



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Centrum preventivního lékařství
Oddělení nukleární medicíny a PET centrum,
Nemocnice Na Homolce

Markéta Živná

**Detektabilita epileptogenní zóny pomocí
voxel-by-voxel analýzy FDG PET**

*Detectability of epileptic area by voxel-by-voxel
FDG PET analysis*

Diplomová práce

Praha, září 2007

Autor práce: Markéta Živná

Studijní program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Vedoucí práce: Doc. MUDr. Otakar Bělohlávek, CSc.

Pracoviště vedoucího práce: Oddělení nukleární medicíny a PET centrum, Nemocnice Na Homolce

Datum a rok obhajoby: září 2007

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 28.srpna 2007

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala svému školiteli
Doc. MUDr. Otakaru Bělohlávkovi, CSc. za metodické vedení, poskytnuté
materiály, teoretické i praktické rady a hlavně za projevenou trpělivost při
zpracovávání této práce.

Obsah

Obsah.....	5
Úvod.....	6
Přehled současných poznatků.....	7
1. Epilepsie.....	7
2. Epidemiologie:.....	8
2.1. Incidence:.....	8
2.2. Prevalence:.....	8
2.3. Příčiny a rizikové faktory:.....	9
2.4. Morbidita:.....	10
2.5. Mortalita:.....	10
3. Klasifikace:.....	11
4. Diagnoza:.....	15
4.1. Neurologické vyšetření.....	15
4.2. Neuropsychologické vyšetření:.....	16
4.3. Wada test:.....	17
4.4. Strukturální neurozobrazovací metody:.....	18
4.5. Funkční neurozobrazovací metody:.....	20
4.6. EEG.....	21
5. PET a FDG:.....	22
5.1. Princip PET.....	22
5.2. Voxel by voxel.....	24
5.3. FDG.....	25
5.4. PET a epilepsie.....	25
5.5. Koregistrace.....	27
6. Terapie:.....	28
6.1. Medikamentózní.....	28
6.2. Chirurgická:.....	29
Cíl práce a hypotézy.....	31
Soubor pacientů.....	32
Metoda.....	33
Program BRASS.....	33
Vizuální hodnocení pozorovatelem.....	36
Automatická analýza.....	37
Výsledky.....	38
Diskuze.....	42
Závěr.....	43
Souhrn (abstrakt).....	44
Summary.....	45
Literatura a další zdroje:.....	46

Úvod

Epilepsie je jednou z nejčastějších chorob nervové soustavy. Život pacientů trpících touto nemocí je ovlivňován různě častými záchvaty, stejně tak i vedlejšími účinky antiepileptických léčiv. Navíc existuje velká skupina lidí (20 – 30 % nemocných), jejichž nemoc nelze zvládnout žádnými z dosud známých medikamentů. Této skupině se snaží pomoci neurochirurgické týmy a kde je to možné, pokouší se odstranit zónu zodpovědnou za vznik záchvatů. Před tím je však nutné, aby pacient podstoupil celé spektrum vyšetřovacích procesů, které místo vhodné pro operaci co nejspolehlivěji určí. Mozek člověka stále ještě ukrývá mnoho neznámých a jeho detailní činnost je vědcům pořád utajena. Naším úkolem je tedy snažit se o nalezení metod k poznání jeho fungování. Je nutno mít na paměti, že se při zkoumání stále jedná o lidskou bytost a je třeba nacházet metody co nejméně invazivní a pro pacienty minimálně obtěžující.

Tato práce se detailněji zaměřuje na diagnostiku epileptogenní zóny u pacientů trpících temporálním typem epilepsie (TLE) pomocí metody nukleární medicíny – pozitronové emisní tomografie (PET). Jedná se o metodu neinvazivní, avšak na provoz finančně náročnou a jen omezeně dostupnou. Pomocí odlišení různých metabolických nároků tkáně epileptické, v porovnání se zdravou tkání mozku, dokáže PET lateralizovat nemocnou stranu a pomoci tak při rozhodování o tak významném zákroku, jakým je chirurgické odstranění části mozkové tkáně.

Přehled současných poznatků

1. Epilepsie

Epilepsií nazýváme skupinu chorob nervové soustavy, které se projevují intermitentními záchvaty přicházejícími náhodně a až na speciální druhy nejsou ničím vyprovokovány. Diagnózu epilepsie většinou stanovujeme až po druhém záchvatu. Tato choroba je druhou nejčastější chorobou CNS po mozkových cévních mozkových příhodách. Postihuje 0.1 – 6 % populace.

Záchvat způsobuje náhlá, přechodná porucha mozkové kortikální aktivity. Objevuje se nekontrolovaný elektrický výboj v šedé hmotě mozku. Tento výboj vychází z retikulární formace mesencefala u generalizovaných záchvatů a z epileptického fokusu u parciálních záchvatů. Zdrojem jsou populace buněk, které mají z nějakého důvodu sklon reagovat atypicky, mají zvýšenou dráždivost, převažují u nich excitační vlivy nad inhibičními. Tato jejich vlastnost může být vrozená nebo získaná po různém poškození. Zvýšenou dráždivostí reagují buňky utlačované blízkostí nádorů, krví nebo fibrotickou tkání po úrazech, trpící hypoxií při cévních onemocněních či jako poporodní komplikace nebo podrážděné intoxikací alkoholu, drog a virovými/bakteriálními záněty. Různá poškození jsou typická pro určité věkové skupiny. U dětí převažují epilepsie na základě genetické dispozice či poporodní hypoxie zatímco ve skupině nad 60 let zdaleka převažují hypoxie z cévních příčin. [2,3,4]

2. Epidemiologie:

2.1. Incidence:

Incidence epilepsie definované jako dva a více nevyprovokovaných záchvatů se v rozvinutých zemích pohybuje mezi 24 – 54 nových případů na 100 000 obyvatel za rok s mediánem 47,4 / 100 000 obyv. / 1 rok. Incidence v rozvojových zemích je o něco vyšší s mediánem 68,7 / 100 000 obyv. / 1 rok. Muži mají incidenci epilepsie vyšší (medián u mužů 50,7 / 100 000 obyv. / 1 rok proti mediánu u žen 46,2 / 100 000 obyv./ 1 rok), což je připisováno větší frekvenci rizikových faktorů u mužů.

Vzhledem k rozvoji diagnostiky, genetiky a perinatální péče klesá počet epilepsií u dětí. Na druhé straně vzhledem k zvýšené úrovni zdravotnictví, péči o osoby s kranio cerebrálním poraněním či mozkovými příhodami, jejímž důsledkem je vyšší podíl starších osob v populaci naopak stoupá výskyt epilepsie u osob starších.

Převládají záchvaty parciální, které tvoří více než 50 %. [2, 3]

Tab 1. Incidence epilepsie

Incidence (počet případů / 100 000 obyv. / 1 rok)			
Rozvinuté země	Rozvojové země	Muži	Ženy
medián	medián	medián	medián
47,4	68,7	50,7	46,2

2.2. Prevalence:

Věkově přizpůsobená prevalence se pohybuje mezi 0,4 – 0,8 %, aktuální prevalence 0,5 % a celoživotní 2 – 5 %. [2, 3]

Tab. 2: Prevalence epilepsie

Prevalence		
Věkově přizpůsobená	Aktuální	Celoživotní
0,4 – 0,8 %	0,5 %	2 – 5 %

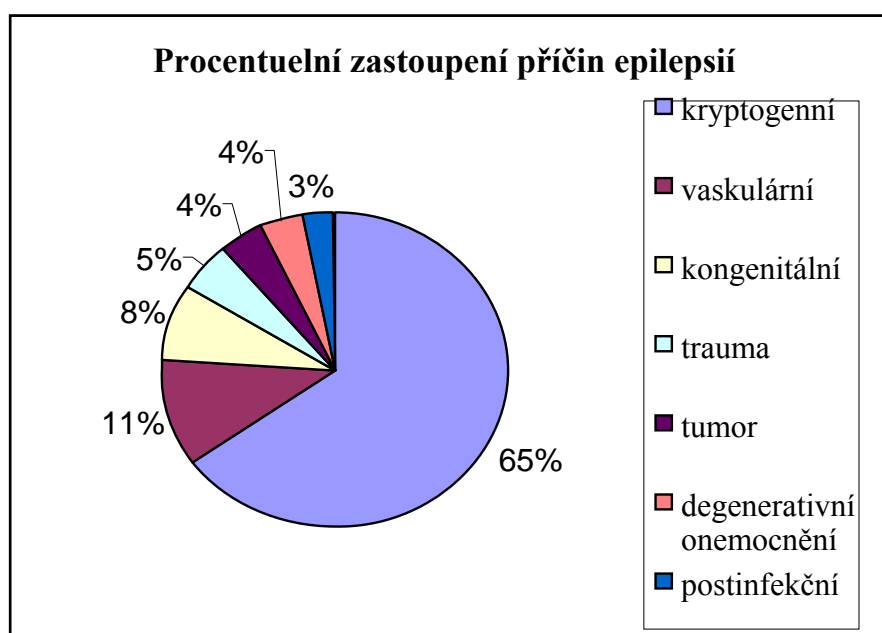
2.3. Příčiny a rizikové faktory:

Rizikové faktory se výrazně liší v rozvojových a rozvinutých zemích.

V rozvojových zemích je zdaleka nejčastější příčinou epilepsie předchozí infekce ať už bakteriální, virová či parazitická. Příkladem silného rizikového faktoru je infekce *Taenia solium*, vedoucí k neurcysticerkose. Ostatní faktory se projevují jako doplňkové.

Naopak v rozvinutých zemích se více projevují vrozené vlivy, perinatální poškození, trauma, intoxikace a jiná neurologická onemocnění (CMP, meningitida, neurodegenerativní onemocnění, roztroušená skleróza). [2, 3]

Graf procentuelního zastoupení příčin epilepsie. Data převzaty z [2].



2.4. Morbidita:

Osoby s epilepsií jsou mnohem více náchylné k úrazům. Až 29 % pacientů s frekvencí záchvatů vyšší než 1 za měsíc prodělá v 1 roce nefatální úraz. Na prvním místě dominují dopravní nehody, dále pády, častá bývají také utonutí, kde až jedna třetina dětí utone doma ve vaně. Pouze za jednu třetinu úrazů je zodpovědná nemoc jako taková, za velkou část též zodpovídají vedlejší účinky léčby. [2, 3]

2.5. Mortalita:

Absolutní mortalita je v průmyslových zemích mezi 1-2,5 na 100 000/rok, pacienti s epilepsií mají 2 – 3 x zvýšenou tzv. standardizovanou mortalitu vyjádřenou jako poměr mezi absolutní mortalitou nemocných s epilepsií a očekávanou mortalitou osob bez ní. Nemocní s epilepsií umírají v průběhu epileptického stavu, častěji v důsledku úrazů vzniklých při záchvatech, velmi často v důsledku základní nemoci, která epilepsii způsobuje. Některá úmrtí jsou spojena s užívanou léčbou. Příčiny úmrtí s epilepsií nesouvisejících jsou i procentuelně podobná jako v ostatní populaci. [2, 3]

3. Klasifikace:

Vytvoření klasifikační škály, která by vyhovovala ze všech hledisek se zatím ještě nepodařilo a vzhledem k různorodým pohledům a názorům je to úkol velice nelehký. Proto se v současnosti používá několika klasifikací.

Mezinárodní klasifikace byla vytvořena v r. 1981 a 1989 International League Against Epilepsy (ILAE) a soustředila se na rozdělení záchvatů na parciální a generalizované.

Parciální záchvaty (ložiskové) začínají v určité ohraničené oblasti mozku a jejich projevy jsou dány umístěním této oblasti (tzv. epileptogenní zóny). Tento typ záchvatů je v dospělosti nejčtenější. Zdaleka nejčastějším místem vzniku záchvatů jsou spánkové laloky. Část nemocných pociťuje před vlastním záchvatem předzvěst neboli *auru*. To je již vlastně záchvat omezený na malou část mozku. Aura se často objevuje jako nepříjemný pocit v břiše, nadbřišku, stoupající vzhůru, dále jako pocity již prožitého, viděného, pocity odcizení, halucinace čichové atd. Pokud se záchvat šíří dále, rozvíjí se již porucha vědomí. Pacient vykonává automatické a neúčelné pohyby (olizuje se, polyká, přežvykuje, manipuluje s okolními předměty, upravuje si oděv), může bezcílně přecházet nebo i pokračovat ve složitější činnosti, kterou započal před záchvatem. Může i mluvit, většinou nesrozumitelně, nesmyslně. Někdy je naopak pohybová aktivita minimální a pacient ustrne. Po záchvatu není výjimkou zmatenost, neklid ani agresivita. Pacient si na záchvat většinou nepamatuje. I tento záchvat se může dále šířit a přecházet do záchvatu druhotně generalizovaného. Parciální záchvaty z jiných laloků mívají vědomí zachováno a projevují se motorickou nebo senzitivní symptomatologií - například záškuby či křečemi resp. parestéziemi a bolestmi jen na jedné straně těla, nebo dokonce jen v určité svalové skupině.

Generalizované záchvaty jsou bilaterálně symetrické záchvaty, které nemají ložiskový začátek. Nejspíše vznikají v mezodiencefalické retikulární formaci, poté se difúzně šíří po celém mozku. Pacient proto ihned ztrácí vědomí. Mohou mít charakter nonkonvulzivní i konvulzivní. Křeče mohou být formy tonické/ klonické/ tonicko-klonické/myoklonické. Do této skupiny patří mimo jiné

tonicko-klonický záchvat dříve zvaný *grand mal*, Je to nejčastější záchvat dospělého věku, začíná prodromálním stádiem s nespecifickými potížemi jako podrážděnost, únava, bolesti hlavy. Samotný záchvat se projeví ztrátou vědomí, křečemi – při kterých se nemocný často zraní, nebo si pokouše jazyk. V průběhu je přítomna apnoe, nemocný se postupně stává cyanotickým. Těsně po záchvatu dojde ke svalové hypotonii, časté je pomočení, pokálení, dezorientace a totální amnézie.

Absence dříve zvaná *petit mal* je naopak nejčastější u dětí, má charakter jakéhosi zahledění, dítě ustane v činnosti, řeči. [2, 4]

Tab3. Mezinárodní klasifikace epileptických záchvatů. [4]

I. Parciální (lokální, lokalizovatelné) záchvaty
A. Jednoduché (bez alterace vědomí) <ol style="list-style-type: none"> 1. s motorickými příznaky 2. se somatosenzitivními příznaky 3. s vegetativními příznaky 4. s psychickými příznaky
B. Komplexní (s poruchou vědomí) <ol style="list-style-type: none"> 1. s iniciálními jednoduchými záchvaty a následnou poruchou vědomí 2. s iniciální poruchou vědomí
C. Parciální záchvaty přecházející v generalizované
II. Generalizované (s poruchou vědomí až bezvědomím od počátku a bilaterální motorickou manifestací)
A. 1. absence <ol style="list-style-type: none"> 2. atypické absence
B. Myoklonické záchvaty
C. Klonické záchvaty
D. Tonické záchvaty
E. Tonicko-klonické záchvaty
F. Atonické záchvaty
III. Neklasifikovatelné epileptické záchvaty

Hlavním problémem mezinárodní klasifikace je rozlišování generalizovaných záchvatů od parciálních přecházejících v generalizované či některých typů tzv. jednoduchých a komplexních parciálních záchvatů. Klasifikace neumožňuje popsat evoluci záchvatů. Obtíže činí také hodnocení stavu vědomí zejména u malých dětí a kojenců.

Proto Luders v roce 1995 navrhl novou klasifikaci záchvatů založenou výhradně na jejich semiologii. **Semiologická klasifikace** je dnes využívána epileptochirurgickými centry jako jakési jádro, jehož obohacením o další klasifikační hlediska odstraňujeme největší nevýhodu, kterou je přílišné zjednodušení nutné při snaze o kategorizaci.

Základem klasifikace je fakt, že iktální symptomy mohou vznikat interferencí epileptického děje s normální funkcí mozku v některé z těchto oblastí: sensorium, vědomí, vegetativní oblast a motorika. [2, 4]

Tab 4. Semiologická klasifikace záchvatů [4]

I. Epileptický záchvat	
<p>1. Aura</p> <ul style="list-style-type: none"> • somatosenzorická • vizuální • auditorická • olfaktorická • gustatorická • psychická • epigastrická • autonomní 	<p>3. Motorický záchvat</p> <ul style="list-style-type: none"> • jednoduchý <ul style="list-style-type: none"> ➤ klonický ➤ tonický ➤ tonicko-klonický ➤ myoklonický ➤ verzivní • komplexní <ul style="list-style-type: none"> ➤ hypomotorický ➤ automotorický ➤ hypermotorický
2. Absence	
II. Neklasifikovatelný záchvat	

Jen výjimečně se užívá **klasifikace anatomická**. Její znalost má význam především v rámci předoperačního monitorování.

Tab 5. Anatomická klasifikace záchvatů. [4]

Okcipitální	Primárně motorické
Parietální	Premotorické
Temporální mediální	Suplementární motorické
Temporální laterální	Frontopolární
Cingulární	Orbitofrontální
Operkulární	Fronto-intermediární

4. Diagnostika:

Diagnostika epilepsie zahrnuje vyšetření klinická, EEG, zobrazovací morfologická a zobrazovací funkční.

4.1. Neurologické vyšetření.

Neurologické vyšetření je základním vyšetřením. Cenné je zejména kontrolní vyšetření v krátkém časovém úseku po proběhlém záchvatu, které odhalí odchylky od vstupního vyšetření, které může být i normální. Při neurologickém vyšetření se zaměřujeme na ložiskové nálezy permanentního charakteru, příp. vedlejší účinky antiepileptické léčby (např. nystagmus, dystaxie).

Rodinná anamnéza: Zde samozřejmě pátráme především po výskytu epilepsie, jiných záchvatovitých onemocněních, psychiatrických onemocněních, febrilních křečích v rodině. U matky pacienta se ptáme zejména na potraty, pacienti matek s epilepsií a vícečetnými potraty mají 4- 5 x vyšší riziko vzniku epilepsie.

Osobní anamnéza: Informujeme se o perinatálních i perinatálních inzultech a dalším psychomotorickém vývoji. Cíleně pátráme po úrazech, zvláště hlavy, zánětlivých onemocněních, především meningitidě nebo encefalitidě, po záchvatech spojených s febrilními křečemi nebo afebrilních. Všechny záchvaty je třeba specifikovat do detailů včetně okolností, za kterých záchvat vznikl, prodromy, přítomnost a charakter aury, průběh, zda došlo ke ztrátě vědomí, léčbu, reakci na léčbu, následné poruchy např. s pamětí, frekvenci opakování záchvatů, úrazy utrpěné v době záchvatu a jejich ošetření. Užitečnou pomůckou je záchvatový kalendář, kde pacient zaznamenává záchvaty a vyvaruje se tak zapomenutí důležitých detailů. Nezanedbatelná je i sociální anamnéza – dosažené vzdělání, prospěch, koníčky. Zaznamenáme všechny i v minulosti užívané léky s dávkováním, projevy nežádoucích účinků, alergie, pátráme po noncompliance v užívání léků i dodržování režimu.

Diferenciální diagnóza: Správné určení diagnózy epilepsie je důležitým prvním krokem péče o pacienta. V průběhu ošetřování pacienta se totiž správná diagnostika stává mnohem obtížnější, vzhledem k tomu, že projevy a příznaky jsou již modifikovány užívanou antiepileptickou léčbou. Kvůli nesprávnému určení diagnózy epilepsie se stává, že část farmakorezistentních pacientů není

skutečně farmakorezistentní, ale jsou léčeny antiepileptogenickými léky kvůli záchvatům neepileptogenního původu. Musíme mít na paměti, že existuje mnoho onemocnění, které se mohou s epilepsií kombinovat (neepileptogenní psychogenní záchvaty, cévní mozkové příhody, migrény, metabolické choroby, roztroušená skleróza, extrapyramidové nemoci, spánkové poruchy). Navíc nelze s určitostí říci, že druhý záchvat má stejný původ jako první.

Parciální záchvaty je třeba diferenciovat především od transitorních ischemických atak, migrenózních záchvatů, hyperventilačních poruch, hybných poruch, dále metabolických onemocnění jako hypoglykemie, porfyrie, feochromocytomu, karcinoidu, mastocytózy, roztroušené sklerózy, chorob oka, schizofrenie.

Komplexní parciální záchvaty musíme odlišit od presynkop, spánkových poruch, psychóz, panických atak, tranzitorní globální amnézie, syndromu epizodické ztráty kontroly, intoxikace, porfyrie, spánkové opilosti, delirium tremens.

U primárně generalizovaných epilepsií je třeba vyloučit synkopu, drop ataky, transitorní ischemickou ataku ve vertebro-bazilním povodí, kataplexii, dekortikační a decerebrační rigiditu, komoci mozku, metabolické odchylky jako hypoglykémii, hypokalcemii, intoxikaci. [2,4]

4.2. Neuropsychologické vyšetření:

Pacienti trpící epilepsií, obzvláště pak epilepsií parciální, často vykazují kognitivní defekty týkající se nejčastěji pozornosti, paměti a motorické rychlosti. Dále se setkáváme s behaviorálními problémy, poruchami osobnosti, anxiétou, depresí i psychózami. Charakter dopadu na postižení pacienta závisí také na typu léze, na její lokalizaci a rozsahu ve vztahu ke kompenzačním mechanismům. Kompenzačními mechanismy máme na mysli interhemisférickou a intrahemisférickou reorganizaci mozkových funkcí. Reorganizace se projevuje častějším nálezem atypických řečových center nebo leváctví u pacientů s levostrannou epilepsií. [20] Ti nemocní s levostrannou epilepsií, u kterých došlo v důsledku časných záchvatů nebo vlastní léze k přesunu řečových funkcí

kontralaterálně, mají menší stupeň deficitu verbální paměti než ti nemocní, u kterých řečové funkce zůstávají lateralizovány v levé hemisféře.

Neuropsychologické vyšetření se zaměřuje na testování inteligence, verbální a neverbální kognitivní výkonnosti, verbální a nonverbální paměti a kognitivní flexibility.

Závěry z neuropsychologického vyšetření mohou být nápomocny při určení laterality a lokalizace epileptogenní zóny. Zde se využívá předpokladu, že dominantní temporální lalok zabezpečuje paměť pro verbální a nedominantní pro neverbální materiál. Snad lze jimi částečně předpovědět i stupeň kontroly záchvatů a psychosociální prognózu po operaci, určení podílu organického poškození na behaviorálních problémech, diagnostice a terapii komorbidních psychiatrických poruch, diferenciatní diagnostice, zejména při odlišení neepileptických psychogenních záchvatů.

Problémem ve vyšetřování ale stále je vytvoření validních testů, pochopitelných pro pacienta a dostatečně specifických. To se týká především testování nonverbálních a percepčních funkcí. [2]

4.3. Wada test:

Provedení Wadova testu je stále nezbytností před každou plánovanou neurochirurgickou operací pro epilepsii. Používá se k lateralizaci paměti a řečových funkcí. Ověření řečové laterality je u pacientů s epilepsií zvláště důležité, protože se u nich statisticky významněji vyskytuje atypická řečová dominance. [20] Test dále identifikuje funkčně deficitní oblasti a předpovídá pooperační výsledek.

Při vyšetřování se pacientovi vstříkne do arteria carotis interna několik mg amythalu nebo amobarbitalu a poté dojde k selektivnímu usnutí jedné hemisféry. Tím se simuluje defekt, který může vzniknout odstraněním tkáně neurochirurgickou operací. Princip útlumu není zcela jasný. V některých částech mozku lze předpokládat přímý účinek amythalu, v meziotemporálních strukturách, kam se amythal díky minoritnímu zásobení z povodí a. carotis interna a převažujícímu krevnímu zásobení z arteria cerebri posterior příliš nedostává, se předpokládá působení amythalu spíše na synaptické děje – deafferentace a

intratemporální diaschíza. Různí se názory, zda provádět vyšetření oboustranně, či pouze na straně zamýšlené operace. Jedná se totiž o invazivní vyšetření a u pacienta s epilepsií lze injekcí vyvolat epileptický záchvat. Tradiční názor říká, že je třeba z vyšetření vytěžit co nejvíce informací, proto upřednostňuje oboustranný test. Při injekci do dominantní řečové hemisféry dochází až ke globální afázii a případně se pozoruje zhoršení pozornosti. Při injekci do nedominantní hemisféry nemusí dojít k žádné poruše řečových funkcí, častěji dochází k dysartrii, anosognosii a asomatognozii. Při testování paměti se zjišťuje funkční rezerva kontralaterální hemisféry – odhalením či neodhalením paměťového deficitu po aplikaci injekce. Testování je někdy vyčítáno, že výsledky pro testování pro paměť lze použít jen pro verbální nikoliv však pro vizuospaciální paměť. Chronické repetitivní záchvaty vyvolávají dysfunkci epileptického spánkového laloku. Je známo, že nemocní operovaní na straně s lepší paměťovou výkonností podle Wadova testu mají horší pooperační výsledek, co se týče paměti i horší prognózu ohledně kontroly záchvatů. [2]

V současnosti se provádí mnoho výzkumů, zda by invazivní Wada test nemohl být nahrazen některou z neinvazivních případně minimálně invazivních metod. Velké naděje se vkládají do funkční magnetické rezonance. Tato však zatím ve výsledcích lokalizace řečového centra stále ještě zaostává v porovnání s Wada testem. Nepřesná je především lokalizace řečového centra u pacientů s levostrannou temporální epilepsií a u pacientů s bilaterální lokalizací řeči. [19] Existují však i práce, které považují provedení funkční magnetické rezonance v reálném čase za dostačující a zejména u dětí i vhodnější než Wada test. [21]

4.4. Strukturální neurozobrazovací metody:

Na prvním místě v zobrazovacích metodách stojí magnetická rezonance (MRI). V porovnání s CT vyšetřením má mnohem lepší senzitivitu i specifitu, hlavně u malých lézí a lézí v korové oblasti. Studie také ukazují na lepší výsledky v kontrole záchvatů po epileptochirurgických výkonech, jestliže byla léze předem lokalizována pomocí MRI a EEG, v porovnání s případy, kdy byla operace vedena jen na základě patologického EEG záznamu.

CT mozku se uplatňuje především v akutních situacích, kde je epileptický záchvat důsledkem např. kraniocerebrálního traumatu nebo intracerebrálního krvácení. Jeho výhodou je větší dostupnost ve zdravotnických zařízeních a také možnost použití u pacientů trvale ventilovaných s množstvím katetrů, dále pak u pacientů, u kterých se vyskytují kontraindikace vyšetření MRI např. pacienti s kardiostimulátorem, po implantaci umělé srdeční chlopně, s kochleárním implantátem, pacienti klaustrofobičtí apod.

Dobře zhodnocené vyšetření MRI dokáže odhalit až 90 % morfologických abnormalit. MRI dnes odhalí signifikantní léze u 80 % pacientu indikovaných k temporální lobektomii a asi u 60 % pacientů indikovaných k operaci pro frontální epilepsii. U 30 – 40 % pacientů s ložiskovou epilepsii však epileptogenní lézi neodhalí. MRI má vysokou senzitivitu pro záchyt meziální temporální sklerózy, která je zjišťována až u 70 % pacientů po lobektomii. Typickým obrazem meziální temporální sklerózy je hyperintenzita na T2 vážených, hypointenzita na T1 vážených obrazech a atrofie hippokampu. MRI se tímto stává jako neinvazivní vyšetření vhodnou metodou k preoperační diagnostice.

Magneticko-rezonanční spektroskopie (MRS) je metodou, tvořící přechod k funkčním neurozobrazovacím vyšetřením. Umožňuje pomocí jevu zvaného *chemical shift* stanovovat relativní koncentrace laktátu, cholinu, kreatininu N-acetyl aspartátu aj. Změny těchto látek odrážejí zřejmě strukturální změny nervové tkáně. Je možné vysledovat normalizaci některých změn po operaci na straně neoperované (s předoperačním nálezem oboustranných změn dle MRS) i mnohem větší oblast změn dle MRS než je epileptogenní zóna stanovená strukturálními vyšetřeními. Malé zkušenosti s hodnocením změn zatím nedovolují využití MRS v klinické praxi. [2,4]

4.5. Funkční neurovizuální metody:

Funkční magnetická rezonance (fMRI) využívá jevu, kdy se v aktivované kůře zvyšuje lokální krevní průtok a objem relativně více, než se zvětšuje metabolismus kyslíku. V drénujících žilách je proto možné detekovat méně deoxyhemoglobinu než v neaktivované tkáni. Změna signálu v aktivované kůře může být zobrazena na T2 vážené MRI. Pacient při vyšetření plní dané úkoly a je mapována aktivita pomocí fMRI. Signály takto vzniklé jsou poměrně malé, proto je potřeba doplnit statistické zpracování, které bohužel sice brání falešné pozitivitě, ne však falešné negativitě. fMRI se dnes považuje pouze za doplňkové vyšetření objevují se však studie porovnávající fMRI s invazivním Wada testem při lokalizování řečového a paměťového centra.

SPECT je metoda hodnotící změny krevního průtoku danou oblastí, které se zjišťují pomocí i.v. aplikace ^{99}Tc – HMPAO (99 – techneciem značený hexametylpropylenaminoxim). Jedná se o radiofarmakum značené γ - emitujícím prvkem. Záření je detekovatelné scintigrafickou výpočetní technikou. První práce se zabývaly obrazem SPECT v interiktálním období, dnes se detailně studují iktální a periiktální periody. Interiktální pozorování dávalo obraz hypoperfuze v rozsáhlých oblastech často celého spánkového laloku, někdy i u pacientů s extratemporální epilepsií. Výtěžnost tohoto vyšetření je pro svoji nízkou specifitu mizivá. Naopak nálezy hyperperfuze v iktálním období vysoce korelují s nálezy souběžně měřeného EEG i se záchvatovou symptomatologií. Často bývá naznačeno i šíření záchvatu rozšiřující se zónou hyperperfuze např. do stejnostranných bazálních ganglií u záchvatů s tonickou posturou. Iktální a postiktální SPECT je u temporálních epilepsií specifický v 70 – 100 % v závislosti na časnosti aplikace traceru, protože s počátkem aplikace radiofarmaka je třeba vyčkat, než bude záchvat identifikován dle EEG záznamu. Obvyklé zpoždění činí 15-30 s. Zpoždění je možné snížit využitím počítačově identifikovaného záchvatu se semiautomatickou injekcí radiofarmaka. U frontálních záchvatů je včasné podání traceru ještě nutnější, kvůli velmi krátkému trvání a rychlému šíření záchvatů. [2, 22, 23]

PET vyšetření bude podrobněji popsáno v následující kapitole.

4.6. EEG

Elektroencefalografie je metodou snímající elektrickou aktivitu mozku. Jednotlivé EEG vzorce jsou různě těsně asociovány s onemocněními CNS. Při jejich hodnocení je třeba vyhledat elektrické pole, z něhož vzorec vychází, určit povahu jeho generátoru, uložení a konfigurace jeho dipolu. EEG má vysokou časovou rozlišovací schopnost. Dokáže odlišit hrot trvající 10 ms i kratší. Pouze pro porovnání je třeba uvést, že fMRI rozlišuje ve stovkách ms a PET v intervalech mnohem větších. Na druhou stranu prostorová rozlišovací schopnost je výrazně nižší – v ideálním případě 2 cm (pro porovnání MRI několik mm i méně). EEG je jednou z nejdůležitějších metod v odhalování, zda se skutečně jedná o epilepsii. V diagnostice lze využít naprosto neinvazivního skalpového EEG, které je široce užívanou, velmi dobře dostupnou a nezatěžující vyšetřovací metodou, ale i invazivních forem- intrakraniální EEG či hloubkové EEG. EEG je nejvíce využíváno v oblasti rozlišování jednotlivých záchvatů. Dle záznamu je možné odlišit záchvaty generalizované od fokálních a epilepsie idiopatické od symptomatických. V problematice strukturálních lézí bylo EEG již zcela nahrazeno moderními neurovizuálními metodami. Pro stanovení prognózy má EEG význam pouze u epileptických syndromů a u pacientů po epileptochirurgických výkonech. EEG může pomoci při rozhodování o započetí či pokračování léčby antiepileptiky nebo naopak v otázce vysazování léčby po dlouhém bezzáchvatovém období. [2,4]

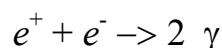
5. PET a FDG:

PET neboli *pozitronová emisní tomografie* je invazivní metoda nukleární medicíny využívající radionuklidů, emitujících pozitrony (β^+ nebo e^+). Radioizotop se vhodným způsobem, nejčastěji intravenózně, podá pacientovi a po uplynutí určitého časového intervalu se snímá rozložení aktivity v těle. Pomocí PET lze měřit metabolismus, krevní průtok, distribuci benzodiazepinových a opioidních receptorů, pH, transport aminokyselin, distribuci entiepileptik. Dnes nejvíce využíváme radionuklidu ^{18}F zabudovaného do molekuly *fluoro-2-deoxy-D-glukózy* (^{18}F -FDG). Rozložení radioaktivity odpovídá konzumpci glukózy ve tkáních. Fyziologicky nacházíme zvýšenou aktivitu v mozku, patologicky v zánětech a neopláziích. [1, 6]

PET jako typická funkční metoda podává jen chabou informaci o anatomických strukturách, proto je výhodná koregistrace s některou morfologickou zobrazovací metodou – CT nebo MRI. [1]

5.1. Princip PET

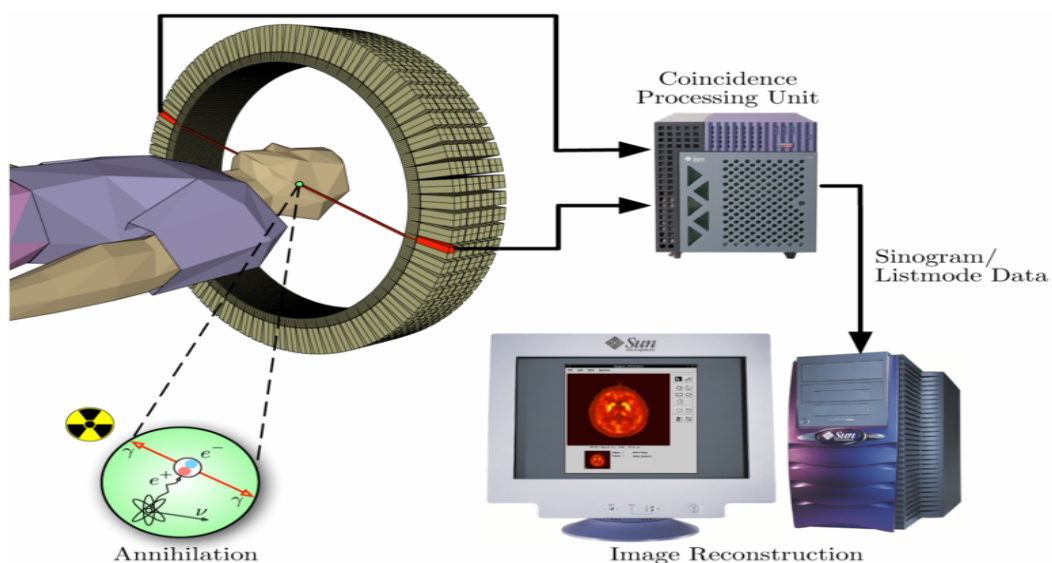
Pozitronové zářiče mají nestabilní jádro, uvnitř kterého dochází k rozpadu a přeměně protonu na neutron, přitom vzniká a z jádra je vypuzována částice *pozitronu*. Pozitron se v mnohém podobá elektronu, ale má kladný náboj. V okolí nemůže existovat dlouho. Na konci doletové dráhy, jejíž délka je závislá na energii pozitronu (nejužívanější ^{18}F má střední délku doletu jen 0,2 mm a maximální dolet 2,4 mm), se pozitron setkává s elektronem okolní hmoty. Zánik nazývaný *anihilace* je provázen emisí dvou kvant záření γ o energii 511 keV.



Obě kvanta se z místa anihilace pohybují opačným směrem a to téměř po přímce.

K detekci pak není využíváno samotných pozitronů, ale anihilačního záření. Při PET se detekují současně oba fotony, letící po přímce a zpětně se rekonstruuje jejich společná přímka. Kolem pacienta jsou umístěny detektory, které zjišťují velké množství těchto přímek. Zpracováním přímek se pak vytvářejí tomografické řezy. [1] [5]

Obr 1. Schéma pozitronové emisní tomografie.



Zdroj: www.wikipedia.org [8]

Detekce anihilačního záření se samozřejmě potýká s mnoha rušivými jevy jako například absorpcí vyzářených fotonů v těle pacienta. Tuto vlastnost lze korigovat přepočtem pomocí absorpčních koeficientů změřených v rámci transmisního scanu, předřazeného, nebo častěji včleněného do vlastního vyšetření pacienta. Dalšími veličinami zhoršujícími detekci anihilace jsou Comptonův rozptyl, kde fotony reagují již s hmotou pacienta, nebo náhodné koincidence, kdy při velkém množství vyzářovaných fotonů jsou k sobě přiřazeny body z dvou různých anihilací a výsledná přímka je pak nepřesná. Zavedení rychlejších krystalů typu LSO by tento problém mohlo výrazně snížit. [1]

Snímání může probíhat v 2D nebo 3D módech. Detektory PET skenerů jsou řazeny za sebou do jakýchsi prstenců, každý prsteneček se skládá z mnoha bodů

detektorů. To umožňuje získat axiální obraz v délce asi 15 cm. Pokud mezi prstence vřadíme stínící septa, dosáhneme snímání koincidenčních přímek pouze v rovině prstenců – 2 D módu. Pokud tato septa neumístíme, budou si snímat i přímky mezi prstenci a bude se jednat o 3 D mód. 3D mód je mnohem citlivější, bohužel se však také více projevují rušivé jevy – četnější náhodné koincidence. 3 D mód lze velmi dobře použít u zobrazování mozku. [1]

5.2. Voxel by voxel

Výstupem PET jsou tomografická data tvořená voxely. *Voxelem* nazýváme základní objemovou jednotku se známými prostorovými souřadnicemi s příslušnou informací, kterou v případě PET může být:

- 1) naměřená aktivita radiofarmaka bez korekce na absorpci
- 2) aktivita korigovaná na absorpci
- 3) absorpční koeficient, dle kterého se korigovalo

Jednou z možností jak objektivizovat výsledek tomografického vyšetření je matematické testování odchylek mezi dvěma objemy. U téhož jedince lze například hledat odchylky mezi stavem před léčbou a po léčbě. K tomu je zapotřebí registrace obou objemů, tzn. nalezení vektoru posunu ve třech směrech a vektoru rotace ve třech rovinách. Dále je třeba normalizovat naměřené aktivity při obou měřeních a v neposlední řadě nalézt odchylky mezi jednotlivými vyšetřeními. Výsledek je poté zobrazen pomocí barevných škál odpovídajícím závažnosti nálezu. Vzájemně lze porovnávat i vyšetření více pacientů, potažmo zdravých jedinců. Je však ještě třeba přidat k výpočtům 3 další parametry dilatace. Iterativně je pak třeba určit celkem devět parametrů transformace. Cílem porovnávání jedinců je vytvoření určitého vzoru pro celou populaci, se kterým by byly pacienti porovnávány a byla by určena závažnost onemocnění pomocí statistických parametrů. [1]

5.3. FDG

Hlavním využívaným radiofarmakem je dnes bezesporu *FDG* neboli 2- $[^{18}F]$ - *fluoro-2-deoxy-D-glukoza*. Glukoza je do buněk dopravována pomocí několika skupin přenašečů. Ty glukozu nebo FDG přenášejí po i proti koncentračnímu gradientu v závislosti na inzulinu i samostatně. Prvním krokem metabolismu v buňce je fosforylace enzymem hexokinázou na glukóza-6-fosfát, resp. 2-FDG-6-fosfát. 2-FDG-6-fosfát buňka neumí řádně využít a tak se uvnitř hromadí. Jen část FDG je zpět vyplavována buňkou a to po proběhlé zpětné reakci katalyzované glukóza-6- fosfatázou. [1]

5.4. PET a epilepsie

U pacientů s epilepsií standardně provádíme záznam mezi záchvaty, zcela výjimečně i při záchvatu. Interiktálně nacházíme u pacientů převážně okrsky hypometabolismu, většinou rozsahem přesahující epileptickou zónu. Periiktálně nalézáme ložiska hypermetabolismu.

PET u temporálních epilepsií:

Metody pozitronové emisní tomografie se využívá při lokalizaci epileptogenní zóny zejména před plánovanou operací pro refrakterní typ epilepsie. Odborníci se shodují, že k nejběžnějšímu resekcčnímu výkonu, jakým je anteromediální temporální resekcce jsou indikováni pacienti u nichž:

- rutinní EEG prokazuje unilaterální temporální spiking
- skalpové video –EEG lokalizuje behaviorální i elektrografickou symptomatologii do stejného temporálního laloku
- MRI prokazuje stejnostrannou meziální temporální sklerózu (MTS)
- neuropsychologické vyšetření a amytalový test prokazují neporušenou funkci kontralaterálního spánkového laloku.

U těchto pacientů již není další vyšetření indikováno. Skupina s takhle jasným nálezem je však velmi malá, proto využíváme PET jako další metody lokalizace epileptogenní zóny v nejasných případech.

U temporálních epilepsií zóna temporálního hypometabolismu těsně koreluje s lokalizací epileptogenní zóny (70 -90 %). Více než 15 % asymetrie v metabolismu je již signifikantní pro lokalizaci epileptogenní zóny (EZ) na stranu hypometabolickou. Zóna hypometabolismu obvykle přesahuje EZ. Někdy kromě meziálních temporálních struktur nacházíme defekty též v oblastech temporálních neokortikálních, ipsilaterálním thalamu, bazálních gangliích, frontálním, parietálním laloku a kontralaterálním mozečku.

Difúzní nález hypometabolismu nevylučuje provedení vysoce selektivní amygdalohippocampektomie. Po úspěšné operaci temporální epilepsie často hypometabolismus extrameziotemporálních struktur mizí. To svědčí pro to, že se jedná o projev funkční. [2, 17] Některé práce však také dokládají, že oblasti hypometabolické v neokortexu, speciálně pokud se jedná o oblasti kontralaterální k EZ, jsou nepříznivým prognostickým faktorem, co se týče pooperačního výskytu záchvatů. [18]

Význam a důležitost předoperačního vyšetření PET nalezneme především v takovýchto případech:

- Obraz meziální temporální sklerózy na MRI není jednoznačný avšak PET a ostatní data (anamnéza febrilních křečí, semiologie záchvatů, EEG iktální záznam) označí stejný spánkový lalok. V tomto případě lze operaci provést bez nutnosti invazivní EEG studie.
- Interiktální spiking je přítomen oboustranně nebo iktální EEG záznam a semiologie jsou v diskrepanci s MRI. Zde může hypometabolismus zjištěný na PET označit cílové struktury pro další, zde nezbytné invazivní EEG. [13, 14, 15]

S pomocí PET lze též předpovídat pooperační klinický stav z hlediska záchvatů nebo poruch paměti. Velikost hypometabolismu pozitivně koreluje s šancí na dobrý výsledek chirurgického výkonu. Naopak extratemporální hypometabolismus pooperační prognózu zhoršuje. Jednostranný defekt v metabolismu snižuje riziko kognitivní poruchy po operaci na stejnostranném laloku. Nález malého či žádného hypometabolismu na levé straně při plánované levostranné operaci je negativním prognostickým faktorem ohledně pooperačního postižení paměti. Existují však i práce, které tyto nálezy zpochybňují. [2, 16]

PET a extratemporální epilepsie

U extra temporálních epilepsií je přínos PET o poznání skromnější. Problém představují zejména frontální epilepsie, u nichž je rychlost šíření výboje velmi vysoká a strukturální neurozobrazovací metody jsou často necharakteristické. Naději skýtá využití spíše než nespecifického hypometabolismu glukózy využití snížení hustoty benzodiazepinových receptorů, které více koresponduje s epileptogenní zónou. Bohužel není zatím možno PET u extratemporálních epilepsií využít k plánování neurochirurgického zákroku, ale pouze jako podklad pro invazivní video – EEG vyšetřování. [2]

5.5. Koregistrace

Velkou pomocí je dnes koregistrace neboli současné použití vyšetření s vysokou strukturální rozlišovací schopností a funkčního vyšetření do stejných objemových jednotek. Tak lze kombinovat např. PET a MRI, je možno rozlišit mezi pravým metabolismem a strukturální abnormalitou v rámci anatomické variace. Koregistrace se využívá nejen v plánování, ale i při samotném chirurgickém výkonu. Zaregistrovaná data jsou převedena do stereotaktického obrazu MRI mozku, ten je na operačním sále vztáhnut k aktuálnímu umístění funkční či strukturální abnormalitě v pacientově hlavě. Jestliže pak operatér ukáže sondou na místo na hlavě pacienta, zobrazí se na neuronavigačním přístroji vzdálenost sondy od léze. [2]

6. *Terapie:*

6.1. **Medikamentózní.**

Základem léčby epilepsií jsou v dnešní době antiepileptika. Jde o různorodou skupinu léků, které tlumí nadměrnou aktivitu neuronů pomocí blokace Na^+ , Ca^{2+} kanálů, inhibují metabolismus GABA nebo ovlivňují receptory AMPA a NMDA. Většina pacientů při jejich užívání, někdy dokonce i naprosto bez léčby dosáhne remise. Pokud je pacient zbaven záchvatů, hovoříme o epilepsii kompenzované. Až 80 % léčených pacientů dosáhne remise pouze na monoterapii. U malé části je třeba přidat další medikament do kombinace. Je třeba vždy správně klasifikovat typ záchvatů pro výběr vhodného antiepileptika.

Nejčastěji užívanými látkami dnes jsou: *Phenytoin*, *Carbamazepine*, *Oxcarbazepine*, *Kyselina Valproová*, *Ethosuximide*, *Trimethadione*, *Phenobarbital*, *Primidone*, *Benzodiazepiny*. Z novějších jmenujme alespoň *Gabapentin* nebo *Lamotrigin*. Po nasazení léčby je nutno pravidelně kontrolovat sérové hladiny i klinický stav pacienta, protože v reakci na léčbu existují značné interpersonální rozdíly. Nevýhodou léčby jsou výrazné nežádoucí účinky- např. negativní vliv na krvetvorbu, na jaterní funkce, ovlivnění pozornosti, nausea, rozmazané vidění, ovlivnění kostního metabolismu aj. Pro těhotné a kojící ženy je kontraindikován *Carbamazepine*, *Valproáty*, *Phenytoin*. Tyto mohou způsobovat defekty plodu (například defekty neurální trubice) a v souvislosti s interferencí s vitamínem K i těžká krvácení novorozenců. Kvůli snížené pozornosti má většina pacientů užívající antiepileptika zákaz řízení motorových vozidel. Navíc existuje poměrně velká část pacientů (20 -30 %), která na adekvátní léčbu nereaguje předpokládanou odezvou. Velmi často se u těchto pacientů objevují různé neurobehaviorální problémy nejčastěji poruchy pozornosti, koncentrace, paměti, z psychiatrické symptomatologie pak deprese, anxieta, psychózy a poruchy osobnosti. [8, 25]

6.2. Chirurgická:

U 25 - 30 % pacientů se nemoc nepodaří zvládnout medikamenty. Zde nastupuje na řadu chirurgická léčba. Cílem chirurgické léčby je odstranit část mozkové tkáně, zodpovědnou za záchvaty. Ročně je v USA operováno kolem 2000, v České republice přes 100 pacientů. Velká světová centra udávají průměrnou úspěšnost (tj. procento pacientů, kteří jsou po operaci bez záchvatů) kolem 60%, výskyt komplikací kolem 11%. Výsledky *Centra pro epilepsie Na Homolce* jsou obdobná, od roku 1994 do roku 2000 dosahuje úspěšnost 65%, úmrtnost je nulová a komplikace se vyskytly ve 14%, byly většinou přechodné a nezávažné. [11]

Pro chirurgické léčení jsou vhodné epilepsie, které mají chronický průběh, to znamená, že trvají alespoň jeden rok, jsou úplně farmakorezistentní, jsou fokální – v nejlepším případě dobře ohraničené a při jakékoliv stimulaci vyvolají odpověď v podobě aury typické pro daného pacienta. Indikaci zvětšuje i přítomnost pozitivní psychiatrické anamnézy, ale pouze u symptomů v rámci epileptických syndromů např. dysforie a anxieta doprovázející a provokující záchvaty. Ostatní psychiatrická anamnéza je relativní kontraindikací. Anatomická ložiska jako tumory, cévní léze, kongenitální abnormality jsou indikovány k operacím podle daných neurologických hledisek, zatímco s indikací k operaci funkčních ložisek je situace mnohem složitější.

Především je nutno zvážit poměr risku a benefitu pro nemocného. Lze se pohybovat pouze v asociačních polích, tedy mimo primární sensorické a motorické arey, řečová centra, dominantní hemisféru atd. Je třeba si položit otázku, zda je ložisek víc. Tato situace je velmi prognosticky nepříjemná, protože je třeba určit vedoucí ložisko a to odstranit. I po odstranění vedoucího ložiska se vyskytují časté recidivy.

Nalezení vedoucího ložiska je velice nesnadné i s moderními vyšetřovacími metodami. Pokud není jasno, které ložisko je vedoucí, je sporná nejen lokalizace, ale i strana léze. Téměř nikdy nelze provést bilaterální odstranění ložisek (výjimku snad tvoří amygdala, kde by se bilaterální odstranění sice projevilo v podrobnějších psychologických testech, ale život pacienta by výrazně neomezovalo), došlo by k ireverzibilním neuropsychologickým změnám. [4]

Dnes se provádějí tyto chirurgické výkony:

- *nekróza termokagulací* – u malých lézí. Provádí se zanořenou elektrodou většinou v oblasti amygdaly a hippocampu.
- *topektomie* – snesení kortexu o velikosti jedné až několika areí.
- *anteromediální resekce pólu temporálního laloku, amygdaly a části hippocampu*- dnes nejčastěji prováděná operace u epilepsií vycházejících z temporálního laloku.
- *lobektomie* – většinou temporální, méně často frontální. Peroperačně se provádí elektrokortikografický záznam ECoG a snáší se patologická tkáň, až do objevení se normální elektrofyziologické aktivity.
- *hemisferektomie* – nejradikálnější typ operace. Indikací jsou velké anatomické změny, nevládnutelné záchvaty, oligofrenie a jiné psychiatrické komplikace. [4]
- *Vagová stimulace* - Novou možností operační léčby je stimulace nervus vagus . Pacientovi je voperován přístroj podobný kardiostimulátoru: je vložen podkožně pod levou klíční kost a dvě elektrody jsou též podkožně vedeny na levou stranu krku, kde stimulují nerv. Operace je méně invazivní, není vstupováno do intrakraniálního prostoru. Stimulátor je ovládán magnetem přiloženým na hrudní stěnu. Zákrok se provádí u pacientů, kteří jsou farmakorezistentní, ale pro běžnou operaci nevhodní. Příkladem jsou pacienti, kteří mají záchvaty vycházející z více ložisek nebo mají epileptogenní zonu umístěnou tak, že nelze odstranit bez rizika poškození důležitých center. Stimulace může pomoci i pacientům, kteří již byli operováni, ale neúspěšně. Na rozdíl od operace tato metoda epilepsii nedokáže vyléčit, pouze tlumí záchvaty. Jen málo pacientů (pod 10%) je díky této léčbě zcela bez záchvatu. Ale výrazně se sníží počet záchvatů, u asi 40% pacientů o více než polovinu. [11]

Cíl práce a hypotézy

Cílem této práce je na souboru pacientů zhodnotit význam vyšetření PET při diagnostice epileptogenní zóny u pacientů s temporální epilepsií. Dále zjistit úspěšnost vyšetření FDG PET s pomocí voxel-by-voxel analýzy v lateralizaci epileptogenního procesu v rámci předoperačního plánování strany chirurgického zákroku, kvantifikovat rozdíly mezi vizuálním hodnocením pozorovatelem a mezi hodnocením na základě automatické analýzy.

Hypotéza: Existuje vztah mezi skutečnou stranou epileptogenní zóny tj. stranou úspěšné operace a stranou epileptogenní zóny určenou na základě předoperačního vyšetření PET.

Soubor pacientů

Retrospektivně analyzovaný soubor obsahoval 38 pacientů (označení 1 – 38). O těchto bylo známo, že mají pozitivní nález temporální sklerózy při MRI a tomu odpovídající farmakorezistentní symptomatologii temporální epilepsie. Všichni tito pacienti byli po PET vyšetření operováni v letech 1999 – 2005 ve FN Motol. Jako zlatý standard hodnocení sloužily záznamy o straně operace, histologický nález a klinický obraz po 12 měsících po operaci zhodnoceny dle modifikované Engelovy klasifikace.

Tab 6. Modifikovaná Engelova klasifikace [2]

Výsledek operační léčby epilepsie - Modifikovaná Engelova klasifikace	
I. Pacient bez záchvatů (s výjimkou krátkého pooperačního intervalu)	
A	kompletní vymizení záchvatů po operaci
B	jenom aury po operaci
C	ojedinělé záchvaty, s vymizením do dvou let po operaci
D	atypické záchvaty spojené s vysazováním AED
II. Ojedinělé záchvaty (téměř bez záchvatů)	
A	ihned po operaci bez záchvatů, výskyt ojedinělých záchvatů s odstupem
B	ojedinělé záchvaty od operace
C	časté záchvaty po operaci, ojedinělé po dvou letech od operace
D	jenom noční záchvaty
III. Významné zlepšení	
A	významná redukce záchvatů
B	prolongovaný interval bez záchvatů, nejméně dva roky
IV. Nevýznamné zlepšení	
V. Stav nezměněn	
VI. Zhoršení	

Metoda

Vyhodnocení nálezů PET vyšetření pro soubor pacientů.

Program BRASS

K vyhodnocování souboru pacientů bylo použito softwaru *HERMES image Display Applications, Brain Analysis (BRASS)* společnosti *Nuclear Diagnosis Ltd.* Program Brass byl vyvinut k registraci (*fitting*) funkčních scanů mozků, ke kvantifikaci a lokalizaci funkčně abnormálních oblastí. Základní činností programu je upravit a porovnat pacientovy obrazy s jakýmsi vzorem nebo šablonou – *template*, vytvořeným z obrazů skupiny zdravých pacientů. Defekty jsou kvantifikovány vůči databázi normálních pacientů metodou voxel – by voxel a díky tomu mohou být jednotlivé voxely zpracovány statistickými metodami za použití kritérií standardních odchylek.

Registrace (*fitting*) je proces, při kterém dochází k transformaci jednoho obrazu do druhého resp. k transformaci pacientova obrazu do obrazu vzoru tak, aby si obrazy vzájemně prostorově odpovídaly. Tento program využívá 9 parametrů transformace (X,Y,Z translace – posunu; XY, YZ, a XZ rotace a X,Y,Z scaling – dilatace)

Po dokončení procesu registrace lze zobrazit defekty metabolismu na základě porovnání pacientových voxelů s voxelů vzoru. To jestli bude voxel přidán ke skupině tvořící defekt, je počítáno dle vzorce:

$$Deviation = (Average - Study) / Std. Dev.$$

- *Study* je Intenzita voxelů v pacientově obraze
- *Average* je Průměr voxelů ve vzoru
- *Std. Dev.* je Standardní Odchylka voxelů ve vzoru

Defekt je dále definován parametry:

- *Std.Deviation Threshold* – Operátorem nastavitelný práh neboli hranice, od které je voxel považován za abnormální. Nižší práh vede k vyznačení většího počtu i méně významných defektů, což vede k vysoké senzitivitě, ale nízké specificitě. Vyšší hodnota vede k nalezení defektů s větší specificitou, ale senzitivita klesá.
- *Minimum defect* [mL] – Operátorem nastavitelný minimální Objem defektu, který je možno považovat za signifikantní. Menší defekty nebudou brány na zřetel, nezobrazí se v sloupci výsledků ani na mapě defektů. Tím je účinně zabráněno vyhodnocení ojedinělých voxelů představujících přítomný obrazový šum.

Pokud je *Deviation* větší než nastavený práh *Std. Deviation Treshold*, přidá se ke skupině tvořící defekt. Takto vytvořená skupina voxelů je porovnávána se zadaným minimálním objemem defektu *Minimum defect* [mL] a oddělí se příliš malé a nevýznamné defekty.

V tabulce zobrazených defektů si lze vybrat jeden z nich a funkcí *Zobrazit defekt* – *Go to defect* si lze tento prohlížet na mapě defektů. Na jednotlivých řezech se vyznačí jako barevná plocha ve škále od zelené do červené dle intenzity defektů s kurzorem umístěným do geometrického středu. Lze se též pohybovat mezi jednotlivými řezy a polohu kontrolovat v ostatních dvou rovinách.

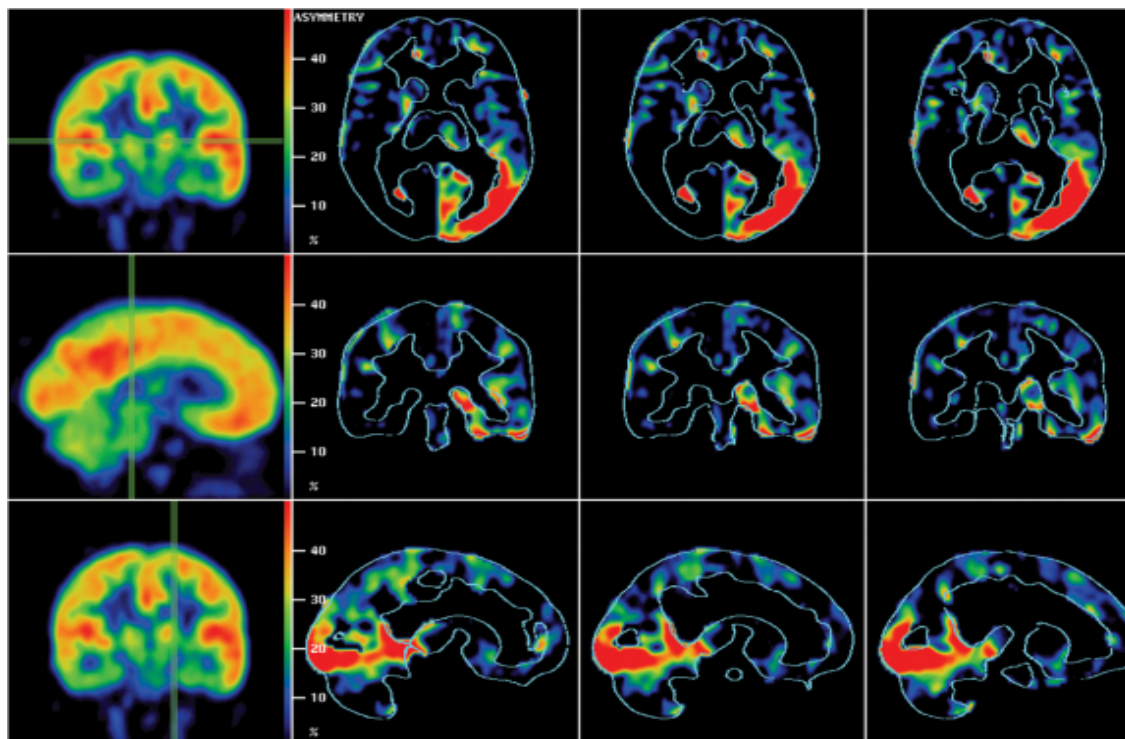
U našich pacientů jsme dále využili možnosti zobrazení *Asymetrie* – *Asymmetry*. V obrazech se porovnávali strany obou hemisfér u téhož pacienta mezi sebou. Výpočet byl prováděn dle vzorce:

pro levou hemisféru: $100 \% x (L-R) / MAX (L,R)$

pro pravou hemisféru: $100 \% x (R-L) / MAX (L,R)$

- *L* je Intenzita voxelu vlevo a *R* je Intenzita voxelu osově souměrného v druhé hemisféře.
- *MAX (L,R)* vybere větší z obou hodnot. Výpočet předpokládá, že interhemisferická rovina prochází osami *Y* a *Z*, čehož dosáhneme automaticky po registraci obrazů.

Obr 2. Zobrazení v kategorii Asymmetry.



Zdroj <http://www.nuclear-diagnostics.com> [12]

Užitečnou pomůckou jsou též *isokontury*, které v obraze ohraničí prostor vymezeným mozkiem Vzorů –*Template*. Poskytují vizuální kontrolu registrace hlavně u obrazů, kde se ani transformací dle 9 parametrů nedosáhlo úplného překrytí obrazu pacienta a vzoru. V místech, která se nepřekrývají, totiž dochází k vyznačení falešně pozitivních defektů. Nejčastěji je tomu tak v zadní jámě lební. [12]

Vizuální hodnocení pozorovatelem

Nález na PET byl v programu BRASS při zobrazení *Assymetry* a *Deviation* hodnocen dle subjektivního názoru pozorovatele – vizuální zhodnocení zobrazených defektů dle barevné škály ve třech kolmých řezech. Každá kategorie byla ohodnocena písmeny L, LL, R, RR, B, BB, N:

- pravděpodobně se jedná o postižení na levé straně – L
- určitě se jedná o postižení na levé straně – LL
- pravděpodobně se jedná o postižení na pravé straně – R
- určitě se jedná o postižení na pravé straně – RR
- pravděpodobně se jedná o postižení na obou stranách - B
- určitě se jedná o postižení na obou stranách - BB
- nález není jasný – N

Konečně bylo rozhodnuto, na které straně se dle pozorovatele léze nachází (*Total Site*) – L,R,B,N a udána Jistota (*Certainty*) pozorovatele, že se léze nachází právě na této straně.

Jistota (Certainty) = Počet L (resp.R) v kategorii Assymetry + Počet L (resp.R) v kategorii Deviation – Počet R (resp.L) v kategorii Deviation, kdy

$$B = 0$$

$$BB = 0$$

$$N = 0.$$

Jistota (*Certainty*) nabývá hodnot 0-4 (0 = žádná jistota, 1 = minimální jistota, ..., 4 = maximální jistota).

Strana určená pozorovatelem byla porovnána se skutečnou stranou operace zjištěnou z dat poskytnutých neurology z Fakultní nemocnice Motol. Bylo vypočítáno % správného určení léze. Též pro každou z hodnot Jistoty (*Certainty*) tedy pro $C = [0,1,2,3,4]$ bylo spočítáno % správného určení strany léze.

Automatická analýza

Každý pacient byl následně vyhodnocen s pomocí dat, vytvořených programem BRASS. Program určuje počet voxelů, intenzitu voxelů, asymetrii, Z skóre asymetrie a další parametry ve všech definovaných regionech scanu mozku, tedy i např. ve frontálním, okcipitálním laloku apod. Analýza byla provedena pro oblasti zájmu temporálního laloku, uncu a hippocampu. Speciálně jsme se zajímali o hodnoty v kategorii Asymmetry a Z skóre Asymmetry. Záporné hodnoty odpovídají levé straně léze, kladné hodnoty pravé straně léze. Tam, kde nebyly ve shodě znaménka ve všech hodnotách pěti sledovaných podoblastí (gyrus temporalis sup., med., inf., uncus a hippocampus), byla rozhodující maximální absolutní hodnota v kategorii Z skóre Asymmetry. Opět byla porovnána strana předpokládané léze určené s pomocí programu BRASS a skutečná strana operace. Bylo určeno % shody v lateralizaci epileptogenní zóny.

Výsledky

Z celkového počtu 38 pacientů bylo 25 pacientů operováno na levé straně a 13 pacientů na straně pravé.

Pozorovatel určil správně stranu léze v **35 případech (92,1 %)**. Nesprávně určené strany léze byli u pacientů č. 3, 25 a 34.

viz Tab. 7.

Pozorovatel označil stranu léze u pacienta č. 3 hodnotou Jistoty - *Certainty* $C = 2$, u pacienta č. 25 $C = 0$ a u pacienta č. 34 $C = 1$. Lze tedy říci, že pro Jistotu – *Certainty*:

$C = 4$ (týkalo se 15 pacientů) byla hodnota správného ohodnocení **100 %**.

$C = 3$ (týkalo se 3 pacientů) byla hodnota správného ohodnocení **100 %**.

$C = 2$ (týkalo se 9 pacientů) byla hodnota správného ohodnocení **89 %**.

$C = 1$ (týkalo se 10 pacientů) byla hodnota správného ohodnocení **90 %**.

$C = 0$ (týkalo se 1 pacienta) byla hodnota správného ohodnocení **0 %**

Viz Tab. 8.

Tab. 7. Lateralizace léze dle subjektivního vizuálního hodnocení pozorovatele. Porovnání se skutečnou stranou operace.

Číslo pacienta	Asymmetry (LL/L/RR/R/N)	Deviation (LL/L/ RR/R/ BB/B/N)	Total site (L/R/B/N)	Certainty (0/1/2/3/4)	Strana operace (L/R)
1	LL	LL	L	4	L
2	L	L	L	2	L
3	L	L	L	2	R
4	RR	RR	R	4	R
5	RR	R	R	3	R
6	RR	RR	R	4	R
7	L	B	L	1	L
8	LL	LL	L	4	L
9	R	R	R	2	R
10	L	N	L	1	L
11	L	N	L	1	L
12	L	L	L	2	L
13	R	BB	R	1	R
14	RR	R	R	3	R
15	LL	LL	L	4	L
16	L	BB	L	1	L
17	R	BB	R	1	R
18	R	B	R	1	R
19	R	R	R	2	R
20	L	B	L	1	L
21	LL	LL	L	4	L
22	LL	B	L	2	L
23	LL	LL	L	4	L
24	RR	RR	R	4	R
25	N	B	N	0	L
26	L	N	L	1	L
27	RR	RR	R	4	R
28	LL	B	L	2	L
29	R	R	R	2	R
30	LL	LL	L	4	L
31	LL	LL	L	4	L
32	LL	LL	L	4	L
33	L	L	L	2	L
34	P	BB	R	1	L
35	LL	LL	L	4	L
36	LL	LL	L	4	L
37	LL	LL	L	4	L
38	LL	L	L	3	L

Zeleně: Případy, kde se shoduje strana léze dle pozorovatele a strana operace. Červeně: Případy, kde se neshoduje strana léze dle pozorovatele a strana operace.

Tab. 8. Lateralizace léze dle subjektivního vizuálního hodnocení pozorovatelem. Seřazeno do skupin dle Jistoty – Certainty vzestupně. Jednotlivé skupiny barevně odlišeny.

Číslo pacienta	Asymmetry (LL/L/RR/R/N)	Deviation (LL/L/ RR/R/ BB/B/N)	Total site (L/R/B/N)	Certainty (0/1/2/3/4)	Strana operace (L/R)
25	N	B	N	0	L
7	L	B	L	1	L
10	L	N	L	1	L
11	L	N	L	1	L
13	R	BB	R	1	R
16	L	BB	L	1	L
17	R	BB	R	1	R
18	R	B	R	1	R
20	L	B	L	1	L
26	L	N	L	1	L
34	P	BB	R	1	L
2	L	L	L	2	L
3	L	L	L	2	R
9	R	R	R	2	R
12	L	L	L	2	L
19	R	R	R	2	R
22	LL	B	L	2	L
28	LL	B	L	2	L
29	R	R	R	2	R
33	L	L	L	2	L
5	RR	R	R	3	R
14	RR	R	R	3	R
38	LL	L	L	3	L
1	LL	LL	L	4	L
4	RR	RR	R	4	R
6	RR	RR	R	4	R
8	LL	LL	L	4	L
15	LL	LL	L	4	L
21	LL	LL	L	4	L
23	LL	LL	L	4	L
24	RR	RR	R	4	R
27	RR	RR	R	4	R
30	LL	LL	L	4	L
31	LL	LL	L	4	L
32	LL	LL	L	4	L
35	LL	LL	L	4	L
36	LL	LL	L	4	L
37	LL	LL	L	4	L

Červeně Případy, kde se neshoduje strana léze dle pozorovatele a strana operace.

Analyza s pomocí dat vytvořených programem BRASS laterizovala lézi správně u všech 38 pacientů (100 %).

Tab 9. Výtah z automatické analýzy zaměřený na oblast temporálního laloku. Porovnání předpokládané strany léze určené s pomocí dat programu BRASS a strany operace.

Číslo pac.	Assymetry LEFT					Z (assymetry) LEFT					Strana léze dle analýzy BRASS (L/R)	Strana operace (L/R)
	g. temporalis			uncus	hippoc	g. temporalis			uncus	hippoc		
	inf.	med.	sup.			inf.	med.	sup.				
1	-18.0	-13.0	-16.6	-25.8	-15.0	-4.48	-4.38	-6.16	-2.76	-4.78	L	L
2	-12.3	2.3	-1.1	-10.0	-5.0	-3.15	0.76	0.46	-1.01	-1.36	L	L
3	-2.4	-3.4	3.7	12.1	6.5	-0.89	-1.13	2.48	1.41	2.56	R	R
4	6.7	7.9	8.7	10.5	8.8	1.21	2.67	4.61	1.24	3.34	R	R
5	8.4	4.2	9.7	11.9	7.6	1.60	1.42	5.07	1.39	2.95	R	R
6	23.2	18.6	15.1	8.9	4.6	5.01	6.26	7.36	1.06	1.92	R	R
7	-0.6	-6.9	-9.2	-24.8	-13.5	-0.46	-2.32	-3.01	-2.64	-4.27	L	L
8	-13.0	-11.4	-15.4	-17.5	-9.8	-3.33	-3.82	-5.64	-1.84	-3.00	L	L
9	2.1	4.8	2.7	12.8	12.5	0.14	1.63	2.09	1.49	4.60	R	R
10	-1.8	-1.9	-3.1	-3.1	-6.0	-0.75	-0.64	-0.39	-0.25	-1.71	L	L
11	-2.7	3.4	-1.6	-11.3	-9.9	-0.95	1.15	0.24	-1.15	-3.05	L	L
12	-10.2	-3.9	-9.2	-13.9	-7.5	-2.68	-1.30	-2.99	-1.45	-2.22	L	L
13	15.3	8.8	9.1	21.9	8.2	3.20	2.96	4.78	2.49	3.15	R	R
14	9.5	3.3	-2.5	2.0	2.0	1.87	1.10	-0.14	0.30	1.01	R	R
15	-19.8	-11.3	-16.5	-26.3	-16.5	-4.88	-3.80	-6.10	-2.80	-5.30	L	L
16	-0.9	-2.5	-12.6	-31.3	-14.6	-0.53	-0.83	-4.46	-3.36	-4.66	L	L
17	8.0	7.5	-1.0	4.6	4.6	1.51	2.53	0.49	0.59	1.89	R	R
18	4.3	5.8	9.1	11.2	4.3	0.67	1.96	4.78	1.32	1.82	R	R
19	12.3	12.1	-1.1	3.4	-1.2	2.51	4.06	0.47	0.46	-0.08	R	R
20	-7.3	-1.7	-2.1	-9.3	-5.1	-2.01	-0.58	0.03	-0.94	-1.39	L	L
21	-14.6	-6.2	-7.5	-24.3	-12.8	-3.69	-2.09	-2.26	-2.59	-4.03	L	L
22	-8.4	-9.8	-18.1	-28.0	-17.1	-2.25	-3.30	-6.78	-2.99	-5.49	L	L
23	-13.0	-7.6	-21.6	-25.0	-20.8	-3.31	-2.56	-8.26	-2.66	-6.78	L	L
24	22.8	18.6	12.7	19.9	9.6	4.92	6.26	6.33	2.28	3.61	R	R
25	6.8	2.4	-2.9	-1.4	-6.1	1.24	0.81	-0.33	-0.06	-1.76	L	L
26	-4.8	-1.1	-6.0	-2.5	-9.5	-1.43	-0.38	-1.63	-0.19	-2.91	L	L
27	21.8	17.2	24.5	14.2	8.6	4.70	5.78	11.36	1.65	3.26	R	R
28	-22.1	-7.4	-8.2	-40.2	-18.2	-5.42	-2.49	-2.57	-4.34	-5.87	L	L
29	9.2	11.2	10.6	34.7	13.6	1.80	3.75	5.41	3.90	4.99	R	R
30	-16.2	-7.1	-15.0	-22.4	-22.5	-4.06	-2.40	-5.46	-2.38	-7.36	L	L
31	-21.2	-9.9	-17.7	-26.4	-15.8	-5.22	-3.32	-6.60	-2.82	-5.05	L	L
32	-12.3	-11.0	-17.5	-16.6	-12.1	-3.17	-3.71	-6.53	-1.74	-3.80	L	L
33	-0.2	-5.2	-12.4	-16.0	-13.6	-0.37	-1.75	-4.35	-1.68	-4.32	L	L
34	-2.3	7.1	2.5	-13.6	-15.1	-0.85	2.37	1.98	-1.41	-4.83	L	L
35	-14.3	-22.1	-29.0	-34.5	-22.9	-3.63	-7.43	-11.40	-3.71	-7.49	L	L
36	-17.2	-11.8	-10.9	-7.9	-9.6	-4.30	-3.98	-3.72	-0.79	-2.94	L	L
37	-12.6	-10.3	-13.2	-20.7	-18.5	-3.24	-3.45	-4.71	-2.19	-5.99	L	L
38	-9.4	-8.6	-15.7	-21.5	-18.8	-2.50	-2.90	-5.74	-2.28	-6.09	L	L

Oranžově: Pacienti, u kterých se neshoduje znaménko u všech sledovaných hodnot. **Zeleně:** případy, kde se shoduje strana léze dle analýzy a strana operace. **Červeně:** Případy, kde se neshoduje strana léze dle analýzy a strana operace.

Diskuze

Vzhledem k tomu, že PET byl indikován jako jedno z předoperačních vyšetření, nabízí se myšlenka, že výsledek PET mohl ovlivnit stranu operace, tzn. že by mohla existovat příčinná vazba mezi výsledkem PET a operovanou stranou. Ve skutečnosti však všichni pacienti měli prokázané postižení dle MRI; PET tak v žádném případě neovlivnil stranu operace, ale jen podpořil ostatní nálezy. Vahou, která by měla být udělena vyšetření PET ve vyšetřovacím procesu před operací, se zabývá Uijl et. al. [13] V retrospektivní studii s celkovým počtem 469 zahrnutých pacientů, bylo identifikováno 17 % nemocných, u nichž byla operace provedena na základě nálezů vyšetření PET. Jednalo se hlavně o případy, kde MRI ukazovalo normální nález nebo kde se neshodovala strana postižení dle MRI a video-EEG.

Parametrické obrazy, které program BRASS generuje, umožňují i zcela nezkušenému operátorovi vysoce spolehlivé určení postižené strany. Kvantitativní vyjádření nálezu v oblastech zájmu definovaných pomocí programu BRASS pak ve studovaném souboru vedlo ke 100% správnosti určení strany. U použití jiných typů automatických analýz autoři Drzezga et. al. [24] deklarují dokonce vyšší senzitivitu vizuálního hodnocení zkušenými pozorovateli než analýzy three-dimensional stereotactic surface projections (SSPs) a s automatickou analýzou srovnatelnou senzitivitu hodnocení pozorovateli méně zkušenými.

Významem vyšetření PET při předoperační diagnostice se zabývala i studie Kaneko K et. al. [25] Práce srovnávala použití ¹²³I-iomazenil SPECT s IMP SPECT a FDG PET. Jejím výsledkem je tvrzení, že všechny tyto metody jsou vhodné pro detekci epileptogenní zóny, ¹²³I-iomazenil SPECT je však mírně specifitější než FDG PET u pacientů, u nichž MRI neprokazuje strukturální lézi.

Závěr

FDG PET s použitím analýzy voxel by voxel je velice úspěšné v lateralizaci epileptogenní zóny. I nezkušený pozorovatel dokáže určit stranu postižení podle vizuálního hodnocení parametrických obrazů s vysokou přesností. Automatická analýza na základě dat vytvořených programem BRASS ve sledovaném souboru pacientů dokonce určila správně stranu léze ve všech případech. Vyšetření PET má proto významné místo ve vyšetřovacím schématu u pacientů trpících farmakorezistentní temporální epilepsií uvažovaných pro neurochirurgické řešení.

Souhrn (abstrakt)

Úvod: Epilepsie je jednou u nejčastějších chorob nervové soustavy. Existuje 20 – 30 % nemocných jejichž nemoc nelze zvládnout žádnými medikamenty. Další možností léčby je pak operace. Před výkonem je však nutno podstoupit mnohá vyšetření, která stanoví, zda je pacient pro operaci vhodný a pokusí se co nejpřesněji určit místo epileptogenní zóny. Tato práce se detailněji zaměřuje na diagnostiku epileptogenní zóny u pacientů trpících temporálním typem epilepsie (TLE) pomocí metody nukleární medicíny – pozitronové emisní tomografie (PET).

Cíl: Cílem této práce je na souboru pacientů zhodnotit význam vyšetření FDG PET s pomocí analýzy voxel-by-voxel při diagnostice epileptogenní zóny u pacientů s temporální epilepsií, zjistit úspěšnost vyšetření v lateralizaci epileptogenního procesu.

Metodika: Retrospektivní studie nálezů PET u 38 pacientů po operaci pro TLE. Strana operace určená na základě vizuálního hodnocení parametrických obrazů pozorovatelem a na základě automatické analýzy dat vytvořených pro oblast zájmu programem BRASS byla porovnána se skutečnou stranou operace.

Výsledky: Pozorovatel určil správně stranu léze v 35 případech (92,1 %). Analýza s pomocí dat vytvořených programem BRASS laterizovala lézi správně u všech 38 pacientů (100 %).

Závěr: Vyšetření FDG PET s použitím analýzy voxel by voxel je velice úspěšné v lateralizaci epileptogenní zóny a je proto velmi cennou diagnostickou metodou ve předoperačním vyšetřovacím procesu u pacientů s TLE.

Summary

Background: Epilepsy is one of the most common illness of nervous system. 20-30 % of patients cannot get to the remission while treated only by antiepileptic drugs. The surgery is next step. Patients have to undergo a pre-surgical evaluation that will assess, whether they are suitable for this kind of treatment. It also describes the epileptogenic area as exactly as possible. This study focuses on the diagnostic of the epileptic area in patients with medically refractory temporal lobe epilepsy (TLE) by means of a method of nuclear medicine – positron emission tomography (PET).

Objective: The aim of this study is to assess the significance of Voxel-by-voxel FDG PET analysis in detectability of the epileptic area in patients with TLE, to find out the specificity in lateralization of epileptogenic process

Methods: Evaluation of PET examination of 38 patients. The site of the epileptic area based on visual observer analysis and on automatic analysis coming from the data created by software BRASS was compared to the real site of performed surgery.

Results: The observer set the correct site of the epileptic area in 35 cases (92,1 %). The automatic analysis coming from the data created by software BRASS lateralized the epileptic area correctly in all 38 cases (100 %).

Conclusion: Voxel-by-voxel FDG PET analysis is very successful in lateralization of epileptic area and is therefore a useful diagnostic method for pre-surgery evaluation in patients with temporal lobe epilepsy.

Literatura a další zdroje:

- [1] BĚLOHLÁVEK et.al. *Atlas pozitronové emisní tomografie*. Lacomed , 2004.
- [2] VOJTĚCH, Zdeněk, *EEG v epileptologii dospělých*; Grada Publishing, 2005
- [3] DETELS,R. et. al. *Oxford Textobook of Public Health; The Practice of Public Health*; Fourth Edition, Oxford University Press, 2002
- [4] FABER, J.*Epilepsie a epileptózy*. Maxdorf – Jessenius, 1995
- [5] *Encyklopedie Energie, energyWeb*, Simopt, c1995-2005, [online]. [cit.30. 7.2007] Dostupné z <<http://www.energyweb.cz>>
- [6] KOHOUT,Z.- NOVÁKOVÁ, D. *ČVUT, Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská*, [online].c2004. poslední revize 13. 2. 2000. [cit.30. 7.2007] Dostupné z <<http://kelvin.fjfi.cvut.cz/docs/sfbe/zareni/zareni.htm>>
- [7] THIO, L. *Pediatric Epilepsy Center*, [online]. C2006 [cit.5. 8. 2007] Dostupné z <<http://www.neuro.wustl.edu/>>
- [8] *Wikipedia, The Free Encyclopedia*, [online]. poslední revize 5. 8. 2007. [cit.7. 8. 2007] Dostupné z <<http://www.wikipedia.org>>
- [9] GRAHAM, M. *State of Science, Can New Imaging Technologies Influence Therapy*, [online]. poslední revize 15. 2. 2000. [cit.7. 8. 2007] Dostupné z <<http://www.webtie.org>>
- [10] *Epilepsy Foundation*, [online]. poslední revize 31. 7. 2007. [cit.6. 8. 2007] Dostupné z <<http://www.epilepsyfoundation.org/about/diagnosis/eeg.cfm>>
- [11] *Nemocnice Na Homolce, Neurochirurgie* [online]. poslední revize 10.8. 2007. [cit.11. 8. 2007] Dostupné z <<http://www.homolka.cz/cz/neurochirurgie/?p=2152>>
- [12] *HERMES, Hermes Medical Solution*, [online]. poslední revize 8. 8. 2007. [cit.12. 8. 2007] Dostupné z <<http://www.nuclear-diagnostics.com>>
- [13] UIJL SG et. al. *The Added Value of [18F]-Fluoro-D-deoxyglucose Positron Emission Tomography in Screening for Temporal Lobe Epilepsy Surgery*, [online] *Epilepsia*, 2007 Jul 25; [cit.6. 8. 2007] Dostupné z <<http://www.pubmed.gov>>

- [14] THEODORE WH et. al. *FDG-positron emission tomography and invasive EEG: seizure focus detection and surgical outcome*. [online] *Epilepsia*. 1997 Jan;38(1):81-6. [cit.6. 8. 2007] Dostupné z <<http://www.pubmed.gov>>
- [15] O'BRIEN TJ et. al., *The utility of a 3-dimensional, large-field-of-view, sodium iodide crystal--based PET scanner in the presurgical evaluation of partial epilepsy*. [online] *J Nucl Med*. 2001 Aug;42(8):1158-65[cit.6. 8. 2007] Dostupné z <<http://www.pubmed.gov>>
- [16] LIN TW et. al..*Predicting seizure-free status for temporal lobe epilepsy patients undergoing surgery: prognostic value of quantifying maximal metabolic asymmetry extending over a specified proportion of the temporal lobe*[online]. *J Nucl Med*. 2007 May;48(5):776-82. [cit.6. 8. 2007] Dostupné z <<http://www.pubmed.gov>>
- [17] HASHIGUCHI K et. al. *Thalamic hypometabolism on 18FDG-positron emission tomography in medial temporal lobe epilepsy*. [online] *Neurol Res*. 2007 Mar;29(2):215-22. [cit.6. 8. 2007] Dostupné z <<http://www.pubmed.gov>>
- [18] CHOI JY et. al. *Extratemporal hypometabolism on FDG PET in temporal lobe epilepsy as a predictor of seizure outcome after temporal lobectomy*. [online] *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003 Apr;30(4):581-7. [cit.6. 8. 2007] Dostupné z <<http://www.pubmed.gov>>
- [19] BENKE T et. al. *Language lateralization in temporal lobe epilepsy: a comparison between fMRI and the Wada Test*. [online] *Epilepsia*. 2006 Aug;47(8):1308-19. [cit.6. 8. 2007] Dostupné z<<http://www.pubmed.gov>>
- [20] SVELLER C et. al. *Relationship between language lateralization and handedness in left-hemispheric partial epilepsy*. [online] *Neurology*. 2006 Nov 28;67(10):1813-7. [cit.6. 8. 2007] Dostupné z <<http://www.pubmed.gov>>
- [21] KESAVADAS C et. al..*Real-time functional MR imaging (fMRI) for presurgical evaluation of paediatric epilepsy*. [online] *Pediatr Radiol*. 2007 Aug 1; [Epub ahead of print] [cit.6. 8. 2007] Dostupné z <<http://www.pubmed.gov>>
- [22] BURNEO JG et. al., *Evaluating the development of a SPECT protocol in a Canadian epilepsy unit*. [online] *Can J Neurol Sci*. 2007 May;34(2):225-9[cit.6. 8. 2007] Dostupné z <<http://www.pubmed.gov>>

- [23] FEICHTINGER M et. al., *Automatic and remote controlled ictal SPECT injection for seizure focus localization by use of a commercial contrast agent application pump*. [online] *Epilepsia*. 2007 Jul;48(7):1409-13. Epub 2007 Mar 26. [cit.6. 8. 2007] Dostupné z <<http://www.pubmed.gov>>
- [24] DRZEZGA A et. al., *¹⁸F-FDG PET Studies in Patients with Extratemporal and Temporal Epilepsy: Evaluation of an Observer-Independent Analysis*. [online] *J Nucl Med*. 1999 May;40(5):737-46 [cit.25. 8. 2007] Dostupné z <<http://www.pubmed.gov>>
- [25] KANEKO K; *Pre-surgical identification of epileptogenic areas in temporal lobe epilepsy by ¹²³I-iomazenil SPECT: a comparison with IMP SPECT and FDG PET*. [online] *Nucl Med Commun*. 2006; 27(11):893-9 (ISSN: 0143-3636) [cit.27. 8. 2007] Dostupné z <<http://www.medline.com>>
- [26] *eMedicine Medical World Library, Antiepileptic Drugs: An Overview*, [online]poslední revize 5. 4. 2007[cit.30. 7.2007] Dostupné z <<http://www.emedicine.com/neuro/topic692.htm>>