést, že Wyler a kol. neměli pooperační MR kontroly rozsahu operace, takže vycházeli pouze ze subjektivního dojmu z operačního nálezu, bez objektivního stanovení opravdového rozsahu resekce. Je třeba upozornit, že otázka rozsahu chirurgické resekce by měla být chápána ve dvou rovinách: 1. zvažovaný rozsah resekce a 2. jak mnoho ze zamýšleného rozsahu resekce bylo vskutku resekováno. Bohužel řada studií podobně jako Wyler a kol. nepoužila žádnou MR pooperační kontrolu, nebo použila MR kontrolu ovšem bez kvantifikace (volumetrie) rozsahu resekce. Ti, co prováděli kvantitativní analýzu resekované tkáně někdy pouze měřili délku resekovaného hippocampu, nebo naopak celkový objem resekované tkáně temporálního laloku (Vajkoczy et al., 1998; McKhann et al., 2004). Autoři, kteří provedli pooperační MR analýzu rozsahu resekce, pak často došli k závěru, že množství resekované tkáně u takzvaných standardních operací se značně liší (Nayel et al., 1991; Novak et al., 2002) a to jak mezi pacienty jednotlivých center, tak mezi jednotlivými pacienty jednoho centra. Toto tvrzení bylo rovněž potvrzeno studií Jones-Gotmana a kol. (1997). Tito autoři srovnávali 3 různé typy standardních operací temporálního laloku prováděných ve třech různých epileptických centrech a našli značné rozdíly v rozsahu resekce hippocampu a amygdaly u pacientů, kteří byli pooperačně hodnoceni stupněm I dle Engela. Jak už jsem zmínila a jak prokazuje i tato práce, v našem zařízení máme podobné zkušenosti. Rozsah resekce hippocampu u pacientů, kteří podstoupili mikrochirurgickou selektivní AHE byl uniformní, ale rozsah resekce amygdaly se lišil mezi jednotlivými pacienty značně (Malikova et al., 2010). Bohužel mezi nečetnými studiemi s kvantitativní MR analýzou najdeme pak pouze zřídka studie randomizované.

Ačkoliv je otázka rozsahu resekce v posledních desetiletí často diskutována, existuje řada studií často s kontroverzními tvrzeními. Studie Wylera a kol. a její úskalí již byla zmíněna. Siegel a kol. (1990) našli všeobecnou tendenci k lepšímu pooperačnímu výsledku u pacientů s větší resekcí a korelaci mezi rozsahem resekce parahippocampálního gyru a dobrými klinickými výsledky.

Podobně Bonilha a kol. (2007) popsali signifikantní lineární korelaci mezi rozsahem resekce EC a hippocampu vzhledem ke klinickým výsledkům, ale tito autoři nenalezli korelaci mezi celkovým objemem resekce a výsledky. Na druhé straně existuje celá řada studií, které došly k jinému závěru a sice, že rozsah resekce mesiálních temporálních struktur nemá vliv na klinické výsledky s ohledem na redukci epileptických záchvatů. Jack a kol. (1988) popsali, že celkové množství resekované tkáně nekoreluje s klinickými výsledky. Tito autoři kvantifikovali rozsah resekce pomocí kvantitativní MR studie. Podobně van Rijckevorsel a kol. (2005) v MR kontrolované pooperační studii u pacientů, kteří prodělali selektivní AHE došli k závěru, že rozsah resekce hippocampu nekoreluje s klinickými výsledky s ohledem na redukci záchvatů. K podobným nálezům došli i Jones-Gotman a kol. (1997), Kanner a kol. (1995), McKhann a kol. (2000) a další autoři. Tuto kontroverzní situaci v literatuře dobře popsal a analyzoval ve svém „critical review“ Schramm (2008).

Technika SAHE modifikovaná Lisčákem (Liscak et al., 2010), jak bylo prokázáno v našich studiích (Malikova et al., 2009; Malikova et al., 2010), způsobuje průměrně pouze 50% destrukci cílových struktur. Posttermokoagulační léze jsou malé, obklopené gliózou a atrofií. Pooperační změny přilehlých struktur jsou pouze minimální. Naše studie tedy podporují názor, že rozsah resekce/destrukce není důležitý pro klinický výsledek léčby s ohledem na epileptické záchvaty. Za pomoci MR volumetrie jsem se snažila najít spojitost mezi redukcí hippocampálních i extrahippocampálních struktur po prodělané SAHE a klinickým výsledkem, ale žádný vztah nebyl statisticky nalezen. V našem Epileptologickém centru věříme, že nejdůležitější pro dobrý klinický výstup operace u pacientů s TLE je správná indikace/selekce pacientů pro jednotlivé resekcční mikrochirurgické operace nebo pro alternativní stereotaktickou léčbu. Neúspěch léčby u pacientů s MTLE může být způsoben podílem složky laterální neokortikální epilepsie, bilaterální TLE, která nebyla včas diagnostikována, generováním křečí pooperačními změnami v temporálním laloku nebo přítomností duální patologie.

V literatuře jsou popisovány dva různé koncepty vysvětlení vzniku a propagace epileptické aktivity u fokální epilepsie. První hypotéza „velké neurální sítě“ byla popsána S. Spencerovou (2002). Tato hypotéza předpokládá, že fokální epilepsie je založena na organizaci neurální sítě, jejíž epileptogenicita je uložena v celé síti. Tento model předpokládá, že celý systém, celá síť, je stejně

důležitá nejen v generaci epileptického záchvatu, ale rovněž v jeho propagaci a udržování. Tato teorie rovněž předpokládá, že přerušení této sítě na jakékoliv úrovni vede k odstranění epileptické aktivity. Tato teorie „velké neurální sítě“ rovněž nerozlišuje mezi důležitostmi lokálních i vzdálených regionů neurální sítě pro generaci záchvatů. Avšak tato teorie připouští, že epileptická aktivita se může propagovat nejen v dané síti, ale i mimo ní. Druhá teorie je teorie „epileptogenní zóny“ popsaná Penfieldem (1986). Podle této hypotézy pouze iniciální iktální (epileptogenní) zóna je důležitá a pouze její odstranění vede k vyléčení epileptických záchvatů. Talairach a kol. (1992) předpokládal lehce rozšířenou epileptogenní zónu, která zahrnovala jednak iniciální iktální zónu a jednak oblast okamžité propagace epileptické aktivity. Podle Penfielda (1956) může být epileptická aktivita odstraněna pouze resekcí oblastí generující křeče – iniciální iktální zóny. Podle této teorie resekce mozkové tkáně mimo tuto zónu pouze modifikuje šíření epileptické aktivity, ale nemůže zabránit vzniku epileptické aktivity. Podle hypotézy Talairacha a kol. (1992) k dosažení odstranění epileptických záchvatů je nezbytné resekovat nejenom zónu zodpovědnou za vlastní generaci epileptické aktivity, ale rovněž je nutné resekci rozšířit o zónu časné propagace epileptické aktivity. Obě hypotézy byly shrnuty a analyzovány v „critical review“ Naira a kol. (2004), s jejich závěrem nelze než souhlasit. Rovněž se domníváme, že bezpochyby je neurální síť velmi důležitá pro determinaci propagace epileptické aktivity a že její porušení může epileptickou aktivitu ovlivnit. Ale rovněž se ztotožňujeme s názorem Naira a kol. (2004), že neexistují žádné přesvědčivé důkazy o tom, že všechny části neurální sítě jsou stejně důležité, a že stačí přerušit pouze část této neurální sítě a tím dosáhnout odstranění epileptické aktivity. Tento názor rovněž potvrzují výsledky získané ve studii, kterou provedli Parrent a Blume (1999). Jak už bylo zmíněno v úvodu, tyto autoři prováděli stereotakticky termokoagulační léze v AHK několika trajektoriemi, z laterálního temporálního přístupu. Ovšem jejich výsledky zjevně nedosahovaly úspěchů klasické epileptochirurgie, k odstranění epileptické aktivity došlo pouze u 10% léčených pacientů. Je pravděpodobné, že jejich přístupem byla síť zasažena, ale nejspíše nedostatečně. Naše pozorování parciální destrukce hippocampu, amygdaly, EC a PRC vytvořené SAHE, téměř vylučuje možnost odstranění kompletní iktální iniciální zóny nebo dokonce rozšířené epileptogenní zóny. Spíše se domníváme, že naše pozorování podporuje teorii neurální sítě, ale sítě, jejíž všechny části rozhodně nejsou stejně důležité.

Věříme, že nejdůležitější částí sítě u MTLE je hippocampus, amygdala a EC, a že je důležité přerušit spojení mezi těmito strukturami, tedy zasáhnout AHK v jeho dlouhé ose a tím přerušit konexitivitu celého komplexu včetně napojení na EC. Toto nejspíše umožňuje SAHE technika modifikovaná Liščákem a kol. (2010). Touto technikou je termokoagulace prováděna v dlouhé ose hippocampu a tedy jsou nejspíše zničeny intristické longitudinální hippocampální spoje (Kondo et al., 2008, 2009). Tyto spoje udržují integritu celého komplexu a jejich desintegrace může vést k redukci epileptické aktivity a její transmise do EC a PRC a odtud do neokortexu. Zdá se, že důležitost longitudinální organizace hippocampální formace pro distribuci epileptické aktivity je podporována i distribucí atrofie v epileptogenním hippocampu. Atrofické oblasti jsou rozloženy v oblasti hippocampu v antero-posteriorní orientaci (anteriorně je atrofie nejvýraznější a směrem posteriorním atrofie ubývá), někdy je atrofie nalezena difuzně (Lin et al., 2005; Ogren et al., 2009). Oblasti signifikantní atrofie pravděpodobně odrážejí epileptickou hyperaktivitu a buněčnou ztrátu.

Jsme si rovněž vědomi, že zatím nevíme nic o viabilitě residuální tkáně po SAHE a její schopnosti v budoucnu generovat epileptické záchvaty. Jelikož jde o struktury objemově značně malé a uložené v lokalitě obklopené ze dvou stran kostí, je technicky velmi obtížné získat validní data při MR spektroskopii z této lokality, která by byla jistě v jiné lokalitě a u většího objemu zkoumané tkáně v řešení této otázky velmi nápomocná.

Zde prezentovaná práce má jistě několik limitací. Jde o retrospektivní, nerandomizovanou studii s relativně krátkým klinickým sledováním pacientů. Ideální studie k posouzení efektu SAHE by měla být ve svém ideálním designu prospektivní, randomizovaná a rovněž multicentrická.

ZÁVĚR

Práce prokázala, že SAHE je metodou minimálně invazivní a z neurochirurgického hlediska bezpečnou. Klinické výsledky s ohledem na redukci epileptických záchvatů jsou po 2 letech sledování srovnatelné s výsledky klasické mikrochirurgie. Ovšem jsme si vědomi, že výsledky klasické neurochirurgie jsou v čase dlouhodobě stabilní.

SAHE působí pouze částečnou destrukci cílových struktur. V komparativní skupině mikrochirurgické AHE byl rozsah resekce hippocampu signifikantně větší a rovněž stabilní. Redukce amygdaly po proběhlé SAHE byla srovnatelná s rozsahem resekce po mikrochirurgické AHE.

V této práci se nepodařilo statisticky prokázat spojitost mezi redukcí hippocampálních i extrahippocampálních struktur a klinickým výsledkem terapeutického zákroku. Studie rovněž prokázala, že není nezbytné maximální odstranění cílových struktur k dosažení dobrého klinického výsledku s ohledem na redukci epileptických záchvatů.

Domníváme se, že zde prezentované volumetrické výsledky přispívají do mozaiky pochopení epileptogeneze u MTLE. Domníváme se, že naše pozorování podporuje teorii neurální sítě, jejíž všechny části nejsou stejně důležité. Věříme, že nejdůležitější částí sítě u MTLE je hippocampus, amygdala a EC, a že je důležité přerušit spojení mezi těmito strukturami, tedy zasáhnout AHK v jeho dlouhé ose a tím přerušit konexivitu celého komplexu včetně napojení na EC.

LITERATURA

Amaral, D.G., Insausti, R., 1990. The human hippocampal formation. In: Paxinos G., (Ed.), *The Human Nervous System*. Academic Press, San Diego, Calif, pp. 711-75.

Babb, T.L., Brown, W.J., 1987. Pathological findings in epilepsy. In: Engel, J. Jr. (Ed.), *Surgical treatment of the epilepsies*. Raven Press, New York.

Babb, T.L., Brown, W.J., Pretorius, J., et al., 1984. Distribution of pyramidal cell density and hyperexcitability in epileptic human hippocampal formation. *Epilepsia* 25, 721-728.

Barbarosie, M., Avoli, M., 1996. CA3-driven hippocampal-entorhinal loop controls rather than sustains in vitro limbic seizures. *J. Neurosci.* 17, 9308-14.

Bernasconi, N., Bernasconi, A., Caramanos, Z., et al., 2003.

Mesial temporal damage in temporal lobe epilepsy: a volumetric MR study of the hippocampus, amygdala and parahippocampal region. *Brain* 126, 462-469.

Biella, G., Uva, L., de Curtis, M., 2002. Propagation of neuronal activity along the neocortical-perirhinal-entorhinal pathway in the guinea pig. *J. Neuroscience*, 15, 9972 – 9979.

Bonilha, L., Yasuda, C.L., Rorden, C., et al., 2007. Does resection of the medial temporal lobe improve the outcome of temporal epilepsy surgery? *Epilepsia* 48, 571-578.

Carne, R.P., O'Brien, T.J., Kilpatrick, C.J. et al., 2004. MR-negative PET-positive temporal lobe epilepsy: a distinct surgically remediable syndrom. *Brain* 127, 2276-85.

Clusmann, H., Schramm, J., Kral, T., et al., 2002. Prognostic factors and outcome after different types of resection for temporal lobe epilepsy. *J. Neurosurg.* 97, 1131-1141.

Commission on Classification and Terminology of the ILAE, 1989. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30, 389-399.

Connelly, A., Jackson, G.D., Duncan, J.S. et al., 1994. Magnetic resonance spectroscopy in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 44, 1411-17.

Cook, M. J., Fish, D.R., Shorvon, S.D., et al., 1992. Hippocampal volumetric and morphometric studies in frontal and temporal lobe epilepsy. *Brain* 115, 1001-1015.

Engel, J. Jr., 1996. Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 261, 141-150.

Engel, J. Jr., Kuhl, D.E., Phelps, M.E., Crandall, P.H., 1982. Comparative localisation of epileptic foci in parcial epilepsy by PET and EEG. *Ann. Neurol.* 12, 529-37.

Engel, J. Jr., Van Ness, P.C., Rasmussen, T.B., et al., 1993. Outcome with respect to seizures. In: Engel, J. Jr. (Ed.), *Surgical treatment of the epilepsies*, 2nd Ed. Raven Press, New York, pp. 609-621.

Engel, J. Jr., Wiebe, S., French, J., et al., 2003. Practice parametr: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgerons. *Neurology* 60, 538-547.

Hamberger, M.J., Drake, E.B., 2006. Cognitive functioning following epilepsy surgery. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 6, 319-326.

Helmstaedter, C., Elger, C.E., Hufnagel, A., et al., 1996. Different Effects of Left Anterior Temporal Lobectomy, Selective Amygdalohippocampectomy, and Temporal Cortical Lesionectomy on Verbal learning, Memory, and Recognition. *J. Epilepsy* 9, 39-45.

Helmstaedter, C., Kurthen, M., 2001. Memory and epilepsy: characteristics, course, and influence of drugs and surgery. *Curr. Opin. Neurol.* 14, 211-216.

Helmstaedter, C., Richter, S., Röske, S., et al., 2008. Differential effects of temporal pole resection with amygdalohippocampectomy versus selective amygdalohippocampectomy on material-specific memory in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 49, 88-97.

Henry, T.R., Babb, T.L., Engel, J. Jr., et al., 1994. Hippocampal neuronal loss and regional hypometabolism in temporal lobe epilepsy. *Ann. Neurol.* 36, 925-27.

Insausti, R., Juottonen, K., Soininen, H., et al., 1998. MR volumetric analysis of the human entorhinal, perirhinal, and temporopolar cortices. *Am. J. Neuroradiol.* 19, 659-671.

Jack, C.R. Jr., Sharbrough, F.W., Cascino, G. C., et al., 1992. Magnetic resonance image-based hippocampal volumetry: correlation with outcome after temporal lobectomy. *Ann. Neurol.* 31, 138-146.

Jack, C.R. Jr., Sharbrough, F.W., Marsh, W.R., 1988. Use of MR imaging for quantitative evaluation of resection for temporal lobe epilepsy. *Radiology* 169, 463-468.

Jones-Gotman, M., Zatorre, R.J., Olivier, A., et al., 1997. Learning and retention of words and designs following excision from medial or lateral temporal-lobe structures. *Neuropsychologia* 35, 963-973.

Kanner, A.M., Kaydanova, Y., deToledo-Morrell, L., et al., 1995. Tailored anterior temporal lobectomy. Relation between extent of resection of mesial structures and postsurgical seizure outcome. *Arch. Neurol.* 52, 173-178.

Kondo, H., Lavenex, P., Amaral, D.G., 2008. Intrinsic connections of the macaque monkey hippocampal formation : I. Dentate gyrus. *J. Comp. Neurol.* 511, 497 –520.

Kondo, H., Lavenex, P., Amaral, D.G., 2009. Intrinsic connections of the macaque monkey hippocampal formation : II. CA 3 connections. *J. Comp. Neurol.* 515, 349 –377.

Kuzniecky, R., Burgard, S., Faught, E., et al., 1993. A predictive value of magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy surgery. *Arch. Neurol.* 50, 65-69.

Lacruz, M.E., Alarcon, G., Akanuma, N., et al., 2004. Neuropsychological effects associated with temporal lobectomy and amygdalohippocampectomy depending on Wada test failure. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 75, 600-607.

Lavenex, P., Amaral, D.G., 2000. Hippocampal – neocortical integration: a hierarchy of associativity. *Hippocampus* 10, 420 – 430.

Lencz, T., McCarthy, G., Bronen, R.A., 1992. Quantitative magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy: relationship to neuropathology and neuropsychological function. *Ann. Neurol.* 31, 629-37.

Lin, J.J., Salamon, N., Dutton, R.A., Lee, A.D., Geaga, J.A. et al., 2005. Three – dimensional preoperative maps of hippocampal atrophy predict surgical outcomes in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 65, 1094 –1097.

Liscak, R., Malikova, H., Kalina, M., et al., 2010. Stereotactic Radiofrequency Amygdalohippocampectomy in the Treatment of Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *Acta Neurochir.*, Published on line DOI 10.1007/s00701-010-0637-2

MacMaster, F. P., Kusumakar, V., 2004. Hippocampal volume in early onset depression. *BMC Medicine*, 2:2.

Madhavan, D., Kuzniecky, R., 2007. Temporal lobe surgery in patients with normal MR. *Curr. Opin. Neurol.* 20, 203-207.

Malikova, H., Vojtech, V., Liscak, R., et al., 2009. Stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy for the treatment of mesial temporal lobe epilepsy: correlation of MR with clinical seizure outcome. *Epilepsy Res.* 83, 235-242.

Malikova, H., Vojtech, Z., Liscak, R., et al. 2010. Microsurgical and Stereotactic Radiofrequency Amygdalohippocampectomy for the Treatment of Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Different Volume Reduction, Similar Clinical Seizure Control. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 88, 42-50.

McIntosh, A. M., Wilson, S. J., Berkovic, S. F., 2001. Seizure outcome after temporal lobectomy: current research practice and findings. *Epilepsia* 42, 1288-1307.

McIntyre, D. C., Gilby, K. L., 2008. Mapping seizure pathways in the temporal lobe. *Epilepsia Suppl* 3, 23-30.

McKhann, G. M., 2004. Novel surgical treatments for epilepsy. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 4, 335-339.

McKhann, G.M. 2nd, Schoenfeld-McNeill, J., Born, D.E., et al. 2000. Intraoperative hippocampal electrocorticography to predict the extent of hippocampal resection in temporal lobe epilepsy surgery. *J. Neurosurg.* 93, 44-52.

Nagao, T., Alonso, A., Avoli, M., 1996. Epileptiform activity induced by pilocarpine in the rat hippocampal-entorhinal slice preparation. *Neuroscience* 72, 399-408.

Nair, D.R., Mohamed, A., Burgess, R., et al., 2004. A critical review of the different conceptual hypotheses framing human focal epilepsy. *Epileptic Disord.* 6, 77-83.

Nayel, M.H., Awad, I.A., Luders, H., 1991. Extent of mesiobasal resection determines outcome after temporal lobectomy for intractable complex partial seizures. *Neurosurgery* 29, 55-60; discussion 60-61.

Niemeyer, P., 1958. The transventricular amygdalohippocampectomy in temporal lobe epilepsy. In: Baldwin, M., Bailey, P. (Eds.), *Temporal lobe epilepsy*. Charles C Thomas, Springfield, pp. 461-482.

Novak, K., Czech, T., Prayer, D., et al. 2002. Individual variations in the sulcal anatomy of the basal temporal lobe and its relevance for epilepsy surgery: an anatomical study performed using magnetic resonance imaging. *J. Neurosurg.* 96, 464-473.

O'Brien, J.T., Newton, M.R., Cook, M. J. et al. , 1997. Hippocampal atrophy is not a major determinant of regional hypometabolism in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 38, 74-80.

Ogren, J.A., Bragin, A., Wilson, Ch.L., Hoftman, G.D., Lin, J.J. et al., 2009. Three-dimensional hippocampal atrophy maps distinguish two common temporal lobe seizure-onset patterns. *Epilepsia* 50, 1361 – 1370.

Parrent, A.G., Blume, W.T., 1999. Stereotactic amygdalohippocampotomy for the treatment of medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 40, 1408-1416.

Penfield, W., 1956. Epileptic Lesions. *Acta Neurol. Psychiatr. Belg.* 2, 75-88.

Purves, S.J., Coupland, D.B., Woodhurst, W.B., 1990. HM-PAO single-photon emission computed tomography (SPECT) for identification of epileptic focal activity. *Epilepsia* 31, 670.

Regis, J., Rey, M., Bartolomei, F., et al., 1996. Gamma knife surgery instead of epilepsy surgery for medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 37, 182.

Regis, J., Rey, M., Bartolomei, F., et al., 2004. Gamma knife surgery in mesial temporal lobe epilepsy: a prospective multicenter study. *Epilepsia* 40, 504-515.

Riederer, F., Lanzenberger, R., Kaya, M., et al., 2008. Network atrophy in temporal lobe epilepsy. A voxel-based morphometry study. *Neurology* 71, 419-425.

Sadler, R. M., 2006. The syndrome of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: clinical features and differential diagnosis. *Adv. Neurol.* 97, 27-37.

Salanova, V., Markand, O., Worth, R., 2004. Temporal lobe epilepsy: analysis of patients with dual pathology. *Acta Neurol. Scand.* 109, 126-131.

Schramm, J., 2008. Temporal lobe epilepsy surgery and the quest for optimal extent of resection: A review. *Epilepsia* 49(8), 1296-1307.

Shorvon, S.D., 2004. Introduction to epilepsy surgery and its presurgical assessment. In: *The Treatment of Epilepsy*, 2nd ed., Blackwell-Oxford, pp. 597-598.

Spencer, S.S., 2002. When should temporal-lobe epilepsy be treated surgically? *Lancet Neurology* 1, 375-382.

Spencer, S.S., 2002. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. *Epilepsia* 43 (3), 219-227.

Spencer, S. S., Berg, A. T., Vickrey, B. G., et al., 2003. Initial outcomes in the multicenter study of epilepsy surgery. *Neurology* 61, 1680-1685.

Spencer, D., Inserni, J., 1991. Temporal lobectomy In: Luders, H. (Ed.), *Epilepsy surgery*. Raven Press, New York, pp. 533-545.

Talairach, J., David, M., Tournoux, F., 1958. *L'exploration chirurgicale stéréotaxique du lobe temporal dans l'épilepsie temporelle*. Masson, Paris.

Talairach, J., Szikla, G., 1965. Destruction partielle amygdalo-hippocampique par l'yttrium 90 dans le traitement de certaines épilepsies à expression rhinencéphalique. *Neurochirurgie* 11, 236-240.

Talairach, J., Bancaud, J., Szikla, G., et al., 1974. Approche nouvelle de la neurochirurgie de l'épilepsie: méthodologie stéréotaxique et résultats thérapeutiques. *Neurochirurgie* 20, 92-98.

Talairach, J., Bancaud, J., Bonis, A., et al., 1992. Surgical therapy for frontal epilepsies. *Adv. Neurol*, 57, 707-732.

Tellez-Zenteno, J.F., Dhar, R., Wiebe, S., 2005. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 128, 1188-1198.

Trescher, W.H., Lesser, R. P. The epilepsies. In Bradley, W. G., Daroff, R.B., Fenichel, G.M., Marsden, C.D. (Eds), *Neurology in clinical practice*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1996, pp. 1625-1654.

Vajkoczy, P., Krakow, K., Stodieck, S., Pohlmann-Eden, B., Schmiedek, P., 1998. Modified approach for the selective treatment of temporal lobe epilepsy: transsylvian-transcisternal mesial en bloc resection. *J. Neurosurg.* 88, 855-862.

van Rijckevorsel, K., Grandin, C., de Tourtchaninoff, M., et al. 2005. Selective amygdalo-hippocampectomy: seizure outcome in 26 consecutive cases compared to the amount of resection. *Epilepsia* 46, 253-260.

Vojtech, Z., Vladyka, V., Kalina, M., Nesporek, E., Seltenreichova, K., Semnicka, J., Liscak, R., 2009. The use of radiosurgery for the treatment of mesial temporal lobe epilepsy and long-term results. *Epilepsia* 50, 2061-71.

Vladyka, V., 1978. Surgical treatment of epilepsy and its application in temporal epilepsy. *Cesk. Neurol. Neurochir.* 41, 95-106.

Watson, C., Jack, C.R., Cendes, F., 1997. Volumetric magnetic resonance imaging. Clinical applications and contributions to the understanding of temporal lobe epilepsy. *Arch. Neurol.* 42, 1521-1531.

Wennberg, R., Arruda, F., Quesney, L.F., Olivier, A., 2002. Preeminence of extrahippocampal structures in the generation of mesial temporal seizures: evidence from human depth electrode recordings. *Epilepsia* 43, 716-26.

Wiebe, S., Blume, W. T., Girvin, J. P., Eliasziw, M., 2001. A randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 345, 311-318.

Wieser, H. G., Ortega, M., Friedman, A., Yonekawa, Y., 2003. Long-term seizure outcomes following amygdalohippocampectomy. *J. Neurosurg.* 98,751-763.

Wieser, H.G., Yasargil, M.G., 1982. Selective amygdalohippocampectomy as a surgical treatment of mesiobasal limbic epilepsy. *Surg. Neurol.* 17, 445-57.

Wurm, G., Wies, W., Schnizer, M., et al., 2000. Advanced surgical approach for selective amygdalohippocampectomy through neuronavigation. *Neurosurgery* 46, 1377-1382.

Wyler, A.R., Hermann, B.P., Somes, G., 1995. Extent of mesial temporal resection on outcome from anterior temporal lobectomy: a randomized prospective study. *Neurosurgery* 37, 982-990; discussion 990-991.

Yasargil, M.G., Teddy, P.J., Roth, P., 1985. Selective amygdalohippocampectomy. Operative anatomy and surgical technique. *Adv. Tech. Stand. Neurosurg.* 12, 93-123.

Yasargil, M.G., Wieser, H.G., Valavanis, A., et al., 1993. Surgery and results of selective amygdalohippocampectomy in one hundred patients with nonlesional limbic epilepsy. *Neurosurg. Clin. North. Am.* 4, 243-261.

Yilmazer-Hanke, D.M., Wolf, H.K., Schramm, J., et al. (2000). Subregional pathology of the amygdala complex and entorhinal region in surgical specimens from patients with pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 59, 907-20.

PŘÍLOHY

SEZNAM PUBLIKACÍ

Publikace vzniklé v souvislosti s touto prací

Malikova, H., Vojtech, V., Liscak, R., Prochazka, T., Vymazal, J., Vladyka, V., Keller, J., Kalina, M., 2009. Stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy for the treatment of mesial temporal lobe epilepsy: correlation of MR with clinical seizure outcome. *Epilepsy Res.* 83, 235-242.

IF 2,405

Malikova, H., Vojtech, Z., Liscak, R., Prochazka, T., Vymazal, J., Mareckova, I., Kalina, M., Dbaly, V., Keller, J., Vladyka, V., 2010. Microsurgical and Stereotactic Radiofrequency Amygdalohippocampectomy for the Treatment of Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Different Volume Reduction, Similar Clinical Seizure Control. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 88, 42-50.

IF 1,849

Liscak, R., Malikova, H., Kalina, M., Vojtech, Z., Prochazka, T., Marusic, P., Vladyka, V., 2010. Stereotactic Radiofrequency Amygdalohippocampectomy in the Treatment of Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *Acta Neurochir.*, Published on line DOI 10.1007/s00701-010-0637-2

IF 1,634

Submitted to Epilepsy Res.: Malikova, H., Liscak, R., Vojtech, Z., Prochazka, T., Vymazal, J., Vladyka, V., Druga, R.: Stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy: does reduction of entorhinal and perirhinal cortices influence the good clinical seizure outcome?

Publikace v zahraniční literatuře (sestupně od roku 2010)

1. Liscak, R., Malikova, H., Kalina, M., Vojtech, Z., Prochazka, T., Marusic, P., Vladyka, V., 2010. Stereotactic Radiofrequency Amygdalohippocampectomy in the Treatment of Mesial Temporal Lobe Epilepsy. Acta Neurochir., Published on line DOI 10.1007/s00701-010-0637-2
IF 1,634.
2. Malikova, H., Vojtech, Z., Liscak, R., Prochazka, T., Vymazal, J., Mareckova, I., Kalina, M., Dbaly, V., Keller, J., Vladyka, V., 2010. Microsurgical and Stereotactic Radiofrequency Amygdalohippocampectomy for the Treatment of Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Different Volume Reduction, Similar Clinical Seizure Control. Stereotact. Funct. Neurosurg. 88, 42-50.
IF 1,849
3. Malikova, H., Vojtech, V., Liscak, R., Prochazka, T., Vymazal, J., Vladyka, V., Keller, J., Kalina, M., 2009. Stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy for the treatment of mesial temporal lobe epilepsy: correlation of MR with clinical seizure outcome. Epilepsy Res. 83, 235-242.
IF 2,405
4. Belohlavek, O., Votrubova, J., Malikova, H., Weichet, J., 2005. Image fusion in cardiology. Nuclear Medicine Review CEE, 8(2), 87-89.
Bez IF
5. Malík, J., Slavíková, M., Malíková, H., Mašková, J., 2002. Many clinically silent access stenoses can be identified by ultrasonography. J Nephrol, 15, 661-665.
IF 1,338

Publikace v domácích časopisech (vzestupně od roku 1996)

1. Malíková H., Vondřichová H., Šimková E., Kreisinger J.: Srovnání výsledků duplexní sonografie transplantované ledviny u dětí s histologickými biopsickými nálezy. *Čes. Radiol.*, 50, 1996, No. 5, p. 323-326.
2. Dušek J., Šimková E., Feber J., Malíková H., Janda J.: Úspěšná sklerotizace velké lymfokély Betadinem po transplantaci kadaverózní ledviny. *Č-S. Pediatr.*, 52, 1997, No. 3, p. 147-149.
3. Malíková H., Vondřichová H., Feber J., Dušek J., Hříbal Z.: Lymfokéla jako posttransplantační komplikace u dětí a možnosti jejího terapeutického řešení. *Čes. Radiol.*, 51, 1997, No. 6, p. 373-375.
4. Malíková H., Vondřichová H., Šimková E., Feber J., Dušek J., Peregrin J.: Vaskulární komplikace transplantované ledviny u dětí. *Čes. Radiol.*, 51, 1997, No. 6, p. 376-379.
5. Malíková H., Vondřichová H., Dušek J., Vondrák J., Šimková E.: Intraparenchymatózní arteriovenózní píštěle transplantovaných ledvin u dětí. *Čes. Radiol.*, 52, 1998, No. 2, p. 103-105.
6. Malíková H., Vondřichová H., Dušek J., Feber J., Vondrák J.: Hemoragické komplikace po punkční biopsii transplantované ledviny. *Čes. Radiol.*, 53, 1999, No. 1, p. 37-40.
7. Vondřichová H., Malíková H., Šimková E., Kreisinger J.: První zkušenosti s aplikací Levovistu při dopplerovském vyšetření transplantované ledviny u dětí. *Čes. Radiol.*, 53, 1999, No. 5, p. 277-282.
8. Malíková H., Cholt M.: Ultrasonografické nálezy v třísle po punkci arteria femoralis. *Cor Vasa*, 41, 1999, No. 7, p. 321-324.
9. Malíková H., Cholt M.: Kontrastní látka pro ultrasonografii Levovist^R (SH U 508A) při dopplerovském vyšetření periferních žil a žil malé pánve. *Čes. Radiol.*, 53, 1999, No. 4, p. 230-233.
10. Malíková H., Matějcová Z., Keil R., Langmaierová M., Železná J., Janík V.: Kontrastní látka pro ultrasonografii Levovist^R (SH U 508A) při zobrazení portokaválních anastomóz. *Čes. Radiol.*, 53, 1999, Supl. 1, p. 17-20.

11. Cholt M., Malíková H.: Barevně asistovaná sonografie hluboké žilní trombózy. *Prakt. Flebol.*, 8, 1999, No. 1, p. 15-17.
12. Malíková H., Knopová Z., Keil R., Langmaierová M., Železná J., Janík V.: Kontrastní látka pro ultrasonografii Levovist (SH U 508A) při dopplerovském vyšetření portálního řečiště. *Čes. Radiol.*, 54, 2000, No. 5, p. 297-301.
13. Malíková H., Hochová I., Cholt M., Vondřichová H., Poulová M., Knopová Z., Pipková R., Čumlivská E., Janík V., Keil R.: Necirhotické trombózy portální žíly. *Čes. Radiol.*, 54, 2000, No. 5, p. 283-289.
14. Vondřichová H., Malíková H., Neuwirth J., Šimková E., Kreisinger J.: Možnosti ultrasonografie v diferenciální diagnostice parenchymových lézí transplantované ledviny u dětí. *Čes. Radiol.*, 54, 2000, No. 5, p. 310-317.
15. Janík V., Pádr R., Malíková H., Cholt M., Tůma S., Neuwirth J.: Použití oxidu uhličitého při transjugulární intrahepatické portokavální spojce (TIPS). *Cor Vasa*, 42, 2000, No. 10, p. 501-507.
16. Vondřichová H., Malíková H., Šimková E., Kreisinger J., Peregrin J. H.: Úloha ultrasonografie při akutních dysfunkcích transplantované ledviny u dětí. *Čes. Radiol.*, 2000, Suppl. č. 1, p. 166, abstrakt
17. Cholt M., Malíková H.: Pokatetrizační arteriovenózní píštěl. Sonografická diagnostika a cílená kompresivní terapie. *Prakt. Flebol.*, 10, 2001, No. 3, p. 86-88.
18. Malík J., Malíková H.: Dopplerovská ultrasonografie dialyzačních zkratů. *Čes. Radiol.*, 56, 2002, No. 5, p. 267-274.
19. Malíková H., Cholt M., Malík J.: Možnosti dopplerovské ultrasonografie karotid. *Čes. Radiol.*, 56, 2002, No. 4, p. 208-215.
20. Malíková H., Cholt M.: Možnosti dopplerovské ultrasonografie vertebrálních tepen. *Čes. Radiol.*, 56, 2002, No. 4, p. 216-219.
21. Malíková H., Kašpar M., Weichet J., Sobotovičová A., Drechslerová J.: Cévní komplikace akutní pankreatitidy. *Čes. Radiol.*, 56, 2002, No. 5, p. 275-279.

22. Malíková H., Syrůček M., Čech M.: Neobvyklý obraz centrálního tumoru plic. *Čes. Radiol.*, 57, 2003, No. 4, p. 221-224.
23. Malíková H., Weichet J., Vymazal J. a kol.: Naše první zkušenosti s magneticko-rezonanční cholangiopankreatikografií. *Čas. Lék. čes.*, 142, 2003, No. 11, p. 656-660.
24. Malíková H., Pseudoaneuryzma či aneuryzma levé komory? Zobrazení magnetickou rezonancí. Kazuistika. *Čes. Radiol.*, 2004, 58, No. 2, p. 99-102.
25. Malíková H., Přindišová H., Kříž R.: Komplikace punkční bederní sympatektomie pod CT kontrolou. *Čes. Radiol.*, 2005, 59, No. 1, p. 15-17.
26. Malíková H., Neužil P.: Ebsteinova malformace srdce (zobrazení magnetickou rezonancí). *Čes. Radiol.*, 2005, 59, No. 2, p. 113-116.
27. Malíková H., Kovář M., Balák J.: Metachromatická leukodystrofie (kasuistika). *Čes. Radiol.*, 2005, 59, No. 5, p. 285-288.
28. Malíková H., Fencel P., Bělohávek O.: Metastáza levé síně v zobrazení magnetickou rezonancí a pozitronovou emisní tomografií. *Čes. Radiol.*, 2006, No. 2, p. 77-80.
29. Král J., Malíková H. Lokalizovaná forma kardiomyopatie imitující nádor srdce. *Cor Vasa*, 2005, roč. 47, č. 7-8, s. 268.
30. Malíková H., Míková B.: Naše první zkušenosti s CT enteroklýsou. *Čas. Lék. čes.*, 2006, 145, No. 11, p. 879-883.
31. Weichet J., Balák J., Neužil P., Malíková H.: CT angiografie plicních žil po radiofrekvenční ablací jejich ústí pro fibrilaci síní. *Čes. Radiol.*, 2006, 60, No. 6, p. 419-423.
32. Weichet J., Balák J., Neužil P., Malíková H., Štursa P.: CT angiografie plicních žil po radiofrekvenční ablací jejich ústí pro fibrilaci síní. *Čes. Radiol.*, 2006, roč. 60, č. 6, s. 419-423.
33. Malíková H., Míková B.: Abdominální tuberkulóza v CT obrazu. *Čas. Lék. Čes.* 2007, 146, No. 6, p. 557-559.