

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Studijní program: kombinovaný

Studijní obor: neurovědy



MUDr. Zdeněk Vojtěch

Alternativní způsoby chirurgické léčby meziotemporální epilepsie

Alternative methods in the surgical treatment of mesial temporal lobe epilepsy

Disertační práce

Školitel: prof. MUDr. Soňa Nevšimalová, DrSc.

Praha, 2012

Prohlášení:

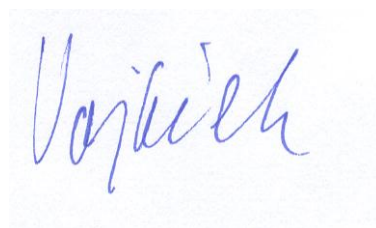
Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 09.07.2012

Zdeněk Vojtěch

Podpis



Identifikační záznam:

VOJTĚCH, Zdeněk. *Alternativní způsoby chirurgické léčby meziotemporální epilepsie. [Alternative methods in the surgical treatment of mesial temporal lobe epilepsy]*. Praha, , 2009. 56 s., 10 příl. Disertační práce (PhD.). Univerzita Karlova Praze, 1. lékařská fakulta, Neurologická klinika. Školitel prof. MUDr. Nevšímalová, Soňa, DrSc.

Abstrakt:

Cíl:

Cílem práce je zhodnotit účinnost a komplikace alternativních stereotaktických metod (radiochirurgie pomocí gama nože a radiofrekvenční amygdalohipokampektomie) v léčbě meziotemporální epilepsie s meziální temporální sklerózou.

Metody:

Obě skupiny pacientů byly vyšetřeny standardním preoperačním epileptologickým protokolem. Oba zákroky byly plánovány s ohledem na individuální anatomické poměry.

V období listopad 1995 až květen 1999 prodělalo radiochirurgickou amygdalohipokampektomií 14 pacientů. Okrajová dávka na 50% izodóze byla 18, 20 a 25 Gy.

Mezi dubnem 2004 a říjnem 2009 byla stereotaktickými termolézemi identických struktur léčena skupina 51 pacientů. Léze jsme prováděli strunovou elektrodou zavedenou z okcipitálního přístupu jednou trajektorií.

Výsledky:

V radiochirurgické skupině bylo po 39 měsících dosaženo Engelova skóre Ib u 1, IIc u 3, IIIa u 4, IVb u 5 a IVc u 1 pacienta. V podskupině 7 neoperovaných nemocných bylo ve 2 letech předcházejících poslední kontrole, která proběhla nejméně 8 let po zákroku (průměrně 116 měsíců), skóre Engelovy klasifikace Ib u 1, IIc u 3, IIIa u jednoho a IVb u 2 pacientů. Nedostatečný efekt léčby nás vedl k indikaci operace u zbývajících 7 nemocných (průměrně 63,5 měsíce po iradiaci). Průměrná doba sledování po operaci u nich byla 43,5 měsíce. 5 nemocných bylo Engel Ia, 1 Engel IIb a 1 Engel IIc.

Časně po zákroku měla frekvence záchvatů u některých pacientů tendenci se zvyšovat. Kolaterální otok jsme pozorovali u 9 nemocných. Vznikal časněji a byl častější u těch, kteří byli léčeni vyšší dávkou. Ve 3 případech měl expanzivní charakter. U 3 pacientů se objevily příznaky nitrolební hypertenze. Trvalou horní částečnou quadrantanopii jsme zjistili u 2 nemocných. Po zákroku se také objevily psychotické epizody (u 2 pacientů) a status epilepticus (také ve 2 případech). Na skupinové úrovni jsme nezjistili zhoršení paměti.

Ve skupině termolézi jsme déle než 2 roky sledovali 32 nemocných. Epileptologické výsledky byly podle Engelovy klasifikace Engel I u 25 (78%), Engel II u 5 (16%) a Engel IV u 2 (6%). Zákrok pacienti snášeli dobře. Těžkou permanentní morbiditu jsme nezaznamenali. Meningitidu jsme diagnostikovali ve 2 případech (4%). U 4 nemocných jsme zjistili hematoma, který byl ve 3 případech asymptomatický. U 1 (2 %) pacienta vyžadoval zavedení dočasné komorové drenáže.

Diskuze:

Radiochirurgická léčba okrajovou dávkou 25, 20 či 18 Gy nevedla v naší skupině pacientů ke kontrole záchvatů. Následný mikrochirurgický výkon je však mohl záchvatů zbyvit. Zejména vyšší dávky záření byly spojeny s rizikem otoku mozku, nitrolební hypertenze a přechodného zvýšení frekvence záchvatů.

Perkutánní stereotaktická radiofrekvenční amygdalohipokampektomie pomocí jedné trajektorie je naproti tomu minimálně invazivní výkon s nízkou morbiditou a dobrými epileptologickými výsledky. U dobře vybraných nemocných s meziotemporální epilepsií může být metodou volby.

Klíčová slova: temporální epilepsie, epileptochirurgie, radiochirurgie, Leksellův gama nůž, stereotaktická chirurgie

Abstract:

Purpose:

The aim of the study was to evaluate effectiveness and complications of alternative methods of stereotactic treatment (gamma knife radiosurgery and radiofrequency amygdalohippocampectomy) in mesial temporal lobe epilepsy due to mesial temporal sclerosis.

Methods:

Both patient groups underwent a standard preoperative epilepsy evaluation. Both procedures were planned according to the individual anatomy of each patient.

Between November 1995 and May 1999, 14 patients underwent Leksell Gamma Knife radiosurgical amygdalohippocampectomy with a marginal dose of 18, 20, or 25 Gy to the 50% isodose following.

Between April 2004 and October 2009 a group of 51 patients was treated using stereotactic thermo-lesion of the same mesiotemporal structures. Lesions were performed using a string electrode inserted through the occipital approach with a single trajectory.

Results:

In the radiosurgical group, one patient was classified as Engel Class Ib, three were Engel Class IIc, four were Engel Class IIIa, five were Engel Class IVb and one was Engel class IVc 39 months after treatment. One patient was classified as Engel Class Ib, three were Engel Class IIc, one was Engel Class IIIa, and two were Engel Class IVb in a subgroup of seven patients who were unoperated 2 years prior to the last visit and at least 8 years after irradiation (average 116 months). The insufficient effect of irradiation led us to perform epilepsy surgery on another seven patients an average of 63.5 months after radiosurgery. The average follow-up period was 43.5 months after the operation. Five patients are seizure-free; one is Engel Class IIb and one is Engel Class IIc. The frequency of seizures tended to rise after irradiation in some patients. Collateral edema was observed in nine patients, which started earlier and was more frequent in those irradiated with higher doses. It had a marked expansive character in three cases and clinical signs of intracranial hypertension were present in three cases. We found partial upper lateral quadrant anopia as a permanent side effect in two patients. Repeated psychotic episodes (two patients) and status epilepticus (two patients) were also seen after treatment. No significant memory changes occurred in the group as a whole.

In the thermo-lesion group, 32 patients were followed up over at least 2 years, and the clinical outcomes were evaluated by Engel's classification; 25 of them (78%) were Engel I, five (16%) were Engel II, and two (6%) were Engel IV. The procedure was well tolerated by all patients with no severe permanent morbidity; meningitis was recorded in two patients (4%), hematoma was detected in four patients, clinically insignificant in three of them, and one patient required temporary ventricular drainage (2%).

Discussion:

Radiosurgery with 25, 20, or 18-Gy marginal dose levels did not lead to seizure control in our patient series, although subsequent epilepsy surgery could stop seizures. Higher doses were associated with the risk of brain edema, intracranial hypertension, and a temporary increase in seizure frequency.

Percutaneous single trajectory stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy is a minimally invasive procedure with low morbidity and good results that can be the method of choice in selected patients with MTLE.

Key words: temporal lobe epilepsy, epilepsy surgery, radiosurgery, Leksell gamma knife, stereotactic surgery

Váženému panu doc. MUDr. Vilibaldu Vladykovi, CSc.,

za jehož žáka se považuji, s úctou

Alternativní způsoby chirurgické léčby meziotemporální epilepsie

A. Úvod

V úvodu se zabývám 2 okruhy otázek: 1. Jaký je současný stav epileptochirurgie meziotemporální epilepsie (MTLE) a proč hledat nové cesty. 2. Jaké jsou hlavní alternativy konvenční epileptochirurgie.

1. Temporální resekce

Technika temporální lobektomie byla vypracována v 50. letech 20. století prakticky současně několika průkopníky epileptochirurgie (Bailey P. a Gibbs FA., 1951; Penfield W. a Baldwin M., 1952; Falconer MA., 1955; Morris AA., 1956) a časem se rozsah resekcí zmenšoval (Niemeyer P., 1958; Weiser HG. a Yaşargil MG., 1982; Spencer DD., 1991).

Dnes je zřejmé, že pro úspěch je zásadní odstranění meziotemporálních struktur (de Almeida AN. et al., 2008). Chirurgické přístupy se liší: 1. poměrem mezi rozsahem neokortikální a meziotemporální resekce, 2. rozsahem meziotemporální resekce, 3. operačním přístupem (Binder DK. a Schramm J., 2008).

Nejčastěji prováděné výkony jsou: 1. standardní „dvoutřetinová“ (TLR) či přední „třetinová“ (AMTR) temporální resekce nebo 2. selektivní amygdalohippocampektomie (SAH) v různých modifikacích (Olivier A., 2000; Yaşargil MG., 1993).

1.1 Standardní temporální resekce

Temporální resekci lze provést v jednom kroku, kdy laterotemporální a meziotemporální struktury jsou resekovány jako jeden vzorek (Falconer MA., 1955), nebo častěji ve 3 fázích: 1. neokortikální resekce, 2. hippocampectomie, 3. amygdalektomie (Binder DK. a Schramm J., 2008).

Při temporálních resekcích je hlava v trojbodové fixaci. Při TLR (Crandall PH., 1991) se operuje v poloze na zádech s podloženým ipsilaterálním ramenem s hlavou rotovanou kontralaterálně nebo při omezené hybnosti krční v poloze na boku. Laterální povrch temporálního laloku je tak přibližně horizontální. Při AMTR svírá zygoma s horizontálou úhel 10° a hlava je v mírném záklonu vertexem k podlaze.

Provede se „otazníková“ kožní incize (Dbalý V., 2003) sahající od horního okraje *arcus zygomaticus* před tragem, směřující nad ucho, nahoru a dopředu k hranici vlasové. Kožně-svalový lalok se odklopí směrem dolů. Provede se temporální kraniotomie, jejíž horní

okraj sahá lehce nad *fissura Sylvii*. *Os sphenoidale* se na předním a dolním okraji kraniotomie odštípná nebo odfrézuje až po *proc. clinoides anterior*. Tím se zpřehlední oblast báze lební a temporálního pólu a umožní se větší retrakce dury. Při použití neuronavigace mohou být rozsah a tvar kožní incize a velikost kraniotomie menší.

Při TLR se v ose *g. temporalis medius* (MTG) odměří od temporálního pólu 4,5 cm na dominantní a 5,5 cm na nedominantní straně (Spencer DD. a Ojemann GA., 1996). Při AMTR je rozsah kortikální resekce menší, 3-3,5 cm od pólu (Spencer DD. et al., 1984), podle některých autorů ještě menší (2-2,5 cm na dominantní a 3-4 cm na nedominantní straně) (Roberti F. et al., 2007). Koaguluje se pia na *g. temporalis superior* (STG) rovnoběžně s *fissura Sylvii* („horizontální incize“). Kolmo na její zadní okraj se koaguluje pia směrem ke spodině střední jámy lební („vertikální incize“). Subpiálně se odpreparuje *g. temporalis superior*. Tak je možno chránit *a. cerebri media* (MCA) a její větve. Někteří autoři doporučují STG šetřit, kortikotomii provádějí v MTG a při subpiální preparaci zachovávají piu v *sulcus temporalis superior* (Ojemann GA. et al., 2009). Zadním okrajem resekce („vertikální incizí“) se v koronární rovině protíná bílá hmota temporálního stonku stále hlouběji směrem ke *g. fusiformis* (*g. occipitotemporalis lateralis*). V hloubce ~ 3 cm se směr resekce změní, směřuje poněkud kraniálněji a pronikne se do temporálního rohu postranní komory. První známkou toho, že se neurochirurg blíží k ventrikulárnímu povrchu, je zvýšená vaskularizace a mírně vyšší tuhost. Vlastní endym je velmi tenký, šedý a průhledný. Přerušuje se bipolární koagulací a ultrazvukovou aspirací. Neokortikální tkáňový sloupec se mobilizuje směrem k temporálnímu pólu. Tato „neokortikální“ část resekce je mediálně ohraničena *eminentia collateralis* (která ukazuje, že bazálně je uložen *sulcus collateralis*). *Hippocampus, uncus a amygdala* zůstávají zatím nedotčeny (Olivier A., 1990).

Pak se použije operační mikroskop a opatrně retraktory. Na spodině temporálního rohu je vidět *plexus chorioideus, fissura chorioidea*, hlava a přední část těla hipokampu a amygdala. Začátek *plexus chorioideus* (dolní chorioideální bod) ukazuje rovinu začátku těla hipokampu; *caput hippocampi* je uložena napřed od něj. *Fimbria hippocampi* tvoří mediální hranici hipokampu a laterální hranici *fissura chorioidea*. Všechny struktury uložené laterálně od *fissura chorioidea* lze resekovat a všechny struktury mediální je třeba ponechat.

En bloc hipokampektomie se provádí ve 4 krocích (Olivier A., 1992): 1. otevření *fissura chorioidea*, 2. přední diskonekce (uvolnění hlavy hipokampu), 3. mediální diskonekce, 4. zadní diskonekce. Laterální diskonekce již byla provedena při neokortikální resekci.

Fissura chorioidea se otevře protětím *taenia fimbriae*, tzn. vrstvy endymu připojující *plexus chorioideus* k fimbrii. Tak zůstane *plexus chorioideus* fixován k thalamu

(Nagata S., 1988). V přední části otevřené *fissura chorioidea* se objeví arachnoidea kryjící *cisterna ambiens* a pod ní *a. cerebri posterior* (PCA) a její větve a někdy *v. basalis*.

Přední diskonekce obnáší uvolnění hlavy hipokampu jeho oddělením od *recessus uncalis* vepředu a dole a od mediální stěny temporálního rohu. *Recessus uncalis* a hlava hipokampu se sledují mediálně k mediální stěně temporálního rohu napřed od spodního chorioidálního bodu. Po uvolnění přední části předního temporálního rohu se pokračuje s resekcí laterálně k *eminentia collateralis* a mediálně k *fissura chorioidea*. Zde jsou cévy, které vstupují do temporálního laloku pod hlavou hippocampu a kolmo k průběhu *cisterna ambiens* skrz *sulcus hippocampi*. Je třeba je přerušit, čímž se uvolní hlava hipokampu.

Mediální diskonekce spočívá v odloučení meziálních temporálních struktur od obsahu *cisterna cruralis et ambiens* přes již otevřenou *fissura chorioidea*. Po rozštěpení *taenia chorioidea* se objeví arachnoidea *cisternae ambientis*. Cévy přicházejí k *hippocampu* přes *sulcus hippocampi*. Je třeba je subpiálně přerušit co nejbliže k tělu hippocampu. *Sulcus hippocampi* je důležitým orientačním bodem, protože odděluje *g. dentatus* uložený nahoře od dole probíhajícího *g. parahippocampalis*, který se otáčí okolo a za *mesencephalon*. Na thalamicke straně *fissura chorioidea* se objeví prominence začátku pulvinar thalami. Subpiální resekce eliminuje riziko poranění cévních a nervových struktur v cisternách (např. *a. chorioidea anterior*- AChoA, *a. chorioidea posterior lateralis* a *v. ventricularis inferior*).

Posledním krokem v diskonekci hippocampu je zadní diskonekce, která směřuje z *fissura chorioidea* laterálně směrem ke spodině střední jámy lební či k tentoriu. Při totální hipokampectomii je bodem, který označuje konec *cauda hippocampi* místo, kde se hipokampus setkává s *calcar avis*, což je vyvýšenina na mediální stěně atriální komory. Hipokampus a *g. parahippocampalis* se odstraní *en bloc*.

Následuje amygdalektomie. Celá temporální amygdala je lokalizována v úrovni unku. Při subpiální resekci neurochirurg proniká ultrazvukovou aspirací k *uncu* z jeho laterální části. Důležitá je syntopie s cévními strukturami, které lze přehlédnout skrz arachnoideu. V blízkosti anteromediálního povrchu unku se nachází *a. carotis interna* (ICA) a proximální polovina M1 segmentu MCA. Jejich přehlednost ukazuje, že byl odstraněn anteromediální povrch uncu a nejpřednější část amygdaly. *N. oculomotorius* je v blízkosti spodní části apexu uncu. Opět, je-li vidět, byla odstraněna spodní část apexu uncu. V blízkosti posteromediálního povrchu uncu se nachází dole P2A segment PCA nahoře (obtáčí *crus cerebri*) a AChoA dole (vstupuje do temporálního rohu skrz *fissura chorioidea*). Při určení horního rozsahu resekce amygdaly je užitečná karoticko-chorioidální čára (myšlená spojnice mezi spodním chorioidálním bodem a karotickou bifurkací či proximálním úsekem M1) (Tubbs RS et al.,

2010). Při jejím překročení směrem nahoru hrozí průnik do *globus pallidus*. V této fázi se také odstraní přední část *g. parahippocampalis*.

Po odstranění temporálního laloku vč. amygdaly a hipokampu může neurochirurg v resekční dutině přehlédnout *plexus chorioideus* a arachnoideu kryjící *tractus opticus* a *mesencephalon* (*crus cerebri*, laterální mesencephalický sulcus, *tegmentum mesencephali*), mediální okraj tentoria, ICA, MCA, PCoA, *n. oculomotorius*, *v. basalis* a někdy i *n. trochlearis* a *a. cerebelli superior*. Následuje hemostáza a standardní uzávěr rány.

Temporální resekce zaručují dobrý přehled v operačním poli a větší neurochirurgickou jistotu při resekci meziotemporálních struktur, které jsou v intimním sousedství mozkového kmene. AMTR umožní ve srovnání s TLR resekovat větší rozsah hipokampu a odstraňuje menší část neokortexu. Při obou operacích se však často přerušují přední vlákna optické radiace (Compston A., 2005) nebo řečové oblasti na temporálním pólu a bázi (Schwartz T., 1998).

1.2 Selektivní amygdalohippocampectomie (SAH)

Jako SAH se označuje skupina operací, při kterých se resekují meziální temporální struktury (*amygdala*, *hippocampus*, *g. parahippocampalis*, *uncus*) s minimální až žádnou resekci temporálního neokortexu (Olivier A., 1992), který ve většině případů není epileptogenní. Nejčastěji se volí transkortikální (Niemeyer P., 1958) nebo transsylvijský (Weiser HG. a Yaşargil MG., 1982) přístup.

1.2.1 Transkortikální SAH

Transkortikální SAH lze provést několika přístupy (Wheatley BM., 2008)- trans MTG, trans-STG, trans- *sulcus temporalis superior* a trans-*g. temporalis inferior*. Nejužívanější je trans-MTG. Operuje se s použitím neuronavigace, která pomůže identifikovat zadní rozsah kortikotomie a určit nejpřímější trajektorii k temporálnímu rohu postranní komory.

Napoložování pacienta je obdobné jako při TLR. Provede se lineární nebo mírně kurvilineární incize s počátkem na kořenu *processus zygomaticus* před tragem. Protože není třeba získat natolik bazální přehled jako u TLR, může být kraniotomie menší a lze použít i „*key-hole*“ přístup nad MTG (Dbalý V., 2003).

Piální povrch MTG se koaguluje a provede se 2-3 cm dlouhá anteroposteriorně probíhající kortikotomie. Její zadní okraj určuje nejkratší úsečka spojující MTG s laterálním mesencefalickým sulkem (na spojení *tegmentum* a *tectum mesencephali*). Zadní hranici kortikotomie lze zvolit i arbitrárně (Olivier A., 1990): na dominantní straně v úrovni *sulcus*

precentralis, na straně nedominantní v úrovni před *sulcus centralis* nebo 5 cm od temporálního pólu na dominantní a 6 cm na nedominantní straně. Někdy takto naplánovanou kortikotomii kříží žila spojující sylvijský a spodní temporální žilní systém (Labbého žila), která může být překážkou při získání přehledu o meziálních temporálních strukturách a jejíž přerušení nese riziko venózního infarktu. Potom je třeba posunout kortikotomii více dopředu.

K subpiálnímu odstranění kůry a bílé hmoty MTG se používá ultrazvukový aspirátor s nastaveným nízkým sáním (Olivier A., 2000). Výhodné je odstranit jen bílou hmotu a šedou hmotu na horní a dolní ploše kortikotomie ponechat. Snižuje to krvácení, které je z obnažené *pia mater* větší. Šterbinovitou transekcí bílé hmoty se v anteroposteriorním směru s použitím neuronavigace proniká k temporálnímu rohu. Tím se zviditelní *amygdala* a vrchol temporálního rohu. Základními intraventrikulárními orientačními body jsou *plexus chorioideus* (kryjící *fissura chorioidea* na hluboké- mediální- hranici komory) a laterální ventrikulární sulkus (mezi hippocampem a *eminentia collateralis*).

Potom se použijí retraktory. Mediální se umístí laterálně od *plexus chorioideus*, což odhalí fimbrii. Mediální retrakce musí být minimální vzhledem k riziku poškození struktur, které jsou uloženy přímo pod retraktorem (mozkový kmen a vaskulárních struktury křížící bazální cisterny). Umístění retraktoru v úrovni zadního okraje amygdaly způsobí její protruzi do nitra komory. Laterální retraktor je třeba umístit povrchněji než mediální. Poté se rozšíří otevření komory dopředu k pólu temporálního rohu a dozadu na úroveň zadního okraje kortikotomie.

S resekci hipokampu se začne vstupem do *g. parahippocampalis* přes laterální ventrikulární sulkus. Skrz něj se ultrazvukovou aspirací proniká a vyprazdňuje se *g. parahippocampalis* až na piální povrch a po jeho spodině až k okraji tentoria, které je vidět přes *pia mater*. Poté se mediálně odstraní *subiculum* ze *sulcus hippocampi*, čímž se odhalí zbytek parahippocampálního gyru, který se odsaje, dopředu až k přední entorhinální oblasti a *g. ambiens*, na úroveň laterálního mesencefalického sulku. Ta se pozná podle toho, že se zde parahippocampální gyrus tím, jak obkružuje *crus cerebri*, stáčí do hloubky operačního pole. I zde může pomoci neuronavigace. Kompletnost resekce parahippocampálního gyru může být pro úspěch operace zásadní (Abosch A. et al, 2002). S resekci se pokračuje dopředu k unku. Vzadu se hipokampus přetne na úrovni přechodu těla v ocas.

Pak se hipokampus odklopí do dutiny, která vznikla resekci parahippocampálního gyru. Tím se na jeho mediální hranici (laterálně od *plexus chorioideus*) odhalí fimbrie, která se po celé své délce laterálně od *plexus chorioideus* oddělí. Fimbria je tenká a je třeba opatrnosti, aby se nepoškodily cévní struktury pod ní. Jakmile je fimbrie odstraněna, použije se

ultrazvukový aspirátor a kolmo k jejímu původnímu průběhu se proniká k *sulcus hippocampi*, k němuž je v této fázi hippocampus fixován jako k jediné struktuře. Proveďte se koagulace a disekce hipokampálních cév v *sulcus hippocampi*. Lehkým uchopením hipokampu na obou koncích jej lze (event. za pomoci ultrazvukové aspirace) oddělit. Kompletně *en bloc* to může být obtížné.

Nyní je resekován parahipokampální gyrus a tělo hipokampu a zbývá resekovat amygdalu, unkus a zbytek hlavy hipokampu. Amygdala se resekuje dopředu na úroveň horizontálního M1 segmentu MCA. Opatrnosti je třeba zejména na horní části resekce, kde může být AChOA vnořena do *sulcus rhinalis* (Marinković S., 1999). Po resekci amygdaly se postupuje z již dříve resekovaného *g. parahippocampalis* k unku, která směřuje přes hranu tentoria. Někteří autoři na této úrovni resekci končí. Poté se provede subpiální vyprázdnění apexu a předního segmentu uncu. Na závěr operace lze rozšířit resekci hipokampu a parahipokampálního gyru endopiální aspirací nazad na úroveň *colliculus superior*. Po dokončení resekce a hemostáze se uzavře dura.

1.2.2 Transsylvijská SAH

Transsylvijská SAH (Yaşargil MG, 1993) umožňuje odstranění amygdaly, selektivní dvoutřetinovou resekci hipokampu a parahipokampálního gyru, šetření temporálního neokortexu a relativně i drah bílé hmoty (Morino M. et al., 2009; Yaşargil MG. et al., 2010).

Pacient se napoložuje tak, aby *processus zygomaticus maxillae* byl nejvyšším bodem hlavy. Tehdy je *fissura Sylvii* uložena z pohledu neurochirurga vertikálně. Proveďte se kraniotomie sahající asi 1,5 cm nad *fissura Sylvii* a polokruhovitá durotomie. Dura se odklopí směrem k orbitě. *Fissura Sylvii* se otevře od karotické bifurkace k bifurkaci MCA a tak daleko dozadu, jak je to možné. Tím se odhalí ascendentní úsek M1, *limen insulae*, přední třetina insulární kůry, větve M2 vč. temporopolární a přední temporální, meziální povrch unku a temporálního pólu. Po rozpreparování Sylviovy rýhy a odtážení temporálního operkula dolů se zpřehlední dolní část insuly a *sulcus limitans inferior*, jehož přední polovina neobsahuje perforující arterie. 1,5 cm dlouhou incizí temporálního stonku v *sulcus limitans inferior* na úrovni *limen insulae* (či těsně za ním z důvodu šetření *fasciculus uncinatus*), laterálně od M1 a rovnoběžně s M1 dolů směrem k unku se zjedná temporálním stonkem a stropem přístup k temporálnímu rohu, který se nachází ~3 cm nazad od temporálního pólu. Nejkratší vzdálenost mezi *sulcus limitans inferior* a temporálním rohem je 6.5 ± 1.78 mm. Po otevření temporálního rohu jsou viditelné *hippocampus*, *plexus chorioideus* a *eminentia collateralis*. Do temporálního rohu se vyklenující část amygdaly se odstraní ultrazvukovou

aspirací laterálně od čáry spojující dolní chorioidální bod a *limen insulae*. Současně se odstraní přední část *g. parahippocampalis*. Dále se provede vyprázdnění unku, přičemž arachnoidea je ponechána intaktní. *Plexus chorioideus* se odtáhne mediálně, čímž se odhalí *fissura chorioidea*, která se otevře mezi fimbrií a *plexus chorioideus*. Pronikne se do *sulcus hippocampi*, kde se identifikují, koagulují a přetnou drobné cévy. Elevace *plexus chorioideus* k thalamu odhalí zadní část *cisterna cruralis* a *cisterna ambiens*, přičemž první viditelnou strukturou je *v. basalis*. Horní část ambientní cisterny mediálně od *fissura chorioidea* se nachází na horním povrchu parahippocampálního gyru. *G. dentatus* a *g. parahippocampalis* leží mediálně a kaudálně od *fissura chorioidea* a tvoří část laterální stěny *cisterna ambiens*. *Tractus opticus* je viditelný vepředu a *corpus geniculatum laterale* vzadu. Subpiální přístup zabezpečuje, že nebudou poškozeny větší cévy mediálně- AChOA a P2 segment PCA a četné žíly přicházejících sem od *taenia thalami*. Poté se temporální roh postranní komory otevře více a zpřehlední se *plexus chorioideus* a *fissura chorioidea* ohraničující mediální hranici hipokampální disekce. Diskonekce fimbrie se provede disekcí *taenia fimbriae* a protnutím její zadní části. *Caput hippocampi* se subpiálně vypreparuje v rozsahu od své mediální hranice až k laterálnímu ventrikulárnímu sulku. Cévy vystupující k hippocampu skrz *sulcus hippocampi* se koagulují a přerušují co nejbližší tělu hippocampu. Laterální diskonekce se provede v anteroposteriorním směru laterálně od *eminetia collateralis* směrem k *sulcus collateralis*. Konečně se hipokampus-parahippokampální gyrus oddělí na úrovni *cauda hippocampi* transverzálním řezem. Pak mohou být odděleny od arachnoidey *en bloc*. Rezidua *cauda hippocampi* a tkáň parahippokampálního gyru se odstraní ultrazvukovou aspirací na úroveň čtverohrbolí. Po hemostáze se provede standardní uzavření rány.

Ačkoli se SAH považuje ve srovnání s temporální resekci za výkon méně invazivní, mohou všechny její modifikace způsobit trauma v přístupové cestě (v temporálním laloku nebo ve frontotemporálním operkulu). Z morfologického pohledu jsou tak výhody minimalizace rozsahu resekce spíše spekulativní (Renowden SA. et al., 1995).

Trans-MTG SAH je výkon relativně technicky nenáročný. Přestože způsobí transekcí drah bílé hmoty temporálního stonku, nejsou funkční důsledky v porovnání s transsylvijskou SAH horší (Binder DK. a Schramm J., 2008).

Transsylvijská SAH je teoreticky málo invazivní výkon. Je technicky obtížnější a vyžaduje detailní anatomické znalosti a zručnost (Yasargil MG. et al., 1985). Může poškodit *fasciculus uncinatus* (což někteří autoři považují za přednost, protože ho považují za nevýznamnější cestu šíření záchvatu do frontálního laloku- Plate KH. et al., 1993), *fasciculus occipitofrontalis*, *commissura anterior* a *radiatio optica*. (Nagata S. a Sasaki T., 2005; Kier

EL. et al., 2004). I v rukách zkušeného neurochirurga může široké otevření *fissura Sylvii* vést k těžkým vazospasmům (Schaller C. a Zentner J., 1998). Iatrogenní léze v ambientní cisterně a jejím okolí mohou způsobit poranění vaskulární a nervové (Schaller C. et al., 1998).

1.2.3 Léziectomie

Popsané operace se používají u MTLE s meziální temporální sklerózou (MTS) či jinou morfologickou lézí. Pokud je epileptogenní substrát lokalizován alespoň částečně mimo meziotemporální oblasti, lze provést rozsáhlejší resekci.

Resekce šetřící meziotemporální struktury je na místě u lézionální epilepsie s lokalizací léze mimo tyto oblasti. Např. v temporopolárních oblastech lze provést temporopolární resekci s šetřením morfologicky normálního hipokampu (Elsharkawy AE. et al., 2011). Resekci mimo meziotemporální struktury lze (obvykle po invazivní monitoraci) zvážit u PET pozitivní/MR negativní TLE. Je otázkou, zda lze extrameziotemporální resekce použít u pacientů s kryptogenní TLE, zejména s neporušenými paměťnými funkcemi (Mintzer S. a Sperling MR., 2008).

Pacienti s duální patologií (tedy s MTS a jinou epileptogenní lézí) z resekce epileptogenní léze s ponecháním meziotemporálních struktur neprofitují a na místě je odstranění obojí patologie (Li LM. et al., 1999). U pacientů s tumory (bez sdružené MTS) rozhoduje o epileptologickém výsledku zejména makroskopicky radikální resekce tumoru, i když určité přídatné zlepšení může přinést i odstranění přilehlé epileptogenní tkáně (Englot DJ. et al., 2012).

1.3 Výsledky epileptochirurgie TLE

1.3.1 Epileptologické výsledky

Na většině pracovišť zbaví operace záchvatů 60-80 % pacientů (Tellez-Zenteno JF. et al., 2005; Cohen-Gadol AA. et al., 2006; McIntosh AM. et al., 2001). U ~20-30 % nemocných záchvaty po resekci přetrvávají (Jeha LE. et al., 2006). U velké části z nich se frekvence záchvatů alespoň sníží; u ~8-12 % nemocných se stav nezlepší. Dlouhodobější prognózu určuje zejména časný bezzáchvatový průběh. Podle většiny prací jsou výsledky epileptochirurgické léčby stabilní (např. 81 % nemocných bez záchvatu po 6 měsících a 72 % 10 let po operaci) (Cohen-Gadol AA. et al., 2006). Podle jiných autorů stupeň kontroly záchvatů časem klesá (např. 55 % po 2 letech, 47 % po 5 letech, 41 % po 10 letech). Pacienti s pozdní rekurencí záchvatů, zejména pokud je přítomen vyvolávající faktor, mají reálnou

naději na to, že záchvaty později vymizí (McIntosh AM. et al., 2004). Až 20 % nemocných, kteří měli záchvaty v prvních 2 letech, je 10 let po operaci bez záchvatů (Asztely F. et al., 2007).

Po operaci udává 80 % pacientů lepší kvalitu života než před ní (Mohammed HS. et al., 2012). K pozitivním změnám dochází v průběhu 2 pooperačních let (Spencer SS. et al., 2007) a jsou dlouhodobé (trvající i desetiletí), zřejmější u bezzáchvatových pacientů (Lowe AJ. et al., 2004) s vyšší předoperační kvalitou života (Kanner AM. et al., 2005).

Úspěšnost epileptochirurgie TLE závisí na typu operace a výběru pacientů. Vymizení záchvatů mohou přinést resekce individuálně různého rozsahu (Jack CR. Jr. et al., 1988; Kanner AM. et al., 1995). Největší šanci mají pacienti po co nejkompletnější resekci meziotemporálních struktur (Nayel MH. et al., 1991; Wyler AR. et al., 1995), podle některých autorů obecně po rozsáhlejších resekcích (Awad IA. et al., 1991; Germano IM. et al., 1994). Rámcově to platí i přes to, že jiné práce vztah mezi rozsahem resekce a vymizením záchvatů nenacházely (Wolf RL. et al., 1993), a to jak pro hipokampus, amygdalu a neokortex (Jennum P. et al., 1993). ~20 % záchvatů totiž začíná v zadním hipokampu (Spencer DD. et al., 1984; Awad IA. et al., 1989) a reoperací s resekci reziduí inkompletně resekováných meziotemporálních struktur může být úspěšná.

AMTR a SAH mají obdobné epileptologické výsledky (Clusmann H. et al., 2004). Také výsledky transkortikální a transsylvijské SAH jsou srovnatelné (Lutz MT. Et al., 2004). Neovlivňuje je strana operace (Tanriverdi T. et al., 2010) a zřejmě nezlepšuje pooperační vyšetřování ECoG (Son EI. et al., 1994). Ale v individuálních případech je nutný rozsah resekce otázkou (Schramm J., 2008). Ti, u nichž záchvaty nevymizí, by mohli mít prospěch z větší resekce; ti, kterým operace pomohla, by mohli profitovat z menší operace. Historicky totiž ani výkony s šetřením hippocampu nevykazovaly zcela beznadějně výsledky- až polovina pacientů byla bez záchvatu (Feindel W. a Rasmussen T., 1991; Keogan M. et al., 1992).

Jakýkoli nesoulad výsledků předoperačních vyšetření a atypie případu zhoršují výsledky. Ideálním kandidátem epileptochirurgické léčby je pacient s MRI průkazem jednostranné MTS a odpovídajícím iktálním video-EEG nálezem (Elsharkawy AE. et al., 2009). Pacienti s normální MRI tvoří heterogenní skupinu a pooperační výsledky se liší v rozmezí 20-80 % bez záchvatů (Bell ML. et al., 2009; Immonen A. et al., 2010). Použije-li se histologická klasifikace, je bez záchvatů ~45% nelezionálních a ~70 % lezionálních. Obecně je pravděpodobnost vymizení záchvatů 2,7x vyšší u lezionálních případů (Tellez-

Zenteno JF. et al., 2005). U nonlezióálních epilepsií se také výsledek s časem zhoršuje více než u MTLE/MTS (Fong JS. et al., 2011).

Výjimkou z tohoto pravidla je zřejmě MRI-/PET+ TLE. Ta se od MTLE/MTS liší 1. větším rozsahem hypometabolismu na PET a 2. méně charakteristickým histopatologickým nálezem, který může být negativní nebo zahrnovat MTS a FCD (Kuba R. et al., 2011), hlavně na pólu temporálního laloku (Chabardes S. et al., 2005). Epileptochirurgické výsledky jsou srovnatelné s MTLE/MTS (Carne RP. et al., 2004).

Některé práce prokazují, že negativními prediktivními faktory pro epileptologický úspěch operace jsou časté sekundárně generalizované záchvaty (Janszky J. et al., 2005), anamnéza encefalidity (Salanova V. et al., 2005) nebo traumatu (Tezer FI. et al., 2008). Jiné uvádějí dlouhé trvání epilepsie (Jeong SW. et al., 2005), což další zpochybňují (Wieser HG. et al., 2003). Někteří autoři žádné negativní prediktivní faktory nenacházejí (Hardy SG. et al., 2003; Tonini C. et al., 2004) a prokazují, že frekvence záchvatů, trvání epilepsie, pohlaví, věk začátku, lateralita epileptogenní zóny nejsou odpovědné za neúspěchy (Kilpatrick C. et al., 1999; Ramos E. et al., 2009).

Existují 3 možné příčiny epileptologického neúspěchu (Vale FL. Et al., 2012): 1. neúplná resekce epileptogenní zóny (EZ), 2. nesprávná lokalizace EZ, 3. vytvoření nové nebo demaskování do té doby okultní EZ. Záchvaty tedy mohou začínat v 1. inkompletně resekovaných meziotemporálních strukturách (Salanova V. et al., 2005, Ramos E. et al., 2009), 2. okolní neokortikální tkáni (Salanova V. et al., 1996; Janszky J. et al., 2005), 3. kontralaterálních temporálních oblastech nebo extratemporálně v ložisku, které bylo předoperačně přehlédnuto nebo se pooperačně vyvinulo (Schwartz TH. a Spencer DD., 2001; Siegel AM. et al., 2004). Naděje na úspěch reoperace je větší u pacientů s častými záchvaty (≥ 4 za měsíc) a s časnou recidivou (do roka po operaci). Naopak nemocní s pozdní rekurencí řídkých záchvatů mají reálnou šanci na jejich vymizení po úpravě medikace (Jehi LE. et al., 2010) nebo i bez ní (tzv. *running down* fenomén- Ficker DM. et al., 1999). Reoperací lze dosáhnout vymizení záchvatů asi u poloviny případů, zejména u těch, u kterých jsou přítomna rezidua meziotemporálních struktur, při první operaci byla provedena malá neokortikální resekce a jestliže nedošlo k vytvoření kontralaterálního epileptiformního ložiska (Schulz R. et al., 2011; Zachenhofer I. et al., 2011).

Ideálem epileptochirurgie je vyléčit, tzn. zbavit záchvatů a vysadit medikamentózní léčbu. To, zda vysazení medikace provedeme, závisí kromě medicínských faktorů i na faktorech sociálních (Télléz-Zenteno JF. et al., 2012). Proti hovoří např. přání nemocného řídit motorové vozidlo, perzistence aur, přetrvávající epileptiformní nález na EEG, jakékoli

záchvaty po ukončení hospitalizace, prechirurgický nález difúzní nebo multifokální EEG abnormality. Důvodem pro je zejména přání pacienta a zvážení medicínských rizikových faktorů.

Vysazení medikace se podle některých prací zkouší jen u <50 % dospělých nemocných. Z nich při sledování 1-5 let recidivovalo 16-36 %, asi stejně často při vysazování či po úplném vysazení léčby (Schmidt D. et al., 2004). Velká většina z nich (~ 90 %) zůstává po znovunasazení antiepileptik (AED) bez záchvatu. Jiné studie uvádějí vyšší procento pokusů o vysazení, ale také < 50% úspěšnost (Lee S-Y. et al., 2008; Rathore C. et al., 2001). Úspěch je pravděpodobnější u mladších pacientů, u kterých epilepsie trvala kratší dobu. Naopak opatrnosti je třeba u těch, u kterých nebyla na MRI průkazná MTS a tehdy, jestliže je na pooperačním opakovaném EEG (vč. spánkového záznamu) epileptiformní nález. Naopak předoperačně patrná MTS a unilaterální epileptiformní nález jsou pozitivními prognostickými faktory (Radhakrishnan K. et al., 1997; McIntosh AM. et al., 2004).

1.3.2 Chirurgické komplikace

Výskyt chirurgických komplikací je v epileptochirurgii MTLE relativně nízký (Behrens E. et al., 1997, Heller AC. et al., 2009). Méně závažné komplikace se udávají v rozmezí 3,6-15,2 %, permanentní morbidita 1-2 % a mortalita výrazně < 1 % (0,24%-Chapell R. et al., 2003).

Typickými časnými přechodnými komplikacemi jsou dysfázie nebo hemiparéza jako důsledek otoku mozku nebo kontuze, infarktů v povodí malých cév nebo hemorrhagie (Tanriverdi T. et al., 2009). Infekce (meningitida v 1,4 % a infekce kožního laloku v 3,5 %) nebo trombózy se objevují ve 2-4 % a výjimečně zanechávají trvalé následky. Perzistující hemiparéza (většinou v důsledku infarktu *capsula interna* při ischemii v povodí AChoA) se popisuje v 0,84% (Wieser HG., 2006). Častější pooperační morbidita (~ 10 %) je ve vyšším věku a při interní polymorbiditě (Schulz R. et al., 2011; McClelland S. 3rd et al., 2011).

Pro srovnání: medikamentózní léčba přináší u této skupiny pacientů 5% šanci na vymizení záchvatů a 0,5-1 % roční úmrtnost (Wiebe S. et al., 2001).

1.3.3 Neurooftalmologické komplikace

Temporální resekce mohou poškodit optický trakt v temporálním laloku (Meyerovu kličku) (Marino R. Jr. a Rasmussen T., 1968). To má za následek defekty zorného pole. Nejčastěji jde o parciální výpadky (*“pie in the sky”*), největší v sektoru v blízkosti vertikálního meridiánu. Inferolaterální hranice je horizontální a obvykle se svažuje směrem k vertikálnímu

meridiánu, více na oku ipsilaterálnímu resekci (van Buren J. a Baldwin M., 1958). To je důsledkem toho, že v přední porci Meyerovy kličky, která je zejména náchylná k chirurgickému traumatu, probíhají vlákna pro mediální horní kvadrant, zatímco v zadní části pro jeho části laterální (Hughes TS. et al., 1999). Někteří autoři prokazují stranovou asymetrii Meyerovy kličky s tím, že defekty zorného pole jsou 3,5x častější po levostranných operacích (Jeelani NU. et al., 2010), jiní takový vztah nepopisují (Barton JJ. et al., 2005). Kompletní homonymní hemianopie je vzácná (Hervás-Navidad R. et al., 2002).

Výskyt poruch zorného pole závisí na typu operace a metodě hodnocení (Katz A. et al., 1989). Při instrumentálním vyšetření se uvádí prevalence v rozmezí 52-95 % (Tecomá ES. et al., 1993, Hughes TS. et al., 1997). Čím větší je rozsah neokortikální resekce, tím větší je defekt na kontralaterálním oku (Hughes TS. et al., 1999). U AMTR jsou výpadky větší po resekci zahrnující STG (Nilsson D. et al., 2004). Při srovnání AMTR a transkortikální SAH se zjišťují obdobné typy defektů, ale jejich rozsah je u SAH menší (Egan RA. et al., 2000), a to hlavně v blízkosti horizontálního meridiánu (Mengesha T. et al., 2009).

Rozsah výpadku odráží individuální anatomii Meyerovy kličky a stejné rozsahy resekci mohou zapříčinit různé defekty (Taoka T. et al., 2008). Někteří autoři provádějí pro predikci poruchy perimetru difúzní tensorovou traktografii (Yogarajah M. et al., 2009), ale i tehdy a dokonce i při subtemporálním operačním přístupu k SAH se udává asi $\frac{1}{4}$ inkompletních quadrantanopií (Thudium MO. et al., 2010).

Ačkoli je defekt objektivizovatelný formálním vyšetřením perimetru, uvádí se, že většina nemocných si ho neuvědomuje a je zřídka funkčně významný (Newman SA., 1995), ale např. ve Velké Británii ve 25 % dosahuje takového stupně, že je na překážku řízení motorového vozidla.

1.3.4 Kognitivní nežádoucí účinky

Po temporálních resekcích se často zhorší nebo nově objeví neuropsychologické defekty (Milner B., 1972; Jones-Gotman M. et al., 1997). Obavy jsou hlavně z poškození verbální paměti (Lee TMC. et al., 2002) po levostranných a (méně konzistentně) vizuální paměti (Vaz SA., 2004) po pravostranných operacích. Naopak se u menší části nemocných může objevit zlepšení exekutivních funkcí a paměti (Kim CH. et al., 2007; Baxendale S., et al., 2008).

Resekce je u MTLE cílena na oblasti, které jsou pro kognici (zejm. paměť) zásadní (Shapiro M., 2001; Nadel L. a Hardt O., 2011). Kognitivní změny mohou být způsobeny i operačním traumatem a v časných měsících po operaci mají tendenci k lepšímu. Roli mohou

hrát i poruchy nálady (Dulay MF. et al., 2006) (viz níže) a přetrvávající záchvaty, hlavně *status epilepticus* (Dietl T. et al., 2004). Naopak u nemocných, u kterých bylo možno snížit nebo dokonce vysadit léčbu, mají kognitivní funkce tendenci k lepšímu.

Někteří autoři uvádějí, že na skupinové úrovni se kognitivní výkonnost v rozmezí 2 – 10 let po operaci nehorší (Engman E. et al., 2004; Alpherts WC. et al., 2006). Jiní popisují progredující defekt (Bell BD. et al., 2007). Na individuální úrovni jsou výsledky různorodé, se zlepšením i zhoršením pamětních a intelektových funkcí. Navíc subjektivně udávané potíže a objektivně zjistitelné výsledky spolu korelují jen velmi slabě (Sawrie SM. et al., 1999; Baxendale S. et al., 2005).

Podle některých prací může SAH zapříčinit obdobné kognitivní zhoršení jako AMTR, ale menšího stupně (Clusmann H. et al., 2002; Tanriverdi T. a Olivier A. 2007), jiní rozdíl mezi oběma metodami nenacházejí (Jones-Gotman M. et al., 1997). Také práce srovnávající transsylvijský a transkortikální přístup k SAH popisují obdobné výsledky (Lutz MT. et al. 2004).

1.3.3.1 Intelligence

Celkové intelektové funkce zůstávají podle většiny prací po temporálních resekcích stabilní (Rausch R. et al., 2003; Tellez-Zenteno JF. et al., 2005). Někteří autoři udávají signifikantní zlepšení IQ (Mayanagi Y. et al., 2001; Martín P. et al., 2002), hlavně v závislosti na vymizení záchvatů (Wachi M. et al., 2001). To se objevuje zejm. u osob s vyšší předoperační inteligencí a nižším věkem v době operace, a to mezi 2-6 lety po operaci (Alpherts WC. et al., 2004). Pooperační zvýšení IQ může však být jen důsledek test-retest efektu, ačkoli se ho řada prací snaží eliminovat (Leijten FS. et al. 2005; Engman E. et al., 2006). Jen menšina autorů uvádí možnost zhoršování VIQ po levostranných resekcích (Goldstein LH. a Polkey CE., 1993). Intelligenční kvocienty však mohou maskovat změny jednotlivých domén, např. verbálního porozumění nebo percepční organizace (Kim H. et al., 2003).

1.3.3.2 Paměť

Pooperační změny paměti závisejí hlavně na straně operace (Sagher O. et al., 2012), funkčnosti (funkční adekvátnosti) struktur, které mají být resekovány, a funkční rezervě zachovaných ostatních struktur (Chelune GJ., 1995). Riziko zhoršením signalizují (nepřímé) známky svědčící pro ipsilaterální funkční integritu hippocampu nebo jeho kontralaterální

insuficienci (Baxendale SA., 2008). Svou roli hraje také typ operace, věk, IQ a např. i pohlaví.

Průměrně se verbální paměť zhorší u 44 % pacientů operovaných vlevo a u 20 % vpravo. Zlepšení verbální paměti je méně časté; u 7 % pacientů operovaných vlevo a 14 % vpravo. Riziko zhoršení vizuální paměti je obdobné pro levo- i pravostranné operace, 23 % vpravo, 21 % vlevo. Ke zlepšení vizuální paměti dojde u 15 % operovaných vlevo a 10 % vpravo (Sherman EM. et al., 2011).

Některé práce (Alpherts WC. et al., 2006) prokazují, že po levostranných resekcích dochází k pokračujícímu horšení akvizice a konsolidace verbální paměti po dobu 2 let. Po pravostranných resekcích se paměť může bezprostředně zlepšit, při dlouhodobém sledování ale toto zlepšení vymizí. Podle některých autorů k dalšímu horšení verbální paměti po 2 letech po operaci již nedochází. Podle jiných (Rausch R. et al., 2003) operace akceleruje zhoršování verbální paměti způsobené stárnutím. Ačkoli se verbální paměť objektivně horší relativně často, jen málo pacientů to registruje a asi polovina z objektivně zhoršených udává její zlepšení (Martin R. et al., 2006). Také se paměťní defekt jen v menšině případů funkčně (např. v oblasti zaměstnání) projevuje (Hamberger MJ. a Drake EB., 2006).

U pacientů s preoperačně vyšší pamětní výkonností (což je pravděpodobnější u těch s normálním MRI a histopatologickým nálezem) dochází k většímu pooperačnímu úbytku paměti (Helmstaedter C. et al., 2011). Pacienti s výraznou MTS, a tedy většinou s již poškozenou pamětí, nemají operací moc co ztratit (Baxendale S. et al., 2006), i když ani to neplatí bez výjimek (Martin RC. et al., 2002).

Některé práce prokazují, že SAH může vést k menším pamětním změnám než AMTR (Dupont S. et al., 2001; Helmstaedter C. et al., 2004), jiné to nepotvrzují (Jones-Gotman M. et al., 1997). Pokusy o zmenšení rozsahu resekce hippocampu nemusí být východiskem, protože: 1. Je prokázáno, že zbytky ponechaného hippocampu se v průběhu několika pooperačních měsíců zmenšují, což nakonec stejně vede ke zhoršení paměti (Baxendale SA., et al., 2000). 2. Alespoň za část defektů paměti je odpovědné kolaterální poškození z operačního přístupu (Helmstaedter C. et al., 2008).

Vyšší věk (Wolf RL. et al., 1993) v době operace a/nebo delší trvání epilepsie (Helmstaedter C. et al., 1997) bývají spojeny s horšími pamětními výsledky. Z operace však nemocné absolutně nediskvalifikují. Věk v době operace více ovlivňuje korově reprezentované učení než konsolidaci a vybavení (Helmstaedter C. et al., 1998). K opatrnosti vede spíše obava z častějších komplikací než poněkud horší epileptologický výsledek

(McLachlan et al., 1992) a horšení paměti (Grivas A. et al., 2006). Naopak u nemocných s vyšším předoperačním IQ dochází k menšímu pooperačnímu pamětnímu úbytku (Davies KG et al., 1998).

Roli v pooperačním vývoji pamětních funkcí může hrát i pohlaví. Ženy s levostrannou MTLE mají pre- i pooperačně lepší verbální učení (Berenbaum SA. et al., 1997). Po levostranných resekcích se horší dlouhodobá verbální paměť více u mužů. Ženy s levostrannou TLE podávají preoperačně špatné výkony v nonverbální paměti, ale po operaci se postupně během 2 let zlepšují (Bjørnaes H. et al., 2005).

1.3.4 Řeč

Po levostranných temporálních resekcích se pozoruje zhoršení řečových funkcí (Seidenberg M. et al., 1998). Jde zejména o potíže s hledáním slov a pojmenováním, které trvá týdny (Saykin AJ. et al., 1995), měsíce (Bell BD. et al., 2000) i déle (Langfitt JT. a Rausch R., 1996) po operaci. Po roce perzistují u jednoho ze čtyř pacientů operovaných na řečově dominantní straně.

Zhoršení pojmenování se objevuje u 34 % pacientů po levostranných operacích, zlepšení jen ve 4 %. Verbální fluence se zhoršuje u 10 % a zlepšuje u 27 % operovaných vlevo a zhoršuje u 21 % a zlepšuje u 16 % operovaných vpravo (Wong SW. et al., 2009).

Stejně jako u paměti určuje tyto defekty vzájemné působení léze a strany operace (Springer JA. et al., 1999), funkčního stavu a věku. Stabilní výsledky se po operaci zjišťují u pacientů s časnými rizikovými faktory (febrilní záchvaty, trauma <5 let) (Stafiniak P. et al., 1990) a začátkem epilepsie (<12 let) (Bell B. et al., 2002) a histologicky verifikovanou MTS (Davies KG. et al., 1998). V případě časného inzultu dochází k výrazné reorganizaci řečových funkcí již před operací (Carpentier A. et al., 2001; Maccotta L. et al., 2007), někdy k jejich ipsilaterálnímu interlobárnímu (Müller R-A. et al., 1998) nebo dokonce interhemisferálnímu (Liègeois F. et al., 2004) přesunu.

Pooperačním narušením řečových funkcí jsou naopak ohroženi nemocní bez časného inzultu a s pozdějším začátkem záchvatů (Hermann BP. et al., 1999). Později vzniklá léze totiž vede k přesunu řečových funkcí v rámci temporálního laloku (Devinsky O. et al., 2000), často do blízkosti léze (Duchowny M. et al., 1996) nebo do předních oblastí, které jsou obvykle při rutinních resekcích výkonech odstraněny (Schwartz TH. et al., 1998). Dále jsou rizikovi nemocní s vyšší verbální inteligencí a zachovanou funkční integritou řečových oblastí (Hajek M. et al., 1998), zejména pokud jsou operováni ve vyšším věku (Helmstaedter C. et

al., 2002), protože restituce řečových funkcí je závislá na mozkové plasticitě, která se s věkem zhoršuje (Chugani HT. et al., 1996).

1.3.5 Psychologické a psychiatrické poruchy

Uvádí se, že psychiatrickou poruchu má asi 1/2 pacientů bezprostředně před operací a až ve 3/4 ve vzdálenější anamnéze (Koch-Weser M. et al., 1988; Naylor AS. et al., 1994). Po operaci se může preexistující porucha zhoršit nebo se *de novo* objevit (Kulaksizoglu IB. et al., 2004). Pozitivní anamnéza nepředstavuje absolutní kontraindikaci resekcčního výkonu (Foong J. a Flugel D., 2007). Psychiatrické poruchy ale mohou komplikovat pooperační průběh (Taylor DC., 1987), zejména během půl roku po operaci u nemocných, u kterých přetrvávají záchvaty (Victoro VJ. et al., 1994). Naopak vymizení záchvatů se pokládá za nejsilnější prognostický faktor pozitivního psychiatrického a psychosociálního výsledku (Taylor DC., 1987).

Nejčastější jsou poruchy nálady (Blumer D. et al., 1995), hlavně deprese, která bývá přechodná, vzniká v prvních 3 měsících po operaci (Ring HA. et al., 1998), trvá obvykle 6 měsíců (Wrench JM. et al., 2011) a vyskytuje se nezávisle na straně operace. I zde je pozitivním prediktivním faktorem epileptologický úspěch operace (Reuber M. et al., 2004). Antidepresiva jsou účinná (Blumer D. et al., 1998).

Při poruchách nálady jde často o směs symptomů (Glosser G. et al., 2000), které do jasné psychiatrické diagnózy nezapadají a skládají se z rysů deprese, úzkostnosti, dráždivosti, s krátkými cykly (např. do 48 hod.), tedy splňující kritéria interiktální dysforické poruchy (alespoň 3 příznaky z depresivity, anergie, dráždivosti, bolesti, nespavosti, strachu, úzkosti a euforické nálady).

Preexistující chronické psychózy se po operaci buďto nemění (Jensen I. a Larsen JK., 1979) nebo se v dlouhodobém horizontu lepší (Walker AE. a Blumer D., 1984). Epizodická psychóza se může po úspěšné operaci zlepšit (Matsuura M., 2000). S incidencí okolo 1 % se mohou objevit i *de novo* psychózy (Callender JS. a Fenton GW., 1997). Také ty obvykle vznikají v prvních 6 měsících. Mohou se ale objevit i roky po operaci, častěji u nemocných s již preoperačně zjišťovanou poruchou osobnosti (schizotypální či kompenzovanou schizoidní) (Glosser G. et al., 2000).

Na skupinové úrovni se psychologické problémy po operaci nezhoršují (Engman E. a Malmgren K., 2012). V časném pooperačním období vznikají poruchy přizpůsobení (Wilson SJ. et al., 2005). Až 2/3 nemocných bez záchvatu mají obtíže se zvládnutím nové role- tzv. břemeno normality (Wilson SJ. et al., 2001). Dlouhodobě špatný psychosociální vývoj

predikuje předoperační psychopatie (Whitman S. et al. 1984) nebo oboustranné IED (Anhoury S. et al., 2000) a snad pravostranná MTS (Nees H. et al., 2001).

2. Alternativní způsoby léčby TLE

Důvodem k hledání alternativ chirurgické léčby TLE je tedy, že: 1. není účinná u všech pacientů a 2. je spojena s nebezpečím nežádoucích účinků.

Lze je rozdělit na: 1. méně obvyklé modifikace SAH a dyskonekční operace, 2. stimulační výkony, 3. destrukční výkony jinou metodikou a 4. nedestrukční metody léčby. Jejich shrnutí přináší **Tabulka 1**:

Tabulka 1: Dělení alternativ konvenční epileptochirurgické léčby

Neurochirurgické	Modifikace SAH	„Spodní“- subtemporální
		„Mediální“- transsylvijská transcisternální
		„Zadní“: středočárový transtentoriální a supratentoriální, posterolaterální
		„Přední“- subfrontální
	Diskonekce	Temporální lobotomie
		Mnohočetné hippocampální transekcce
Stimulační	PNS	VNS a jiné periferní nervy
	CNS	Ncl. anteriores thalami, ncl. subthalamicus, hippocampus...
Jiné ablační	Radiochirurgie	
	Stereotaktické termolýze	Radiofrekvenční Laser
		Ultrazvuk
		Kryochirurgie
Neablační	Transplantace Genová terapie	
Modulační	Lokální aplikace protizáchvatových látek Chlazení	

2.1 Méně obvyklé modifikace SAH

Standardní metody SAH využívají k přístupu k meziotemporálním oblastem cesty „laterální“ (trans-MTG a modifikace) nebo „horní“ (transsylvijskou). Jde o přístupy transkortikální a jejich výběr se obvykle zakládá více na zkušenostech neurochirurga než na jejich výhodách a nevýhodách (Cohen-Gadol AA. et al., 2003). Na malých sestavách pacientů byly vyzkoušeny i všechny další cesty: 1. „zvnitřku“- transsylvijská transcisternální, 2. „spodní“- subtemporální, 3. „zadní“- středočárová transtentoriální, supratentoriální a posterolaterální zahrnující resekci *os petrosus* i 4. „přední“- subfrontální.

3.1.1 Transsylvijská transcisternální SAH

Operuje se (Vajkoczy P. et al., 1998) přes frontotemporální kraniotomii a durotomii nad *fissura Sylvii*. Pronikne se ke karotické a chiasmatické cisterně, jejichž protětim se vypustí likvor. Temporální pól se lehce odtáhne laterálně a otevře se arachnoidea interpedunkulární cisterny. V té chvíli je vidět A1 segment ACA, ICA, *n. opticus* a *n. oculomotorius*. Preparaci ve sfenoidálním kompartmentu Sylviovy rýhy (Gibo H. et al., 1981) se obnaží M1 a proximální M2 segment MCA. Identifikuje se *n. oculomotorius* který je překryt arachnoideou, která představuje laterální duplikaturu Liliequistovy membrány. Arachnoidea se odstraní, a tím se nerv obnaží v celém svém cisternálním průběhu od začátku v interpedunkulární cisterně mezi PCA a SCA ke svému proniknutí durou do *sinus cavernosus*. Je třeba se vyhnout jeho mechanickému dráždění. Pak se otevře ambientní cisterna a objeví se proximální část P1 segmentu PCA. Pohled operačního mikroskopu se změní z anteroinferiorního na posteroinferiorní a získá se přehled o meziálních temporálních kortikálních orientačních bodech (*sulcus rhinalis*, *g. parahippocampalis*) a představa o projekci oblastí, které je třeba resekovat, na meziální povrch mozku. Arachnoidea po obvodu budoucí resekce se koaguluje a gyrus (vč. unku, perirhinální a entorhinální oblasti, amygdaly a předního hippocampu) se *en bloc* resekují na úroveň středního mesencephala. Rozsah resekce laterálně sahá k laterální stěně temporálního rohu. Mediální okraj meziálních temporálních struktur je zahrnut do resekce.

2.1.2 Subtemporální SAH

Subtemporálním přístupem (MacDonald JD. et al., 1998) lze hippocampus a amygdalu odstranit přes *g. fusiformis* nebo *g. parahippocampalis* (preferenčně). Operuje se (Park TS. et al., 1996) s hlavou rotovanou kontralaterálně a ukloněnou $\sim 30^\circ$ k podlaze. Stupeň retrakce se snižuje derivací moku lumbální drenáží, podáním manitolu a hyperventilací. Provede se kraniotomie sahající od *sutura sphenofrontalis* vepředu nad *proc. mastoideus* vzadu. *Os sphenoidale* se odštípe či odfrézuje spodině střední jámy lební. Retraktor se umístí subtemporálně pod přední unkus a odsaje se mok z ambientní cisterny. Po retrakci jsou viditelné *g. fusiformis*, *g. parahippocampalis*, *tentorium* a ambientní cisterna. V ní se identifikuje *n. oculomotorius*, který poskytuje anatomický orientační bod pro iniciální incize ve střední třetině unku (10-15 mm od bodu, ve kterém *n. oculomotorius* překračuje na své cestě k *sinus cavernosus* hranu tentoria). Unkus se vyprazdňuje ultrazvukovým odsáváním směrem kolmým na jeho spodní povrch. Tak se pronikne do temporálního rohu, ve kterém jsou vidět *amygdala* a hlava hipokampu. Vstup do temporálního rohu se rozšíří incizí parahipokampálního gyru 3-4 cm od unku. Lehkou elevací těla hipokampu a *plexus chorioideus* se odhalí *fissura chorioidea* a *taenie chorioidea*. Ultrazvukovou aspirací se oddělí hlava hipokampu od amygdaly. Poté se subpiálně vyprázdní parahipokampální gyros. Tím se vytvoří prostor, kam se v pozdější fázi disekce může hipokampus laterálně odklopit. Přední 2 cm těla se transversálně oddělí a takto zkrácený hipokampus se odloučí od arachnoidey pokrývající ambientní cisternu. Hipokampální arterie vycházející z AChoA a PCA se těsně u hipokampu koagulují a přerušují. To umožní *en bloc* resekci. Poté se odsaje hlava hipokampu a amygdala. Resekce sahá dopředu na úroveň horizontálního úseku M1 z MCA.

Stupeň retrakce může snížit retrolabyrinthový presigmoidní transpetrosní přístup (Hori T. et al., 1999). Operuje se z incize tvaru obráceného písmene U okolo ucha. Její zadní část sahá k vlasové hranici za *processus mastoideus*. Tak se odhalí *sinus transversus* a *sigmoides*. Provede se kosmetická mastoidektomie, při které se z *proc. mastoideus* odstraní povrchní kortikalis. Takovou kraniotomií se získá více prostoru než při konvenční subtemporální SAH. Subtemporální dura se inciduje laterálně až k *sinus petrosus superior*. Retrolabyrinthový návt nepoškozuje důležité struktury vč. *sinus petrosus superior*, labyrint a přemostující žíly. Baze temporálního laloku se mírně elevuje a arachnoidea kryjící *cisterna ambiens* se protne a vypustí se dostatek moku. Poté se mikroskop přesměruje dopředu, takže hledí na *g. fusiformis*, který leží laterálně od okraje tentoria. Trakci na Labbého žílu a *v. temporalis inferior* se zabrání incizí dury kryjící zadní temporální lalok. Temporální lalok a lalok dury lze pak elevovat retraktorem a temporální roh identifikovat ultrazvukem. Provede se kortikotomie šetřící event. přemostující žíly a subpiálně se resekuje *g. fusiformis*. Bílá hmota v okolí *sulcus*

collateralis se odsává směrem nahoru, až se narazí na edendym temporálního rohu, který se otevře na svém polárním konci. Identifikuje se hipokampus, který se separuje od svého okolí. Cévy vedoucí k němu skrz *sulcus hippocampi* se koagulují a přeruší a tělo se odstraní *en bloc*. Následně se odsaje unkus, hlava hipokampu, *g. parahippocampalis* a amygdala. V resekční dutině lze pozorovat bifurkaci ICA, AChoA, PCoA, *tractus opticus*, *n. oculomotorius*, PCA, *v. basalis* a povrch *mesencephala*. Pokud je třeba resekovat zadní porci hipokampu, může to neurochirurg provést z přístupu od přední strany pacientova ucha, což umožní lepší přehled o zadních částech temporálního rohu. Následuje běžné uzavření rány.

2.1.3 Supracerebelární transtentoriální SAH

Jde o technicky náročný výkon (Jittapiromsak P. et al., 2009). Operuje se (Türe U. et al., 2012) v polosedě s mírným předklonem hlavy. Vzhledem k riziku vzduchové embolie při event. poranění *sinus transversus* nebo *occipitalis* se preoperačně vyloučí pravolevý srdeční zkrat. Peroperačně se snímá transesofageální echokardiografie a průchodnost *sinus transversus* se kontroluje ultrazvukem. Lineární paramediální kožní incize probíhá středem myšlené čáry mezi *proc. mastoideus* a *protuberantia occipitalis externa* (délka je ~12 cm). Proveďte se kraniotomie sahající 1/3 nad a 2/3 pod *sinus transversus*. Dura a *sinus transversus* se odloučí od kosti. To umožní odtažení *sinus transversus* nahoru. Provádějí se 2 durotomie. První je umístěná na dolním okraji kraniotomie a slouží k vypouštění moku z *cisterna magna*. Druhá je kurvilineární, umístěná 15 mm pod *sinus transversus*, ve své střední části s ním rovnoběžná a na koncích vedená směrem nahoru. Po durotomii se objevují adheze *villi arachnoidales* mezi posterosuperiorní plochou mozečku a durou, které je třeba přerušit. Dura se uloží nad *sinus transversus*. Horní povrch mozečku se oddělí od tentoria. V supracerebelárním prostoru se identifikují žíly, které je třeba zachovat. S disekcí se pokračuje směrem dopředu k zadnímu okraji *cisterna quadrigemina* a *cisterna ambiens*. Arachnoidea se otevírá od *cisterna quadrigemina* až na laterální plochu *cisterna ambiens*. Provádí se koagulace a incize tentoria od *incisura tentorii* ke středu horní hrany pyramidy. Identifikuje se *a. cerebelli superior*, *n. trochlearis*, *glandula pinealis*, *v. magna Galeni*, *v. basalis Rosenthalii* a *colliculus inferior*. Zároveň jsou viditelné meziotemporální struktury-hipokampus a *g. fusiformis*, u pacientů s MTS i unkus a *n. oculomotorius*. *Colliculus inferior* ohraničuje zadní, *sulcus collateralis* laterální, *fissura chorioidea* mediální okraj resekce *g. parahippocampalis*. Proveďte se incize kolmá na dlouho osu *g. parahippocampalis* v úrovni *colliculus inferior* a jeho subpiální disekce vč. *subicula* a pokračuje se s ní mediálně na úroveň uncu. Hippocampální a uncální arterie se identifikují, koagulují a přeruší. Se subpiální

disekcí se pokračuje laterálně k *sulcus collateralis* a dopředu k vrcholu temporálního rohu. To umožní odstranit tělo a většinu hlavy hippocampu *en bloc*. Poté se resekuje zbytek hlavy hipokampu, unkus a amygdala. Subpiálním přístupem při resekcí unku a opatrnou ultrazvukovou aspirací se eliminuje riziko poranění *tractus opticus* a AChoA. Lze přehlédnout *cisterna cruralis* a odstup AChoA z ICA. V další fázi se používá neuroendoskop, protože přední a spodní části *g. parahippocampalis* nejsou v operačním mikroskopu dobře vidět, neboť jsou skryty za hranou pyramidy. K jejich aspiraci se používá zahnutá aspirační trubice. Po dokončení resekcí a hemostáze je přehledná ICA, AChoA, PCoA, *n. oculomotorius*, *n. trochlearis*, strop temporálního rohu, *plexus chorioideus*, *cauda nuclei caudati* a segmenty P2 a P3 z PCA.

2.1.4 Supraorbitální subfrontální SAH

Tato operace byla navržena pro resekcí těsně subpiálně lokalizovaných lézí horního meziálního kvadrantu předního temporálního laloku (Reisch R. et al., 2009). Recentně byla tato cesta popsána i pro SAH z minisupraorbitální kraniotomie (Figueiredo EG. et al., 2010).

2.2 Diskonekční výkony

Vzhledem k rizikům resekcí výkonů na meziotemporálních strukturách se hledají jejich neresekční alternativy (Cohen-Gadol AA. et al., 2003). Lákavou možností jsou diskonekční výkony, mezi něž patří mnohočetné hippocampální transekcí (MHT) a temporální diskonekce.

2.2.1 MHT

Princip MHT je obdobný jako u mnohočetných subpiálních transekcí (MST), které vycházejí z toho, že základní funkční korové jednotky jsou uspořádány vertikálně, zatímco epileptická aktivita se šíří horizontálně. Předpokládá se, že k tomu, aby záchvatová aktivita vedla ke klinickým projevům, je nutný nábor kritické masy neuronů. Vertikálními incizemi kůry je možno přerušit horizontální synaptická spojení, což zabrání propagaci záchvatu a šetří vertikální kolumny, které zabezpečují funkci (Morrell F. et al., 1989).

Většina vláken hipokampálních okruhů (perforantní dráha z entorhinální kůry do *g. dentatus* a CA3, Schafferovy kolaterály z CA3 do CA1 a dráhy z CA1 do subikula a entorhinální kůry) je organizována kolmo na dlouhou osu hipokampu (Amaral D. a Lavenex P., 1991). Epileptická aktivita se zde propaguje longitudinálně (antero-posteriorně) (Umeoka SC. et al., 2012). MHT přerušují epileptogenní hipokampální okruhy souběžné s dlouhou

osou hipokampu a na tuto osu kolmé funkčně významné okruhy a ve fimbrii probíhající vlákna šetří (Shimizu H. et al., 2006).

Při operaci se přes MTG před Labbého žilou (Sunaga S. et al., 2011) nebo transsylvijsky (Shimizu H. et al., 2006) pronikne do přední části temporálního rohu postranní komory. Skalpelem se vytvoří na dlouhou osu hipokampu kolmé, 4-5 mm od sebe vzdálené nářezy alveu. Jimi se zavede kauterizační klička a mechanicky (tedy ne kauterizací) se pod alveem provádějí transekce celou tloušťkou hipokampu. Klička může dobře pronikat šedou hmotou, ale je natolik tupá, že nemůže proříznout alveus. To představuje protekci proti poranění cév a nervů, které se nacházejí mediálně od hipokampu. Vepředu je rozsah MHT určen amygdalo-hipokampálním přechodem, vzadu se provádějí až ke kolikulům. Fimbria se ponechává intaktní. Podle EEG nálezu je možno doplnit resekci amygdaly. Po ukončení intraventrikulární fáze se doplňují MST parahipokampálního gyru, event. temporálního neokortexu. Entorhinální kůra se ponechává intaktní. Efekt se může kontrolovat ECoG a v oblastech s výskytem epileptiformní abnormality se MHT opakují nebo se provádí resekce. Operaci lze kombinovat s neokortikálními resekcemi.

Ve skupině 21 případů (12 levostranných), u kterých byly provedeny MHT bylo 17 nemocných sledováno déle než rok. 14 (82 %) bylo bez záchvatu, 2 (12 %) mělo řídké záchvaty a 1 (6%) se významně zlepšil. U 7 z 8 pacientů, kteří byli neuropsychologicky vyšetřeni, se verbální paměť nezhoršila. U 1 zhoršeného nemocného se 6 měsíců po operaci vrátila na předoperační úroveň (Shimizu H. et al., 2006). Pokud bychom přistoupili na analogii s MST (Spencer SS. et al., 2002), lze se obávat rizika pozdních relapsů (u MST jich bylo 18,6 %) (Orbach D. et al., 2001).

2.2.2 Temporální lobotomie

Operace byla navržena pro léčbu TLE se začátkem záchvatů v meziálních i laterálních temporálních strukturách, spojenou s těžkou regionální nebo hemisferální atrofií (Smith JR. et al., 2004). Tito pacienti jsou v důsledku velké postresekční dutiny ohroženi vývojem subdurálního hematomu.

Lobotomie zahrnuje horní a zadní diskonekci, z nichž každá má mediální a laterální komponentu. Při horní laterální diskonekci se subpiální aspirací odstraní kůra STG a horní temporopólní oblasti. Tato resekce usnadňuje pozdější mediální část horní diskonekce. Na řečově dominantní straně se zadní laterální diskonekce provádí 3-3,5 cm od temporálního pólu v STG a MTG a 5 cm od pólu v ITG. Na řečově nedominantní straně je to 5 cm od temporálního pólu. Tím se získá vstup do temporálního rohu. Při zadní mediální diskonekci se

lateromediálním směrem přeruší temporální stonek, hipokampus, *fimbria-fornix*, *g. parahippocampalis et fusiformis* na úrovni trigona. Poté se laterální stěna již před tím otevřeného temporálního rohu plně otevře zezadu dopředu. Laterální část temporálního laloku se retrahuje dolů, což odhalí *amygdalu*. Aspirací se odstraní její horní a zadní část a parciálně přední unkus. S touto subpiální aspirací se pokračuje dopředu a vzhůru do oblasti již dříve odstraněné přední temporální polární kůry.

Ve skupině 10 operovaných se udávají dobré výsledky (70 % Engel I, 10 % Engel II, 20 % Engel IV). 1 nemocný měl narušenou plynulost řeči a defekt verbální paměti. U části operovaných na řečově dominantní straně byly zjištěny subklinické defekty. V jiné skupině 47 pacientů byl popsán výsledek Engel I v 85 % (58 % Engel Ia) (Chabardès S. et al., 2008). Pooperačně vznikla v 1 případě lehká hemiparéza a u 1 nemocného hemianopie. Quadrantový výpadek zorného pole byl přítomen u poloviny pacientů. Verbální paměť se zhoršila u 13 % nemocných operovaných na řečově dominantní straně. MRI prokázalo ve 2 případech asymptomatickou ischemii thalamu resp. pallida. U 2 nemocných došlo k dilataci temporálního rohu.

Není-li temporální diskonekce úplná, zhoršují se epileptologické výsledky (Bailey P. a Gibbs F., 1951). Nicméně je-li resekce meziálních temporálních struktur technicky obtížná (např. nachází-li se podstatná část hipokampu infratentoriálně), lze uvažovat o jeho zadní diskonekci (Ng WH. et al., 2010).

2.3 Neurostimulace

Při neurostimulaci jsou elektrické pulzy aplikovány na nervovou tkáň nebo do její blízkosti s cílem dosáhnout symptomatického nebo kurativního efektu. Atraktivní je flexibilita stimulačních parametrů (výstupní proud, frekvence, šířka pulzu, režim střídání „on“ a „off“ fází) a reverzibilita. Většina studií používá cyklickou předprogramovanou (*open-loop*) stimulaci (Andrade DM. et al. 2006), výjimečná je kontinuální stimulace (Velasco AL. et al., 2000). Objevují se snahy o spojení stimulátoru s detektorem/prediktorem záchvatu (pracujícím na principu filtrace EEG záznamu, detekce vysokofrekvenčních oscilací a hrotů, preiktální EKG změn- Kerem DH. a Geva AB., 2005, či pokročilejších matematických modelů- Gotman J., 1999) v „*closed loop*“ či „responzivní“ stimulaci (Osorio I. et al., 2005; Sun FT. et al., 2007). Rozeznáváme stimulaci periferního (PNS) a centrálního (CNS) nervového systému.

2.3.1 Stimulace PNS

Implantace stimulátoru bloudivého nervu (VNS) (Ben-Menachem E., 2002) se u farmakorezistentní MTLE indikuje, není-li resekční léčba možná (např. u bitemporálních epilepií- Alsaadi TM. et al., 2001) nebo byla-li neúspěšná (Koutroumanidis M. et al., 2003).

Operace obnáší uložení stimulátoru do infraklavikulární podkožní kapsy, preparaci bloudivého nervu na krku, tunelizaci vodiče od stimulátoru k *n. vagus* a ovinutí stimulačních elektrod okolo nervu. Stimulační parametry lze měnit a stimulátor je možno přiložením zevního magnetu spustit. Stimuluje se obvykle vlevo, kde nerv obsahuje hlavně aferentní vlákna, a proto jsou vzácné kardiopulsační nežádoucí účinky. Ve specifických případech může být VNS implantován i vpravo (Navas M. et al., 2010).

Mechanismus účinku VNS není jasný. Uvažuje se zejména o: 1. Ovlivnění *nucleus tractus solitarii* a *locus coeruleus*, o nichž je známo, že modulují záchvaty. 2. Působení na neurotransmisi a vyvolávání dlouhodobých změny krevního průtoku a zřejmě i exprese genů v dalších oblastech důležitých pro vznik a šíření epileptického výboje (např. thalamus, mediální temporální lalok) (Krahl SE. et al., 1998).

Podíl respondérů (dojde ke snížení frekvence záchvatů o $\geq 50\%$) je 35% - 45% (DeGiorgio CM. et al., 2000) a s trváním léčby se mírně zvyšuje (Morris G. a Pallagi J., 1998). Jejich identifikace před implantací je prakticky nemožná (Janszky J. et al., 2005). VNS je méně efektivní po resekčním výkonu a u TLE ve srovnání s FLE (Burakgazi AZ. et al., 2011). Je otázka, zda by pro jejich testování byla přínosem stimulace ramus auricularis *n. vagi*, která se zatím experimentálně používá při léčbě ischemické choroby srdeční (Zamotrinsky AV. et al., 2001). Jen asi 3 % pacientů je zcela zbaveno záchvatů a téměř všichni dále užívají AED.

Vedlejší účinky jsou řídké (Privitera MD. et al., 2002). Vyskytují se zejména v „on“ fázi (kašel, chraptot a lokální parestázie) (Morris GL. a Mueller WM., 1999). Při testování během implantace se mohou objevit bradykardie nebo asystolie (Tatum WO. et al., 1999). Obvyklé jsou pozitivní psychotropní (Park MC. et al., 2007) a behaviorální (Ghacibeh GA. et al., 2006) účinky. Vzácné jsou psychiatrické poruchy (např. dysforie, záchvaty vzteku), obvykle u nemocných, kteří jimi trpěli již před implantací (Blumer D. et al., 2001).

Příslibem jsou jiné stimulační výkony na PNS. *N. trigeminus* má část spojů obdobných jako *n. vagus* (*ncl. tractus solitarii, locus coeruleus*) (Magdaleno-Madrigal VM. et al., 2002). Dráždění jeho kožních větví je neinvazivní a lze ho aplikovat oboustranně. Pilotní studie popisuje podíl respondérů 57% a průměrné snížení frekvence záchvatů o 44 % (DeGiorgio CM. et al., 2006). Na animálních modelech MTLE byly popsány příznivé efekty čichové stimulace (Ebert U. a Loscher W., 2000). Vzhledem k anatomickým spojmům čichového systému a temporálního laloku se očekává efekt zejména u MTLE (Li X. et al., 2010).

V animálních experimentech byl zkoumán i efekt stimulace *n. glossopharyngeus* a proveditelnost implantace byla ověřena ve studii na kadaverech (Tubbs RS. et al., 2002).

2.3.2 Stimulace CNS

Při mozkové stimulaci lze stimulovat intracerebrální struktury (*deep brain stimulation*-DBS) nebo mozkovou kůru. Cílem je buď potlačit vznik epileptických výbojů (stimulací EZ) (Schulze-Bonhage A., 2009) nebo zabránit jejich šíření (Kahane P. a Depaulis A., 2010). Pro léčbu MTLE je výhodná stimulace struktur Papezova okruhu a oblastí s ním spojených. Elektrody se zavádějí zvyklou stereotaktickou technikou a jsou spojeny s podkožně implantovaným generátorem pulzů (Pereira EA. et al., 2007).

Ani mechanismus účinku DBS není znám (Ellis TL. a Stevens A., 2008). Částečně může jít o důsledek mikroléze vzniklé při inzerci elektrody (Osorio I. et al., 2007), o reverzibilní funkční lézi v důsledku účinku elektrického proudu na hyperexcitabilní tkáň (Theodore WH. a Fisher RS., 2004), o zvýšení záchvatového prahu stimulací uzlové struktury (Mirski MA et al., 1997) nebo elektrickým proudem navozenou inaktivaci buněk a přerušení sítě (McIntyre CC. et al., 2004). Protože však antikonvulzivní efekt trvá i po přerušení stimulace a účinnost léčby se časem zvyšuje, uvažuje se o úloze dlouhodobé synaptické deprese (Dudek SM, Bear MF., 1993) a zvýšení exprese některých genů (např. glutamát dekarboxylázy, Ca²⁺/calmodulin-závislé protein kinázy II) (Liang F. et al., 1996).

Vzhledem ke svým spojům je *ncl. anterior thalami* lákavý cíl. Multicentrická Studie (Fisher R. et al., 2010) popisuje léčbu 110 pacientů jeho oboustrannou stimulací. Po 1 roce byl medián redukce frekvence záchvatů 41 %, ve 2 letech 56%. V časné fázi mohlo dojít ke zhoršení frekvence záchvatů. Nejčastějšími vedlejšími účinky byly deprese a zhoršení paměti, které byly lehké až středně výrazné a časem se upravily. U 9 pacientů bylo třeba provést repozici elektrody, u 10 pacientů došlo k zánětlivým komplikacím (6x v kapse, 4x v průběhu elektrody, 1x v místě návrtu). 5 z nich vyžadovalo kompletní nebo částečnou explantaci. Autoři zachytili 6 asymptomatických intrakraniálních hemorragií; žádná z nich nevyžadovala intervenci.

Také stimulace *ncl. subthalamicus* byla v malých klinických sestavách účinná (Chabardes S. et al., 2002; Handforth A. et al., 2006). Dosud publikované malé studie zabývající se stimulací hippocampu (Velasco AL. et al., 2007; Boon P. et al., 2007) prokazují relativně dosti častá zlepšení (vymizení záchvatů až v 1/3) (Boëx C. et al., 2011). Zkušenosti jiných autorů jsou méně povzbudivé (Tellez-Zenteno JF. et al., 2006). Dalšími strukturami, u kterých byla DBS použita, byly zadní hypothalamus (Franzini A. et al., 2008), *tractus*

mamillothalamicus (Khan S. et al., 2009), *caput ncl. caudati* (Chkhenkeli SA. et al., 2004). Spíše anekdotická sdělení jsou o DBS *corpus callosum* (bez efektu) a *locus coeruleus* (se zlepšením frekvence záchvatů).

2.4 Destrukce EZ nechirurgickými prostředky

Za část nežádoucích vedlejších účinků epileptochirurgie je zodpovědné kolaterální poranění v místě přístupu k cílovým strukturám. Je tedy třeba hledat cesty, jak se mu vyhnout.

2.4.1 Radiochirurgie

Radiochirurgie (RS) je definována jako trojrozměrná stereotaktická iradiace intrakraniálních cílů velkou dávkou záření s rychlým spádem v okolí (Larson DA. a Gutin PH., 1990). Přesnosti dosahuje použitím stereotaktického rámu (který definuje trojrozměrný systém) a neurozobrazovacího vyšetření (definuje cílovou strukturu). RS lze provádět fotonovým zářením (u Leksellova gama nože- LGK či lineárního urychlovače- LINAC) nebo nabitými částicemi (protony, ionty helia- nutnost synchrocyklotronu) (Romanelli P. a Ansel D., 2006).

LGK se skládá z 201 malých zdrojů ^{60}Co , které jsou umístěny uvnitř polokulového prostoru. Každý zdroj vysílá úzký kolimovaný paprsek gama záření (Leksell L., 1951). Paprsky se protínají v cílové struktuře (Walton L. et al., 1987). LINAC má pouze jeden zdroj záření, který se pohybuje po sérii oblouků a vysílá paprsek, který je po celou dobu zaměřen na cílovou strukturu. Pro léčbu nesférických objemů se kombinuje několik sférických lézí a některé zdroje se zaslepují (v LGK) nebo části oblouku vynechávají (u LINAC) (Luxton G. et al., 1993).

Antikonvulzivní efekt ionizujícího záření byl pozorován po ozáření celého mozku rentgenovým zářením (12-25 % pacientů bez záchvatu- Tracy SG., 1905), při radioterapii tumorů (Chalifoux R. a Elisevich K., 1995), při léčbě epilepsie brachyterapií (s implantací $^{90}\text{yttria}$ do amygdaly a hipokampu- zastaveno pro hemiparézy při okluzi AChOA- Talairach J. a Szikla G., 1965) nebo stereotaktickou radioterapií kobaltovým ozařovačem (36 % z 11 pacientů bez záchvatu- Barcia Salorio JL. et al., 1985). RS přinesla pozitivní výsledky u symptomatických epilepsií při léčbě vaskulárních malformací (Lindquist C. et al., 1991; Kurita H. et al., 2001) (výsledky nebyly závislé na obliteraci AVM- Steiner L. et al., 1992), tumorů (vyšší dávky byly účinnější- Schröttner O. et al., 1998) a hypothalamických hamartomů (Régis J. et al., 2006). Neúspěchy byly naopak u kavernomů (Karlsson B. et al.,

1998; Shih YH. a Pan DH., 2005). Výsledky kalosotomie pomocí LGK je obtížné posoudit (Pendl G. et al., 1999; Eder HG. et al., 2006).

Experimentální data prokazovala, že RS může mít pro- i antikonvulzivní účinek v závislosti na dávce a časovém odstupu od léčby (Sun B. et al., 1998; Jenrow KA. et al., 2001). Vyšší (nekrotické) dávky měly větší antikonvulzivní účinek. Zároveň vznikaly doklady protiepileptického efektu subnekrotických dávek (Mori Y. et al., 2000). Usuzovalo se, že vyvolávají např. neuronální plastické změny a buněčnou migraci (Régis J. et al., 2002) nebo změny koncentrací excitačních aminokyselin při zachování GABA-ergní transmise (Regis J. et al., 1996). Animální experimenty však lze vzhledem i odlišnému chování zvířecích mozků na lidskou epileptologii obtížně aplikovat (Maesawa S. et al., 2000).

U zřejmě prvního nemocného léčeného pomocí RS (LINAC) z čistě epileptologické indikace se frekvence záchvatů od 2. měsíce zmenšila a od 7. měsíce záchvaty vymizely (Heikkinen ER. et al., 1992). Další zprávy o použití stereotaktické radioterapie a LINAC byly méně příznivé. U 12 pacientů léčených stereotaktickou radioterapií (skupiny 21 Gy [7x3 Gy] a 30 Gy [15x 2 Gy]) byla průměrná redukce frekvence záchvatů 18 měsíců po léčbě 37 % (9-77 %) a žádný nebyl bez záchvatů (Grabenbauer GG. et al., 2003). Léčba pomocí LINAC (12 Gy na 85% izodóze) u 7 pacientů s TLE přinesla redukci frekvence záchvatů 50% u 2, 30% u 1, beze změny u 2 a více než 100% zhoršení u 2. Přes nízkou dávku se u 2 nemocných objevily tranzitorní a u 2 trvalé komplikace (1x afázie a lehká hemiparéza, 1x ataxie a kognitivní zhoršení) (Liang S. et al., 2010). Epileptologický neúspěch byl i další pacient léčený LINAC, jehož následná operace zbavila záchvatů (Cmelak AJ. et al., 2001). Ani počáteční pokusy o léčbu nonlezionální epilepsie pomocí LGK nebyly úspěšné (Alexander E. et al., 1993).

Přelomová je práce popisující 16-měsíční sledování prvního pacienta léčeného stereotaktickou amygdalohipokampektomií z čistě epileptologické indikace pomocí LGK, který byl od zákroku zcela bez záchvatů (Régis J et al., 1995). Od té doby byla publikována řada prací zabývajících se RS u MTLE, ve kterých se podíl bezzáchvatových pacientů pohybuje mezi 0 % a 81 %. Proberme nejdříve práce optimistické a poté pesimistické.

Stejná skupina postupně referuje o 7 pacientech sledovaných 24-61 měsíců, z nichž všichni kromě jednoho byli bez záchvatů (Régis J. et al., 1999), o 15 nemocných s dobou sledování > 1 rok jen s jedním případem, u kterého záchvaty neustaly (jako vedlejší účinek zmíněn 1 asymptomatický defekt zorného pole- Régis J. et al., 1999) a o 25 pacientech sledovaných > 2 roky (81 % bez záchvatu a 2 zlepšení- Régis J. et al., 2000). Záchvaty regredovaly postupně (aury s mediánem 10,5 měsíce [9-22], záchvaty s mediánem 10,5

měsíce [6-21], u 2 pacientů záchvaty vymizely ihned). MRI změny se objevily za medián 11 měsíců (7-22). Jako vedlejší účinek udávají 3 asymptomatické defekty zorného pole a u 3 pacientů cefaleu, ve 2 případech s nutností kortikoidní léčby. V multicentrické prospektivní studii iniciované stejnými autory se popisuje 21 pacientů léčených 24 ± 1 Gy (Régis J. et al., 2004). Výsledky byly hodnocené za ≥ 2 roky u 20 nemocných (1 pacient zemřel na infarkt myokardu). 65% (13/20) bylo bez záchvatů. U 5 nemocných byly přítomny tranzitorní vedlejší účinky (deprese, bolest hlavy, nauzea, zvracení a porucha stability). U 9 byl zjištěn defekt zorného pole. Pacienti se neuropsychologicky nezhoršili a jejich kvalita života se výrazně zlepšila. V další práci stejná skupina popisuje zkušenosti s 15 pacienty léčenými okrajovou dávkou 24 Gy (8 vlevo) a sledovanými > 5 roků (průměrně 8) (Bartolomei F. et al., 2008). 60 % (9/16) bylo Engel I (4/16 Engel Ia, 6/16 Ib). K vymizení záchvatů došlo za 12 měsíců (± 3), což odpovídalo době vzniku radiologických změn (12 měsíců ± 4) a mohlo být předcházeno zvýšením frekvence aur nebo záchvatů (6/15 pacientů). 60 % mělo cefaleu a bylo léčeno kortikoterapií. U všech bezzáchvatových pacientů se při pokusu o vysazení léčby objevil relaps (10/15 aury/CPS) a po znovunasazení medikace záchvaty vymizely. Autoři považují RS za efektivní a bezpečnou metodu, jejíž dlouhodobé výsledky jsou srovnatelné s konvenční epileptochirurgií (Bartolomei F. et al. 2008). V přehledné práci ze stejného pracoviště jsou za posledních 15 let zmiňovány zkušenosti s RS u 134 pacientů, z toho 53 s MTLE, léčených pomocí LGK pro TLE (Régis J. et al., 2008). Autoři zdůrazňují, že RS je efektivní jen u přesně diagnostikovaných pacientů, u kterých se použije adekvátní léčebný protokol. Neúspěchy a nežádoucí účinky jsou podle nich důsledkem nedodržení těchto zásad. Dlouhodobou bezpečnost a účinnost pokládají za srovnatelnou s chirurgickou resekci; výhodu spatřují v šetření verbální paměti u nemocných operovaných na dominantní straně.

Studie z jiného pracoviště, ale se stejnými spoluautory, sledovala 15 pacientů (z nichž 8 [48 %] bylo invazivně vyšetřovaných) léčených 18-24 Gy (21.1 ± 2 Gy) na 50% izodóze > 2 roky (60 ± 22.3 měsíců) (Rheims S. et al., 2008). 46,7% bylo zbaveno zatěžujících záchvatů po 19.75 ± 20.62 měsících. 10 uzavřeli jako MTLE, u 5 byla EZ rozsáhlejší. Bez zatěžujících záchvatů bylo 6 z 10 (60%) pacientů s MTLE a jen 1 z 5 (20%) s průkazem širší epileptogenní zóny. Z toho autoři vyvozují, že za epileptologické neúspěchy je odpovědná rozsáhlejší EZ. Ve skutečnosti zcela bez záchvatů byl jen 1 pacient (ostatní bezzáchvatoví byli Engel Ib). 9-18 měsíců po zákroku se u 8 nemocných zvýšila frekvence aur nebo záchvatů a u 8 pacientů se objevila bolest hlavy; 4 z nich byli léčeni kortikoidy.

Jiné pracoviště popisuje v předběžných výsledcích 85% pacientů bez záchvatů (Yang I. a Barbaro NM., 2007) a iniciuje multicentrickou prospektivní studii pacientů

randomizovaných na 20 Gy (17 pacientů) a 24 Gy (13 pacientů) (Barbaro NM. et al., 2009). Po 36 měsících bylo 67 % bez záchvatů ($10/13 = 76,9$ % léčených vysokou; $10/17 = 58,8$ % nízkou dávkou). Verbální paměť se zhoršila u 15 % (4/26) a zlepšila u 12 % (3/26) (více zlepšení bylo u pacientů, kteří byli zbaveni záchvatů (Quigg M. et al., 2011). Ačkoli léčebný protokol byl standardizovaný, byly MRI změny velmi různé, a změnami na difúzně vážených obrazech a MR spektroskopii ukazovaly na neuronální smrt a vaskulární poškození (Chang EF. et al., 2010). Vedlejší účinky (bolesti hlavy s nutností kortikoidní léčby, defekty zorného pole) byly stejné u obou skupin.

A nyní méně příznivé zprávy. Patří sem práce sledující 5 pacientů léčených okrajovou dávkou 20 Gy (Srikijvilaikul T. et al., 2004). Žádný z nich nebyl zbaven záchvatů. 2 nemocní zemřeli (1 měsíc a 1 rok po léčbě, zřejmě v důsledku záchvatů). U 3 zbylých byla provedena AMTR a všichni byli bez záchvatů. Pitva byla provedena u prvního pacienta, který zemřel 1 měsíc po léčbě. Byla nalezena MTS, ale žádné postiradiační změny. U dalších 3 nemocných byly v resekátech přítomny chronické lymfocytární a makrofágové perivaskulární infiltráty, vaskulární skleróza, edém s nekrózou, u 1/3 i mikrogliální proliferace a mikrokalciifikace (Prayson RA. a Yoder BJ., 2007). Jiná skupina inspirovaná úspěchem léčby 1 pacienta okrajovou dávkou 18 Gy (Kurita H. et al., 2001) byla neúspěšná u dalších dvou nemocných; oba jsou po operaci bez záchvatů (Kawai K. et al., 2001). Ani jeden ze 3 pacientů v další studii nebyl epileptologicky zlepšen. Byly u nich zjištěné obdobné neuropsychologické změny jako po AMTR (McDonald CR. et al., 2004). V další práci sledující 23 pacientů 8-32 měsíců bylo 43,48 % bez záchvatů, snížení frekvence záchvatů o ≥ 50 % u 91,3 % (Yang WD. et al., 2005). Jiní autoři popisují 8 pacientů léčených okrajovou dávkou 25 Gy (Hoggard C. et al., 2008). Frekvence záchvatů se snižovala během prvního roku. U 2 pacientů došlo k jejímu přechodnému zhoršení, 1 z nich prodělal epileptický status. Po 18-24 měsících záchvaty přetrvávaly. U 3 nemocných však při delším sledování vymizely. SR byla také použita k léčbě rezidua mezeitemporálních struktur po temporální resekci (Yen DJ. et al., 2009). Dosáhlo se redukce záchvatů o 28,0-66,7%. U 3 z 5 pacientů byla tato redukce >50 %, žádný však nebyl bez záchvatů. I zde se na MRI zjišťovaly postiradiační změny, které však nevyžadovaly kortikoterapii. 1 pacient byl reoperován a je po operaci bez záchvatů. U všech nemocných bylo neuropsychologické zlepšení a zlepšení kvality života.

Objevují se také zprávy o vážných pozdních následcích RS pro MTLE. Je popsána pacientka, která byla léčena okrajovou dávkou 20 Gy (Finet P. et al., 2010). Nezabavila se záchvatů a za 6 let u ní vzniknul syndrom nitrolební hypertenze v důsledku hemorhagické léze v ozářené oblasti. Ta nereagovala na kortikoidní léčbu a zapříčinila temporální konus s

nutností urgentní operace. Histologické vyšetření prokazovalo léze šedé i bílé hmoty s těžkou gliózou, hemorhagickými oblastmi, hyalinózou cév a neovaskularizací. Další těžkou pozdní komplikací představuje případ pacientky, u které 2 roky po léčbě přestaly záchvaty a medikace byla vysazena. Za 4 roky se objevila radionekróza vedoucí ke slepotě (Ganz JC. a Reda WA., 2011). Jiná práce pojednává o 7 pacientech (Usami K. et al., 2012). 2 byli léčeni okrajovou dávkou 18 Gy, zbývající dávkou 25 Gy. Léčba vysokou dávkou vedla k vymizení záchvatů u 2 a podstatnému zlepšení u 2 nemocných. 1 pacient se ztratil ze sledování, 2 nemocní byli operováni 5 a 10 let po zákroku pro symptomatickou radiační nekrózu. Ta se objevila i u dalšího pacienta, nevyžadovala operaci a přetrvávala ještě 10 let po zákroku. 1 nemocný se v důsledku záchvatu utopil 1 rok po RS. To, že SR může epilepsii i zhoršit, dokazuje práce, která popisuje 2 pacienty, u kterých radiochirurgie okrajovou dávkou 24 Gy nevedla k vymizení záchvatů (Rheims S. et al., 2001). Byla u nich provedena invazivní studie, která u obou odhalila v léčené oblasti subkontinuální spiking a asymptomatické elektrografické záchvaty. Oba nemocní jsou po AMTR bez záchvatu. Histologické vyšetření prokázalo postiradiační změny. Objevila se také zpráva o rozvoji MTS a farmakorezistentní epilepsie po ozáření AVM (Husain AM. et al., 2001).

2.4.2 Fokusaný ultrazvuk

Podobně jako u RS, tedy bez nutnosti kraniotomie, lze vytvářet léze mozku ultrazvukem (UZ). UZ je mechanická energie. Propaguje jako vibrační vlna (20 kHz- 20 MHz) rychlostí, která závisí na složení média (ve vzduchu 600 ms^{-1} , v měkkých tkáních $\sim 1,550 \text{ ms}^{-1}$, v tuku $1,480 \text{ ms}^{-1}$, v kosti $1,800\text{-}3,700 \text{ ms}^{-1}$). Oscilace jsou spojeny s tlakovou vlnou, jejíž energie je tkání absorbována za tvorby tepla. Primární efekt fokusovaného ultrazvuku (FUS) je tedy tepelný. Absorpce je zapříčiněna třením mezi strukturami o rozměrech řádu použité vlnové délky (Hunt JW., 1987). Vývoj teploty je funkcí mnoha proměnných, zejména vedení a rozptylu tepla, které závisí na složení tkáně a difúzních a perfúzních dějích, které se mohou s teplotou měnit (např. koagulací a změnou prokrvení). Proto je třeba monitorovat a kontrolovat teplotu v reálném čase. To lze provést pomocí na teplotě závislého zobrazení posunu rezonanční frekvence protonů (*proton resonance frequency shift*) (Kuroda K. et al., 1998), kde subtrakce fáze v každém voxelu od bazálního zobrazení je v určitém rozmezí teplot (sahajícím za práh koagulace) úměrná zvýšení teploty v něm.

V homogenním prostředí lze vysoké přesnosti fokusace dosáhnout snadno. V nehomogenním prostředí je fokusace vzhledem k mnohočetným odrazům obtížná. Lze to řešit

použitím mnohočetných zdrojů, jejichž amplitudu a fázi lze měnit. V oblasti zájmu jsou fáze UZ vln identické, a tedy vzniká teplo, mimo ni různé, což vede k interferenci a atenuaci tlakové vlny. Zahřátá tkáň má práh; nad ním podlehnou nekróze, pod ním se reparuje (Hynynen K. et al., 2006). To kontrastuje s RS, kde kumulativní dávka v okolní zdravé tkáni představuje limitující faktor.

FUS se používá při léčbě děložních fibroidů a karcinomu prostaty s úspěchy blízkými klasické radioterapii (Chaussy C. et al., 2005). V neurochirurgii je jeho použití limitováno obtížemi spojenými s neinvazivním fokusováním a rizikem zahřátí lebky a okolních struktur (Malcolm AL. a ter Haar GR., 1996). Ale i zde představuje MRI navigovaný FUS slibnou technologii a je testován v preklinických studiích a na malých skupinách pacientů, např. s mozkovými tumory nebo chronickou bolestí (Jolesz FA. et al., 2005; Ram Z. et al., 2006; Bystritsky A. et al., 2011).

2.4.3 Stereotaktické metody

Stereotaktická operace je minimálně invazivní výkon využívající trojrozměrného souřadnicového systému k lokalizaci a zásahu na intrakraniálních cílech (biopsii, ablaci, lézi, injekci, stimulaci, implantaci). Její nevýhodou je nutnost trepanace a riziko poškození tkání v punkčním kanálu.

Lokální destrukce tkáně lze dosáhnout např. termolézí vč. radiofrekvenční (Anzai Y. et al., 1995), laserovou ablací (Bettag M. et al., 1991) a kryoablací (Maroon JC. et al., 1992).

2.4.3.1 Stereotaktické termoléze

Stereotaktické zákroky u MTLE mají bohatou historii. Iniciálně bylo cílem zlepšení poruch chování u epileptických pacientů a zábrana šíření epileptické aktivity (Umbach W., 1971^a). Prováděla se ipsilaterální fornixotomie k zastavení šíření epileptického výboje do hypothalamu a přerušení *commissura anterior* jako prevence kontralaterálního šíření (Umbach W., 1971^b). U některých nemocných se prováděly opakované zákroky, např. v první fázi fornixotomie a v případě nedostatečného efektu další operace např. na amygdale, thalamu a Forelově poli H (Pendl G. et al., 1990). Po psychiatricky motivovaných zákrocích na amygdale se ukázalo, že příznivě ovlivnily i záchvaty (Schwab RS. et al., 1965; Bouchard G., 1971). Často se koagulovalo více cílů, někdy i oboustranně (Marossero F. et al., 1980), někdy se stejnými elektrodami vyšetřovalo i koagulovalo (Nashold BS. Jr. et al., 1973). Tehdejší výsledky lze obtížně posoudit, protože výběr pacientů a hodnocení výsledků nebyly standardizovány (Wolf P., 1991). Po lézích v amygdale a hippocampu se popisovala 50%

redukce frekvence záchvatů (Bouvier G. et al., 1980) a zlepšení téměř u $\frac{3}{4}$ nemocných (i když zcela bez záchvatů bylo jen něco málo přes 10 %) (Bouchard G., 1976; Mempel E. et al., 1980).

Koncept stereotaktické léze amygdalo-hipokampálního komplexu byl vypracován před více než půlstoletím (Talairach J et al., 1958; Talairach J et al., 1974). Původně se léze vytvářely brachyterapií (Talairach J. a Szikla G., 1965).

V Českoslovesku se se stereotaktickou léčbou epilepsie získaly velké zkušenosti. Leckdy se indikovala u pacientů nepřilíš vhodných pro resekční výkon, a proto i výsledky nebyly příliš povzbudivé (např. 24,5 % „vyléčených nebo výrazně zlepšených“) (Cigánek L. et al., 1976).

Stereotaktickou amygdalohipokampektomií okcipitálním přístupem v jedné trajektorii v dlouhé ose hipokampu s použitím strunové elektrody vypracoval doc. Vladyka (Vladyka V., 1978), který popsal skupinu 38 pacientů léčených 18-22 segmentálními koagulacemi, pomocí nichž vytvářel splývavé léze o průměru 10 mm a délky 25-30 mm. U 22 pacientů, jejichž doba sledování byla ≥ 2 roky zjistil vymizení záchvatů v 50 %, významné zlepšení u 32 % a žádný efekt u 18 %. Tyto výsledky byly srovnatelné s AMTR nebo dokonce mírně lepší- na stejném prcovišti bylo bylo tehdy po AMTR bez záchvatů 52,3 %, výrazně zlepšeno 19,1 % a nezměněno 28,6 % pacientů. Komplikacemi bylo 1 krvácení, 2 abscesy, 1 hemiparéza a 1 homonymní hemianopie. Při absenci moderních neurozobrazovacích vyšetření a limitovaných elektrofyzilogických vyšetřovacích možnostech to lze považovat za velký úspěch. Stereotaktická léčba navíc měla výhodu v tom, že při jejím neúspěchu bylo možno provést resekční výkon.

Po přechodném snížení zájmu o stereotaktickou léčbu MTLE přineslo nový impulz zavedení moderních neurozobrazovacích metod. Práce popisující zkušenosti se 6 pacienty po stereotaktické SAH udávala vymizení záchvatů nebo jejich výraznou redukci s minimální morbiditou (Kratimenos GP. et al., 1992; Kitchen ND. et al., 1993). Jiní autoři popisují výsledky u 7 nemocných léčených stereotaktickou SAH a 2 pacientů s kalozotomií (Patil AA. et al., 1995). U 6 nemocných autoři navíc provedli MST. Při mediánu sledování 19 měsíců bylo 5 (56 %) pacientů bez záchvatů, 3 (33 %) mělo více než 90% redukci a 1 (11 %) více než 50 % redukci frekvence záchvatů. U 1 nemocného po MST se objevila tranzitorní hemiparéza. V jiné práci se popisují se zkušenostmi s radiofrekvenční lézí amygdaly a předního hippocampu u 14 pacientů s jednostrannou MTLE/MTS (Blume WT. et al., 1997). Ocelové koagulační elektrody zaváděli z laterálního přístupu z návrtu nad MTG. Provedené léze byly 9x splývající a 5x diskrétní. Před, během a 48 hodin po zákroku bylo monitorováno skalpové

a invazivní EEG. Frekvence spikingu se během a po operaci nezměnila a nekorelovala s epileptologickým výsledkem (u 13 nemocných došlo po zákroku k významnému snížení frekvence záchvatů). Stejná skupina referovala o 22 stereotaktických radiofrekvenčních amygdalohippocampotomiích (s šetřením parahippocampálního gyru) u 19 pacientů (Parrent AG. a Blume WT., 1999). Autoři vytvářeli 1. diskretní (4-11, průměrně 6,4) a 2. splývající (12-54, průměrně 26) léze. V první skupině léze postihovaly 13-21 (průměrně 16,8) mm, ve druhé 15-34 (průměrně 21,5) mm hippocampu. V první skupině zaznamenali úspěch u 20 %, ve druhé 60 % (2 byli bez záchvatů). Neúspěch přičítají autoři šetření parahippocampálního gyru.

2.4.3.2 Laser

Generátor laserového záření je tvořen aktivním prostředím, rezonátorem a zdrojem energie (Pelant I., 2010). Zdroj (např. výbojka) dodává do aktivního média energii, která excituje jeho elektrony do vyšší energetické hladiny. Je-li excitována většina elektronů, vzniká tzv. inverze populace. Při opětovném přestupu elektronu na nižší energetickou hladinu dojde k vyzaření energie ve formě fotonů, které interagují s dalšími elektrony inverzní populace, čímž spouštějí tzv. stimulovanou emisi fotonů se stejnou frekvencí a fází. Díky umístění aktivní části laseru do rezonátoru (tvořeného např. zrcadly) dochází k odrazu fotonů a jeho opětovnému průchodu prostředím. To dále podporuje stimulovanou emisi, a tím dochází k exponenciálnímu zesilování toku fotonů. Výsledný světelný paprsek pak opouští tělo laseru průchodem skrze polopropustné zrcadlo.

Zlepšení techniky vláknité optiky vytvořilo z laseru neurochirurgický nástroj (Temelkuran B. et al., 2002). Laserem indukovaná tepelná léčba (*laser-induced thermal therapy*- LITT) působí na tkáň teplem vznikajícím při absorpci energie fotonů v tkáni (tzv. fototermální mechanismus). Různou kombinací expoziční doby a plošné hustoty výkonu lze docílit tkáňových efektů jako např. koagulace, karbonizace a odpaření. Tak lze destruovat normální i patologickou tkáň (např. nádory) a zároveň kauterizovat drobné cévy (Malone HR. et al, 2011; Winkler PA., 2011).

Při LITT se sonda zavádí stereotakticky s MRI navigací. Obsahuje aplikátor s vláknitou optikou (dutá vlákna) a chladičím zařízením. Prostřednictvím dutých vláken se energie koncentruje a kolimuje. Lze jimi přivádět plyn k čištění resekční dutiny a odvádění kouře (Laws ER. Jr., 2011). Při jednom zákroku je možno posunem vláknité optiky uvnitř sondy vytvořit několik překrývajících se lézí (Carpentier A. et al., 2008). LITT je kompatibilní s MRI, takže lze provést magneticko-rezonanční tepelné zobrazení (viz výše u FUS a

Leonardi MA. a Lumenta CB., 2002; Valerio JE. et al., 2009). Výhoda LITT je v přesnosti tvarování léze, šetření okolní tkáně a hemostáze (Powers SK., 1992).

LITT se používá při léčbě jaterních metastáz (Dick EA. et al., 2003) a karcinomů ledvin (Dick EA. et al., 2002). V neurochirurgii jí lze léčit tumory mozku (Stellar S. a Polanyi TG., 1992) (např. mozkové metastázy a rekurentní gliomy) (Reimer P. et al., 1998; Schwarzmaier HJ. et al., 2005). Byly publikovány zkušenosti se skupinou 18 pacientů s TLE, u kterých byla provedena SAH pomocí CO₂ laseru. U všech došlo k redukci frekvence záchvatů, ale také ke vzniku kvadrantového výpadu zorného pole a u 2 nemocných operovaných vlevo i k tranzitorní fatické poruše (Kelly PJ. et al., 1987). Nověji jsou publikovány spíše komerčně zaměřená sdělení z Texas Children's Hospital v Houstonu o použití laseru u 5 lezionálních pediatrických pacientů (r. 2001).

3.4.3.3 Kryochirurgie

Během zmrazení dochází k destrukci tkáně tvorbou ledových krystalů (vedoucí k nedostatku vody v buňkách), během rozmrazování lézí mikrocirkulace (s vaskulární stázou, která vede k ischemii) (Baust JG. a Gage AA., 2005). Čím hlubší je zmrazení a čím pomalejší rozmrazování (vede k rekrystalizaci a zvětšení osmotického poškození), tím je destruktivní efekt větší (Gage AA. et al., 1985). Následuje-li po pomalém rozmrazování další mrazení, vzniknou větší ledové krystaly (Whittaker DK., 1975). Proto se zejména v onkologické kryochirurgii užívalo rychlé mrazení (buněčná smrt vzniká při -40 a -50 °C- Neel HB. et al., 1971), pomalé rozmrazování (vaskulárně podmíněná smrt při -20°C až -30°C) a opakování cyklů mrazení-rozmrazování (Cahan WG., 1965). Rozmrazování vede k otoku; krvácení se však vyskytuje zřídka (Hoffmann NE. a Bischof JC., 2002). Při hojení se objevují infiltráty leukocytů a mezodermálních buněk, kapilární angiogeneze a penetrace fibroblastů do léze (Tacke J. et al., 2001). Hojení vyžaduje více než 2 týdny a vyústí ve vznik pseudocysty (Walder HA. et al., 1970). Stejně jako u jiných termolézí neexistuje parametr, podle kterého by bylo možno naplánovat objem léze (Rabin Y., 2008), a proto i zde by bylo třeba použít teplotní zobrazení pomocí MRI (Tacke J. et al., 2001).

Kryochirurgie se používala i ve funkční neurochirurgii (Walder HA., 1975), např. při thalamotomiích. Ve velké skupině kryothalamotomií pro parkinsonismus (2868 pacientů) byla 1,5% mortalita a 4,6% závažná morbidita (Stellar S. a Cooper IS., 1968). V 60. letech se prováděly i stereotaktické kryochirurgické amygdalotomie (Chitanondh H. a Laksanavicharn U., 1970) a další operace s primárně epileptochirurgickým záměrem (Mazars Y. et al, 1963).

Přes pokrok v neurozobrazovacích metodách existuje mnoho nevyřešených otázek a metoda byla prakticky opuštěna.

2.4.4. Transplantace a genová terapie

Epilepsii lze chápat jako zvýšenou excitaci/sníženou inhibici v důsledku poruch neuronálních okruhů, inhibiční a/nebo excitační synaptické transmise, funkce iontových kanálů, buněčného obsahu proteinů (např. neurosteroidů, neuropeptidů) a/nebo exprese genů tyto důležité proteiny kódujících (iontové kanály, trofické faktory) (Naegele JR. et al., 2010).

Transplantační léčba má potenciál opravy narušených multisynaptických okruhů (Loscher W. et al., 2008). Protože je zapojení buněk transplantátu obtížně předvídatelné a prostředí s opakovanou hyperexcitabilitou v EZ může negativně ovlivnit jeho přežívání, je možné, že genová terapie se ukáže jako výhodnější (O'Connor WM. et al., 1997).

2.4.4.1 Transplantace

Dospělé neurony se nedělí a možnosti neurogeneze a sebeopravy jsou v CNS omezené (Bjorklund A. a Lindvall O., 2000). Transplantace se u MTLLE nabízí, protože je u ní úbytek buněk regionálně (Parent JM. a Lowenstein DH, 1997) a druhově (de Lanerolle NC. et al., 1989) specifický. V cílové oblasti jsou přítomny neuronální kmenové buňky (NSC); prostředí by tedy mohlo být pro přežívání a synaptickou integraci transplantátu příznivé (Lim DA. et al., 2007).

Zkušenosti s léčbou jiných onemocnění nebyly optimální (Olanow CW. et al., 2003; Gallina P. et al., 2010). Zlepšení byla přechodná a nežádoucí účinky závažné (Hagell P. et al., 2002), zahrnující reakci na štěp, tumorigenicitu, mezidruhový přenos virů a dokonce epileptogenicitu transplantátu (Carpentino JE. et al., 2008; Buzsaki G. et al., 1989).

Synaptická integrace transplantátu nemusí být pro antikonvulzivní účinek nezbytná (Van Dycke A. et al., 2011). Narušenou rovnováhu excitace-inhibice mohou upravit buňky vylučující antikonvulzivní látky (např. GABA, adenosin). V experimentech byly transplantovány např. tkáň fetálního striata do *pars reticulata substantiae nigrae* (Bengzon J. et al., 1993; Loscher W. et al., 1998) nebo působením onkogenu imortalizované modifikované buněčné linie (neurony, glie) upravené pro expresi glutamátdekarboxylázy (GAD) (Gernert M. et al., 2002; Castillo CG. et al., 2006). To vedlo k lokálnímu zvýšení hladiny GABA a záchvatového prahu (Thompson KW., 2005), zabraňovalo pučení mechových vláken, snižovalo počet záchvatů a potlačovalo záchvaty vyvolanou buněčnou smrt (Thompson KW. et al., 2004). Také adenosin je endogenní antikonvulzivum, jehož působení snižuje inaktivaci

adenosin kinázou. Jeho systémovému podání brání vedlejší účinky (Li T. et al., 2008). Transplantace neuronálních progenitorů, které neexprimují adenosin kinázu je schopno potlačit spontánní záchvaty (Mujtaba T. et al., 1999; O'Shea KS., 2001). Dále se zkoušely transplantace noradrenergických (např. z *locus coeruleus*) nebo cholinergních (ze septální oblasti) neuronů které však měly pozitivní vliv jen na epileptogenezi; na již rozvinutou MTLE nepůsobily (Raedt R. et al., 2007). Zaniklé neurony lze nahradit transplantací hipokampálních prekursorových buněk z fetálního mozku (Shetty AK. a Turner DA., 1997). Je-li to provedeno krátce po iniciálním inzultu a jsou-li buňky preparovány neurotrofními faktory a inhibitory kaspáz, lze dosáhnout přežívání buněk a redukce frekvence a trvání záchvatů (Hattiangady B. et al., 2006).

Větší naději na úspěch skýtají strategie, při nichž se buňky transplantátu zapojí do poškozených okruhů, diferencují se ve zralé neurony, exprimují vhodné transmitery a neuropeptidy a mají příslušné elektrofyziologické vlastnosti (Maisano X. et al., 2009). Nabízí se transplantace embryonálních kmenových buněk (ESC), které lze množit a diferencovat *in vitro* (Shetty AK. a Hattiangady B., 2007), a funkčně rovnocenných pluripotentních buněk, které lze tvořit ze somatických buněk transdukci kombinace transkripčních faktorů (Thomson JA. et al., 1998) (tzv. indukované pluripotentní kmenové buňky- Takahashi K. et al., 2007). Tyto buňky se po transplantaci diferencují ve směs excitačních neuronů, inhibičních interneuronů, gliových a nezralých buněk (Chu G., 2003), které jsou potenciálně tumorigenní (Fukuda H. et al., 2006).

Cestou může být transplantace buněk mediální gangliové eminence (MGE) (Alvarez-Dolado M. et al., 2006). MGE je tranzientní struktura bazálního telencefala embryonálního mozku, ze které pocházejí z velké části inhibiční hipokampální interneurony (Pleasure SJ. et al., 2000). Její buňky lze kultivovat *in vitro* (Alvarez-Dolado M. et al., 2006). Po transplantaci do dospělého mozku migrují na relativně dlouhou vzdálenost (Wichterle H. et al., 1999) a diferencují se v GABA-ergní interneurony (Baraban SC. et al., 2009). Dobře se integrují do epileptogenního hipokampálního okruhu, kde mohou exprimovat neurotrofní faktory (Hattiangady B. et al., 2007).

Objev neurogeneze v dospělém *g. dentatus* z neuronálních progenitorů (NSC) zejm. v subgranulární zóně (hraničící s hilem) a jejího poklesu po opakovaných záchvatech (Hattiangady B. et al., 2004) spolu s její předpokládanou rolí v kognitivním úbytku u MTLE a vzniku komorbidit (např. deprese- Sahay A. et al., 2007) vede k úvahám o možném kurativním účinku stimulace neurogeneze prostřednictvím extracelulárních proliferačních/diferenciačních faktorů (Hagg T., 2005), např. podávaných intraventrikulárně

(Lichtenwalner RJ. et al., 2001). NSC kultivované ze zralého hipokampu (Gage FH. et al., 1995) a subventrikulární zóny (Richardson RM. et al., 2005) mohou po transplantaci do hipokampu migrovat, diferencovat se v granulární buňky *g. dentatus* a dlouhodobě přežívat (Olstorn H. et al., 2007). Protože hematoencefalická bariéra je při chronické epilepsii porušena, je možné, že bude možno neurotrofní faktory podávat i systémově. Možná se časem ukáže, že je efektivnější je suplementovat transplantací neneuronálních buněk, např. buněk kostní dřeně (Costa-Ferro ZS. et al., 2011).

Některé transplantační strategie zřejmě budou schopné potlačit záchvaty zvýšenou inhibicí, ale nebudou účinné při léčbě poruch kognice a nálady (např. proto, že posilují GABA-ergní inhibici, ale nenahrazují zaniklé pyramidové buňky CA1/CA3 či neposilují neurogenezi) (Waldau B. et al., 2010). Proto bude třeba zkoumat i kombinace transplantace s jinými léčebnými zásahy (Shetty AK., 2011), např. systémovou aplikací faktorů potencujících hipokampální neurogenezi (neurotrofní faktory, antidepresíva, antioxidanty, potravní doplňky, nízkomolekulární látky), inkorporaci a integraci buněk do epileptogenních okruhů.

Přes chudá preklinická data byla u 3 farmakorezistentních pacientů provedena xenotransplantace vepřových fetálních GABA-ergních mesencephalických buněk do epileptických hippocampů (Schachter SC. et al., 1998) s povzbudivými výsledky (Edge AS., 2000). Studie byla z obavy z mezidruhového přenosu vepřových retrovirů zastavena.

2.4.4.2 Genová terapie

Genová terapie využívá DNA k suplementaci nebo změně genů za účelem ovlivnění chorob (Friedmann T. a Roblin R., 1972). V nejčastější variantě se dysfunkční gen nahradí pomocí DNA kódující funkční gen, který se vloží na náhodné místo hostitelského genomu (McCown TJ., 2010). Dále je možno (např. [endo]nukleázami), odštěpit abnormní gen nebo použít DNA kódující terapeutický protein (Urnov FD. et al., 2010). Je-li známa patogenní sekvence genu, je možno syntetizovat řetězec nukleové kyseliny, který se váže na jím produkovanou mRNA nebo její exon a inaktivuje ji (*antisense therapy*) (Gilbert W., 1978; Morcos PA., 2007).

K tomu, aby se gen dostal do cílové buňky, se nejčastěji používají rekombinantní viry. V nich je virová DNA odstraněna (*gutless vectors*). Viry mohou být také syntetizovány (*synthetic viral vectors*) (Rochlitz CF., 2001). Virové vektory se váží na hostitelskou buňku a uvolní do ní genetický materiál (tzv. transfekce), který je exprimován. Existují i jiné metody

transfekce; o jejich použití v humánní medicíně se ale neuvažuje (Scherer F. et al., 2002; Vida P., 2006).

Od 90. let probíhají klinické pokusy (nyní celosvětově asi 1.700), většinou u onemocnění zapříčiněných mutací jednoho genu a nádorů (<http://wiley.com>), ale i u neurologických chorob (Tuszynski MH. et al., 2005; Fiandaca M. et al., 2008; McPhee SW. et al., 2006; Worgall S. et al., 2008). Postupně se řeší problémy krátkodobosti účinku léčby (Sangro B. a Prieto J., 2010), toxické, imunitní (Acsadi G. et al., 1991) a zánětlivé (Walther W. a Stein U., 2000) reakce a rizika reaktivace viru, tumorigeneze (Cavazzana-Calvo M., 2004) a narušení funkce injikované struktury (Sorensen AT. et al., 2009).

Na rozdíl od genetických onemocnění není u farmakorezistentní MTLE defekt specifického genu přítomen. Pokusy o experimentální léčbu spočívají v genetické manipulaci excitací a inhibicí v limbických strukturách (Vezzani A., 2004). Používají se neurotrofní rekombinantní viry adenoviry (rAAV), které vykazují tropismus pro určité neuronální typy či oblasti mozku (Taymans JM. et al., 2007). Také použitím různých promotérů lze omezit expresi na určitou podskupinu neuronů v oblasti začátku záchvatu (Cao H. et al., 2008) a na specifických neuronálních drahách (Richichi C. et al., 2004). Materiál se injikuje stereotakticky (Ruitenbergh MJ. et al., 2002). Lze také využít lokalizovanou poruchu hematoencefalické bariéry po záchvatech nebo chimérické virové kapsidy, které bariérou prostupují, a tedy mohou transdukovat buňky po intravenózním podání (Gray SJ., 2010).

Slibnými transgeny jsou látky s endogenním antikonvulzivním působením (Baraban SC. et al., 1997). Nejnadějnějšími jsou neuropeptid Y (Noe F. et al., 2006) a galanin (McCown TJ., 2006), možná somatostatin (Mikkelsen JD. a Woldbye DP., 2006) a adenosin (Boison D. et al., 2002). Provádějí se i pokusy s manipulací exprese neurotrofních faktorů (ke zvýšení neurogeneze z endogenních NSC) (Simonato M. a Zucchini S., 2010), *heat-shock* proteinů (Yenari MA. et al., 2005) a mechanismy farmakorezistence (multidrug transportních molekul a receptorů (Beck H., 2007). Cílem genové terapie by mohly být přímo inhibiční GABA-ergní (Liu W. et al., 2005; Raol YH. et al., 2006) a excitační glutamatergní (During MJ. et al., 2000; Haberman R. et al., 2002) transmise.

2.4.5 Modulační léčba

Podstatou těchto snah je ovlivnit záchvatové ložisko a vyhnout se systémovému působení a vlivu na neepileptickou tkáň. Dotknu se jen několika možných strategií.

2.4.5.1 Lokální aplikace protizáchvatových látek

Antiepileptika (AED) lze aplikovat do intersticiálního prostoru mozku. Lze tak použít i látky, které nejsou pro perorální terapii vhodné (např. nedifuzibilní peptidy, které brání uvolnění excitačních transmiterů) (Rogawski MA., 2009). Rezervoárem pro jejich pomalé uvolňování mohou být lipozómy nebo nanočástice (Fisher RS. a Ho J., 2002). Lze též systémově podat neúčinný pekurzor AED, který se stane účinným interakcí s lokálně injikovanými látkami (Fisher RS. a Chen DK., 2006).

2.4.5.2 Chlazení

Lokální chlazení mozku potlačuje epileptiformní výboje (Karkar KM. et al., 2002) a záchvaty (Karlova VA., 2003). Jde o pre- i postsynaptické působení, jehož mechanismus není jasný. Uvažuje se o sníženém výdeji transmiterů (Eilers H. a Bickler PE., 1996), změně kinetiky napětěově řízených kanálů (Traynelis SF. a Dingledine R., 1988), zpomalení katabolických procesů (Yang XF. et al., 2005), reverzibilní blokáde synchronie epileptogenních neuronových sítí (Javedan SP. et al., 2002). Časově omezené fokální chlazení mozku není spojeno s funkčními (Imoto H. et al., 2006) ani histologickými (Yang XF. et al., 2006) důsledky. Vhodná teplota mozku pro potlačení záchvatů je v experimentu 20-25 °C. Prostorový rozsah chlazení je malý a i dlouhé a výrazné chlazení (např. 2 hod. na 4 °C) nevyvolává ztrátu neuronů (Yang XF. a Rothman SM., 2001). Antikonvulzivní účinek hypotermie se současně s barbiturátovým kómatem léčebně používá při léčbě refrakterních epileptických statů (Orlowski JP. et al., 1984) (např. s použitím endovaskulárního chladicího systému- Corry JJ. et al., 2008).

Zkušenosti jsou i s lokální aplikací (např. ledového Ringerova roztoku) při záchvatech vyvolaných peroperační elektrostimulací (Sartorius CJ. a Berger MS., 1998). Byla provedena také pilotní studie s neinvazivním chlazením hlavy a krku s významným snížením frekvence záchvatů (Bagić A. et al., 2008). V Československu byli pacienti v celkové anestézii ochlazení studeným vzduchem a byl u nich z bifrontálních návrťů vyplachován subarachnoidální prostor nebo komory ledovým fyziologickým roztokem (teplota mozku byla až 24 °C). U 11 z 15 nemocných sledovaných >1 rok se snížila frekvence záchvatů (4 byli bez záchvatů) (Šourek K. a Trávníček V., 1970).

Dnes lze využít termoelektrická zařízení, založená na faktu, že na spojení 2 různých vodičů vzniká pro průchodu elektrického proudu teplotní gradient. V Peltierově chipu jsou spojeny polovodiče N- a P-typu elektricky v sérii a teplotně paralelně. Může vytvářet teplotní rozdíly až 70 °C. V animálních experimentech byl Peltierův chip spojen v uzavřené kličce s detektorem záchvatů a podařilo se výrazně zkrátit jejich trvání (Yang XF. et al., 2002).

Zařízení nyní měří několik málo mm a má potenciál další miniaturizace s využitím nanotechnologií (Hou KC. et al., 2001). Problémem je rychlost chlazení, protože tepelná difuzivita mozku je vzhledem k vysokému obsahu tuku nízká. Při nízkých rychlostech chlazení může efektivita klesat vzhledem k šíření záchvatu (Osorio I. et al., 2009).

2.4.5.3 Netermální působení UZ

Ultrazvuk o nízké intenzitě může působit také netermálním mechanismem, kterým může zvyšovat nebo snižovat aktivitu neuronů (Ades HW. a Fry WJ., 1958). Působí na elastické lipidové dvojvrstvy buněčných membrán a na transmembránové proteiny, čímž může měnit propustnost membrán. Má tedy potenciál distančně ovlivňovat neuronální okruhy (Tyler WJ., 2011). V animálním experimentu byl schopen potlačit záchvatovou aktivitu (Tufail Y. et al., 2011). To dává určitou naději, že by mohl být v budoucnu využit pro neinvazivní neuromodulační léčbu (Gavrilov LR. et al., 1996).

3. Shrnutí úvodu

Epileptochirurgie farmakorezistentní MTLE je standardním způsobem její léčby. Přes její efektivitu však nejde o metodu prostou neúspěchů a rizik.

Při operacích neurochirurg proniká k cílovým meziotemporálním strukturám neepileptogenní mozkovou kůrou, kterou resekuje, a drahami bílé hmoty, které destruuje. Operuje v těsné blízkosti cévních struktur s rizikem jejich poškození. Čím selektivnější je operační výkon, tím je operační koridor užší. To s sebou nese riziko přídatného trakčního poranění nervových struktur (až s projevy walleriánské degenerace- Renowden SA. et al., 1995). Narůstá také riziko cévních spazmů. Protože není jasné, kde záchvaty začínají (Bertram EH., 2009), je dále otázkou, které struktury je třeba v konkrétním případě odstranit v zájmu optimálního epileptologického výsledku a které je možno šetřit pro minimalizaci funkčních nežádoucích účinků. Řada nemocných by mohla profitovat z omezenějších resekcí.

Epileptochirurgie TLE je dále spojena s ne podstatným rizikem neúspěchu (Abosch A. et al., 2002; Aull-Watschinger S. et al., 2008). V řadě případů také operace odstraní jen část epileptogenní sítě, jejíž farmakoresponzivní zbytek zůstává schopný generovat záchvaty (Siegel AM. et al., 1990; Behrens E. et al., 1997). Výkon tedy nemusí být kurativní v pravém slova smyslu. Zde by naopak část pacientů mohla mít prospěch z rozsáhlejší resekcí.

Hlavním faktorem, který inspiruje hledání alternativních způsobů léčby, jsou však nežádoucí účinky (Jack CR. Jr. et al., 1988), zejména obava z pooperačního zhoršení kognice

a vzniku defektů zorného pole. Cestu by mohla představovat minimalizace neokortikální resekce a kolaterálního poškození. Zda je perspektiva v šetření některých meziotemporálních struktur (např. bazolaterálních jader amygdaly- Ojemann JG. a Kelley WM., 2002 nebo entorhinální kůry- Paglioli E. et al., 2006), je otázka. Většina prací totiž nenachází zlepšení pamětních výsledků při menších meziotemporálních resekcích (Schramm J., 2008).

Jako výhody transsylvijské transcisternální SAH se uvádějí zlepšená anatomická orientace, lepší expozice meziotemporálních oblastí, šetření extrameziotemporálních struktur a získání dostatečných vzorků pro histologické vyšetření (Lee JY. et al., 2001, Vajkoczy P. et al., 1998). Nelze se však domnívat, že riziko kolaterálního poškození je ve srovnání s transsylvijskou SAH menší. Funkční výsledky publikovány nebyly.

Potenciální výhodou subtemporálního přístupu je šetření bazolaterální kůry a drah bílé hmoty. Problémem je však retrakce temporálního laloku a nebezpečí poranění ITG, *g. fusiformis* a Labbého žíly (Heros RC., 1982), a tedy riziko poškození právě těch struktur, které měly být šetřeny. Zastánci této metody (Park TS. et al., 1996) uvádějí, že maximum retrakce je na *uncu*, kde event. poranění nevadí, protože bude stejně resekován. Na malém souboru bylo popsáno zlepšení neuropsychologických funkcí (paměťní výkonnosti- Hori T. et al., 2007) a metabolismu mozku (Takaya S. et al., 2009). Epileptologické výsledky jsou srovnatelné s jinými SAH. Retrolabyrinthový přístup poskytuje oproti subtemporální SAH mediálně a bazálně o 1 cm více manévrovacího prostoru. Vyžaduje však zbytečnou resekci *g. fusiformis*.

Ačkoli supracerebelární transtentoriální přístup vypadá značně krkolomně, jde o operaci, která šetří extrameziotemporální struktury a autoři referují o dobrých epileptologických výsledcích u 6 pacientů. Také subfrontální přístup potenciálně šetří vlákna optické radiace a temporálního stonku a temporální neocortex.

I u nekonvenčních operačních přístupů přetrvává riziko kolaterálního poškození nervové tkáně i cévních struktur. Počet operovaných případů není dostatečný k serióznímu zvážení jejich nedostatků a předností.

Také diskonekční výkony byly provedeny jen na malých sestavách nemocných a jejich účinnost lze obtížně posoudit. Přídavnou nevýhodou představuje fakt, že při nich chybí histologická verifikace.

Neurostimulace je dosud metoda paliativní, vhodná u nemocných, u kterých resekční výkon není indikován. DBS je invazivnější. Nese s sebou rizika neurochirurgická (CMP 1-3 %, úmrtí 0.1%, infekce 3 %, eroze kůže), neurologická (neúčinnost, zhoršení záchvatů <1%) a

technická (přerušeni vodiče, nutnost explantace, periodické výměny generátoru) (Pereira EA. et al., 2007).

Před event. začátkem seriózních klinických studií transplantační léčby je třeba na zvířecích modelech prokázat schopnost dlouhodobého přežívání transplantátů, jejich funkční integraci a antikonvulzivní působení bez závažných vedlejších účinků.

Kapitola o genové terapii může znít klinickému epileptologovi futuristicky, ale není tomu tak. Genová terapie je již dosti blízko praktickému použití. Ve světle pozitivních animálních experimentálních dat byl navržen klinický pokus s rAAV-NPY u TLE (Riban V. et al., 2009).

Před pokusem o zavedení implantabilního chladičho systému (např. pro chlazení hippocampu) do humánní léčebné praxe by bylo třeba vyřešit mnoho koncepčních i technických otázek. Není jasné, na jakou teplotu je třeba ochladit lidský mozek a zda je možno nalézt teplotu, která bude mít antikonvulzivní účinek a zároveň nepovede ke ztrátě funkce (Bakken HE. et al., 2003).

B. Hypotéza

Z dosud řečeného vyplývá, že bezprostředně proveditelné jsou stereotaktické a radiačně neurochirurgické cesty k destrukci EZ. Možnosti využití ostatních alternativ jsou věcí diskuze s neurochirurgy (zejm. MHT a užití laseru) a pracovníky základního výzkumu (zejm. transplantační a genová terapie).

Intuitivně se lze domnívat, že pro epileptologický výsledek není rozhodující, jakou metodu destrukce tkáně EZ zvolíme. U alternativ by mohly být v porovnání s mikrochirurgií invazivita výkonu, stupeň destrukce cílové struktury a kolaterální poškození menší. Pak by se dal předpokládat:

1. stejný epileptologický výsledek,
2. méně epileptochirurgických rizik a
3. lepší výsledek funkční.

Testování těchto hypotéz na skupinách našich pacientů léčených RS a stereotaktickou termolézí je základní myšlenkou této práce.

C. Materiál a metodika

Vzhledem k rozsahu našich prací o RS a stereotaktických termolézích, které jsou uvedeny v příloze, nechci zdvojit jejich obsah (např. kopírováním grafů, tabulek a

obrázků), ale jen poskytnout základní fakta tak, aby bylo zřejmé, o co se opírají diskuze a závěry této práce.

Zkušenosti s oběma metodami jsme získávali v rámci našeho epileptochirurgického programu, ve kterém jsme do září 2011 provedli 319 operací. Resekčních výkonů bylo 228, z toho na temporálním laloku 195 a extratemporálně 33. V 91 případech jsme implantovali VNS. Na temporálním laloku jsme provedli resekce u 177 pacientů. Podle Engelovy škály jsme je po jediném či posledním výkonu klasifikovali jako I v 65% (115 pacientů), II v 17% (30), III v 4,5% (8) a IV v 13,5% (24). Nemocných s extratemporální resekcí bylo 30 a Engelovo skóre u nich bylo I u 30% (9), II u 13% (4), III u 21% (6) a IV u 36% (11). 36 pacientů prodělalo 2 a více resekcí. Nejčastěji jsme indikovalo rozšíření původní resekce. 7 z nich podstoupilo SAH po neúspěšném RS výkonu. Výsledky u těchto 36 pacientů byly I u 69% (25), II u 6% (2), III u 11% (4) a IV u 14% (5). U 9 nemocných byl po neúspěšném resekčním výkonu implantován VNS a naopak 3 nemocní s VNS byli indikováni k resekčnímu výkonu (Marečková I. et al., 2011). Tyto výsledky jsou zcela srovnatelné se zahraničními zkušenostmi (Engel J. Jr. et al., 2003; Téllez-Zenteno JF. et al., 2005)

1. Soubor radiochirurgicky léčených pacientů a jeho výsledky

K zavedení RS v léčbě MTLE nás vedly pozitivní zahraniční zkušenosti s prvním léčeným pacientem (Régis J. et al., 1995). Z tohoto zdroje jsme převzali diagnostický a léčebný protokol, který jsme s narůstajícími zkušenostmi modifikovali.

1.1 Materiál a metodika

RS jsme pro MTLE prováděli mezi listopadem 1995 a květnem 1999 (Vojtěch Z. et al., 2009- viz **příloha 1**). Dlouhodobé zkušenosti máme se skupinou 14 pacientů (8 žen), v době zákroku s průměrným věkem 33,4 roku. Časné rizikové faktory jsme zjistili u většiny nemocných. Průměrný věk v době začátku epilepsie byl 10,9 roku (2,5-38). Všichni měli komplexní parciální záchvaty (CPS). Aury (jednoduché parciální záchvaty- SPS) se objevovaly samostatně nebo na začátku CPS u 6 pacientů. U 4 nemocných se vyskytovaly občasné sekundární generalizace. V době léčby bylo průměrné trvání epilepsie 23,2 roku (9-46).

U všech jsme provedli rutinní prechirurgické vyšetření (neurologické, neuropsychologické, perimetr, EEG, skalpové video-EEG, MRI a Wadův test). Neurologické vyšetření odhalilo drobnou hemisferální symptomatologii u 5 pacientů. Průměrné IQ ve skupině bylo 87,4 (75–102) a MQ 83,6 (53–110). Defekty zorného pole nebyly přítomny.

Video-EEG prokázalo komorbiditu psychogenními neepileptickými záchvaty (PNES) u 1 nemocné. Sfenoidální elektrody jsme použili u 2 a foramen ovale elektrody u 7 pacientů. U všech nemocných zahrnoval MRI protokol T1-vážené 3D, T2- a FLAIR-vážené šikmé koronární sekvence (Kuzniecky RI. a Jackson GD., 1995). Neinvazivním prokolem jsme diagnostikovali MTLE u všech nemocných s výjimkou jednoho, u kterého jsme doplnili invazivní studii, která potvrdila MTLE.

SR byla cílená na amygdalu (s šetřením její mediální a horní části), hlavu a přední polovinu těla hipokampu a přední část *g. parahippocampalis*. Dávka na 50% izodóze byla 25 Gy u 6, 20 Gy u 2 a 18 Gy u 6 pacientů. V celém souboru pacientů byl ozářený objem 6.764 mm³, ve skupině léčených 18-20 průměrně 6.388 mm³ (5.200- 8.900), u pacientů, kteří dostali 25 Gy, průměrně 7.267 mm³ (6.600-7.700).

1.2 Výsledky

Pacienty jsme po výkonu sledovali klinicky, neuropsychologicky a MRI (koronární šikmé T2 a nativní a postkontrastní T1- vážené sekvence). Frekvence CPS se 4-10 měsíců po zákroku zvyšovala a poté asi do 2 let snižovala. Častost aur se zpočátku chovala obdobně; mezi 12. a 19. měsícem se však zase zvyšovala a poté snižovala. Celkově byla frekvence CPS a aur na konci sledovacího období prakticky stejná jako před zákrokem. Výsledky jsme v celé skupině hodnotili za 39 měsíců po výkonu, protože tehdy byl první pacient mikrochirurgicky operován. Celkově bylo Engelovo skóre Ib u 1, IIc u 3, IIIa u 4, IVb u 5 a IVc u 1 nemocného. U 7 pacientů, kteří nebyli operováni, byly výsledky Engel Ib u 1, IIc u 3, IIIa u 1 a IVb u 2. U zbývajících 7 nemocných nás nedostatečný nebo chybějící efekt RS (IIIa u 3, VIb u 3 a IVc u 1) vedl k indikaci SAH (průměrně 63,5 měsíců po RS). Při relativně dlouhém sledování (průměrně 43,5 měsíce po operaci) byly výsledky operovaných Engel Ia u 4, IIb u 1 a IId z 1 nemocného. 1 pacientka nebyla v době publikace článku sledována dostatečnou dobu. Při delším sledování je Engel Ia. PNES, které u ní byly přítomny již před operací, se po výkonu ještě jednou objevily v kumulaci. To vedlo k rehospitalizaci a video-EEG monitoraci. Po vysvětlení podstaty onemocnění vymizely i PNES. Ve skupině neoperovaných pacientů se výsledky časem poněkud zlepšily a při poslední kontrole byly Engel Ib u 1, IIC u 3, IIIa u 1 a IVb u 2 pacientů.

Neuropsychologické sledování bylo alespoň částečně možné u 12 pacientů (1 pacient odmítl vyšetření před zákrokem a 1 po zákroku). Psychosociální problematiku bylo možné posoudit u 11 pacientů (další nemocný odmítl tuto část vyšetření). Průměrné změny IQ byly -1,1 bodu (+9 až -9 bodu), pro VIQ -1,2 (+7 až -8), pro PIQ -1,2 (+6 až -13). Průměrné změny

MQ byly 0,3 (+24 až -29). Žádná z těchto změn nebyla na skupinové úrovni statisticky významná. U 4 pacientů však došlo po zákroku k výrazně změně MQ ($> SD$); u 2 ke zlepšení (o +24 a +22 bodů, oba léčení vpravo), u 2 ke zhoršení (-20 a -29 bodů, oba léčení vlevo). Subjektivně vnímaná paměťová výkonnost jevila po zákroku tendenci k lepšímu (pro zapomínání 104,9 vs. 96,5 a pro zapamatování 74,4 vs. 65,3- nižší hodnoty zde znamenají lepší). Zejm. na vrcholu radiotoxické reakce jsme u řady nemocných pozorovali dysfatické a dysmnestické projevy, což u nich často později vedlo k tomu, že nabízenou mikrochirurgickou operaci odmítli. Podle testových výsledků byl jednou metodou zjištěn pozitivní trend psychosociálního výsledku, jenž však nebyl potvrzen metodami jinými. Poměry zaměstnanosti byly nepříznivé: před zákrokem byl poměr zaměstnaní/invalidní důchod/mateřská dovolená/nezaměstnaní 6/3/2/2 a po zákroku 3/10/0/0 (Preiss J. et al., 2003, viz **příloha 2**).

U 9 nemocných byl přítomen kolaterální otok, který se objevoval časněji a byl výraznější u pacientů léčených vyšší dávkou. Ve 3 případech měl výrazný expanzivní charakter a projevoval se příznaky nitrolební hypertenze. Tito pacienti byli léčení kortikoterapií (3-6 měsíců). 2 z nich museli být hospitalizováni. U 1 nemocného byly příznaky mírnější a hospitalizace nebyla nutná, zřejmě v důsledku preexistující hypotrofie temporálního laloku. Po léčbě byla u 2 pacientů zjištěna quadrantanopie, 2 nemocní prodělali opakované psychotické epizody a u 2 se objevil *status epilepticus*.

U 6 pacientů léčených okrajovou dávkou 25 Gy byla provedena MR spektroskopie. Okolo 1 roku po léčbě se zjišťoval zvýšený signál lipidů. Po odeznění otoku se snížil signál N-acetyl aspartátu v léčeném amygdalo-hipokampálním komplexu a zvýšil kontralaterálně (Hájek M. et al., 2003). U operovaných nemocných neurochirurg nacházel atroficky a jizevnatě změněnou tkáň amygdalo-hipokampálního komplexu a chorioidálního plexu. Neuropatologické vyšetření diagnostikovalo nekrotické změny a anizomorfní gliózu. Materiál byl poničen ultrazvukovou aspirací. Neurochirurg však neudával během operací podstatnější potíže; preparace byla spíše snazší (dr. Dbalý, osobní sdělení).

1.3 Diskuze

Dlouhodobě jsme sledovali druhou největší skupinu pacientů léčených RS pro MTLE ve světovém písemnictví (Vojtěch Z. et al., 2009). Z tohoto sledování lze vyvodit následující závěry:

1. Na skupinové úrovni sice došlo za 2 roky po léčbě k nesignifikantnímu poklesu frekvence záchvatů. Po 39 měsících sledování však byla frekvence záchvatů prakticky

stejná jako před léčbou. Žádný z pacientů nebyl zcela bez záchvatů. Naopak následná operace je záchvatů zbavila v podílu, který je obvyklý u mikrochirurgie.

Epileptologické výsledky RS jsou tedy horší než mikrochirurgické. Pozitivní efekt následné operace na stejných strukturách, které byly před tím ozářeny, ukazuje, že diagnóza MTLE byla stanovena správně. Dlouhý interval mezi RS a operací a výsledky u neoperovaných nemocných vylučují, že by k vymizení záchvatů mohlo dojít v delším časovém horizontu.

2. V časné postiradiační fázi dochází ke vzniku radiotoxických změn a ke zvýšení frekvence záchvatů. U některých pacientů se může objevit epileptický status. U části nemocných může vzniknout syndrom nitrolební hypertenze, vyžadující dlouhodobou léčbu. I po RS se objevují u jednotlivých pacientů kognitivní změny, byť na skupinové úrovni nejsou statisticky významné. Stejně tak mohou vzniknout defekty zorného pole a psychózy. RS tedy není ve srovnání s mikrochirurgií bezpečnější. Jelikož se naše pracoviště zúčastnilo mezinárodní multicentrické studie, v níž byla předoperační diagnostika a parametry léčby striktně sledovány, lze proti našim výsledkům také obtížně argumentovat insuficiencí diagnosticko-léčebného protokolu.
3. Event. příznivý efekt RS je odložený do doby, kdy se v cílové tkáni objevují atrofické změny. Nelze tedy hovořit o neablační nebo modulační terapii.

Od zavedení této metody se v literatuře na toto téma objevují 3 typy prací:

1. V souhrnných člancích autorů, kteří vesměs přímé zkušenosti s RS v této indikaci nemají, je metoda často zmiňována jako perspektivní (Bazil CW. a McKhann G., 2001; Ryvlin P., 2003; Guénot M., 2004; Abou-Khalil BW., 2004; Romanelli P. a Anshel DJ., 2006; House PA. et al., 2007). Jiné práce uzavírají, že o použití RS u MTLE neexistuje dostatek dat (Choi H. et al., 2008; Spencer SS., 2008) a konstatují, že RS pro MTLE nedosáhla širší popularity (Schwartz TH., 2010). Autory, kteří mají zkušenosti s RS jinými prostředky (LINAC), překvapuje podíl pacientů, u kterých je nutná kortikoterapie pro klinicky manifestní nitrolební hypertenzi a podíl hemianopií, který neodpovídá deklarované minimální invazivitě výkonu (Grabnbauer GG. et al., 2005).
2. Autoři, kteří s RS pomocí LGK u MTLE osobní zkušenosti mají, poukazují na její nízkou účinnost a rizika (Srikijvilakul T. et al., 2004; Kawai K. et al., 2001; Hoggard C. et al., 2008; Yen DJ. et al., 2009). Jejich výsledky se vcelku shodují s našimi. Objevují se zprávy o závažných pozdních komplikacích léčby (Finet P. et al., 2010;

Ganz JC. a Reda WA., 2011; Usami K. et al., 2012). Ty jsme naštěstí v našem souboru nezaznamenali.

3. Řada prací prokazuje v porovnání s našimi zkušenostmi daleko lepší výsledky epileptologické i funkční (Régis J. et al., 1999^a; Régis J. et al., 1999^b; Régis J. et al., 2000; Régis J. et al., 2004; Bartolomei F. et al., 2008; Régis J. et al., 2008; Yang I. a Barbaro NM., 2007; Rheims S. et al., 2008; Barbaro NM. et al., 2009; Quigg M. et al., 2011) a RS považují za neinvazivní léčebnou metodu slibující nižší morbiditu (Quigg M. a Barbaro NM., 2008). Naznačují, že by mohla v budoucnu nahradit mikrochirurgii (Régis J. et al., 2002). Důvodem této diskrepance mohou být rozdíly v hodnocení výsledků. Revidovali jsme výsledky 6 našich nemocných, kteří byli zařazeni do multicentrické studie (Régis J. et al., 2004), která hodnotila výsledek 24 měsíců po léčbě. Protože Engelova klasifikace hodnotí efekt operace nejméně po 24 měsících a protože RS obvykle nezbaví nemocné záchvatů ihned, je zjevné, že po takto krátkém období efekt léčby hodnotit nelze. V uvedené práci není systém hodnocení explicitně uveden. Úspěšnost našeho centra však byla vyčíslena na 33 %. Takže 2 naši pacienti by měli být bez záchvatů. Opravdu jsme našli 2 pacienty, kteří se tomu blížili. První neměl záchvaty 6 měsíců před závěrečným hodnocením, druhý mezi 13. a 18. měsícem po zákroku, pak ale recidivoval. Podle našich kritérií bychom ani jednoho z nich neklasifikovali jako úspěch. Jiné nemocné, které by bylo možné pokládat za bezzáchvatové, jsme nenašli. V jediné srovnatelné práci s dlouhodobým sledováním (Bartolomei et al., 2008) je způsob hodnocení popsán přesně: bezzáchvatový interval při poslední kontrole musí být alespoň 6-měsíční. V této skupině bylo Engel Ia 27 % (4 z 15) léčených. Protože však všichni při pokusu o vysazení AED recidivovali, pokládáme za adekvátnější je zařadit do třídy Id. Pak ve třídě Ia nezůstává žádný (Engel J. Jr., 1987).

Samozřejmě nelze zpochybňovat nálezy jiných autorů bez detailní znalosti toho, jak k nim dospěli. K opatrnosti v hodnocení povzbuzujících výsledků by však mohlo vést několik skutečností:

1. Zpráva o prvním léčeném pacientovi popisuje po zákroku okamžité vymizení záchvatů (Régis J. et al., 1995). To je efekt, který je v RS neobvyklý. Doba sledování byla v době publikace nedostatečná (16 měsíců).
2. Pozitivní výsledky se uvádějí prakticky jen ze dvou center (Marseille resp. Lyon a Charlottesville resp. San Francisco). Jsou sice zmiňována i další pracoviště (Madrid,

- San Diego), ve kterých byli údajně pacienti léčeni se srovnatelnými efekty (Régis J. et al., 2007). Ty však publikovány nebyly.
3. Způsob prezentace výsledků je někdy zvláštní až úsměvný (Bartolomei F. et al., 2008). V článku zabývajícím se dlouhodobým sledováním pacientů po RS pro MTLE se můžeme dočíst v odstavci „výsledky“: „*The 15 patients included 9 men and 8 women. At the time of GK procedure 8 were treated on the left side and 7 were treated on the right.*“ A o 2 věty dále: „*At the last follow-up, 9 of 16 patients (60 %) were considered seizure free.*“ Tyto nesrovnalosti pronikly i do abstraktu, takže není jasné, kolika pacienty se článek zabývá.
 4. Interpretace výsledků svědčí o entuziasmu autorů. Léčba je označována za neablační (Régis J. a Roberts DW., 1999) či dokonce modulační (Régis J. et al., 2002), přičemž je i z prezentovaných MRI snímků zřejmé, že je destruktivní a že radiotoxický efekt sahá daleko za hranice meziotemporálních struktur- Régis J. et al., 1999). Po neúspěchu studie, jejímuž plánování a provedení byl hlavní protagonista metody osobně přítomen, bylo jasné, že podíl úspěchů klesá s redukcí dávky záření (Srikijvilaikul T. et al., 2004). Nižší dávka oddaluje začátek a snižuje závažnost radiotoxických změn (Régis J. a Levivier MM., 2003). Jejich větší závažnost však predikuje příznivý epileptologický výsledek (Chang EF. et al., 2010). Předpokládá se strmá křivka, která odděluje neúspěšnou léčbu od radiotoxického efektu (Quigg M. Barbaro NM., 2008). Ta je však individuální a i relativně nízká dávka může vyvolat těžké změny (Chang EF. et al., 2010). Přesto obhájci metody v některých sděleních nadále pokládají RS za neuromodulační léčbu (Régis J. et al., 2002; Régis J. et al., 2010).
 5. O něčem může svědčit i určité polevení obhájců metody v publikační aktivitě. Práce, která bez detailnějšího popisu uvádí zkušenosti s 53 pacienty léčenými pomocí LGK pro MTLE, je již 4 roky stará (Régis J. et al., 2008). V době, kdy se plánují multicentrické studie, by byly dlouhodobé zkušenosti s takto velkým souborem obzvláště cenné.
 6. Odpor k jakékoli kritice je ze strany obhájců metody nevěcný až neslušný. Např. tvrzení, že kritizovaní nenašli v anglicky psané literatuře recenzovaný článek svého kritika (Grabenbauer GG. et al., 2005), kromě projevu, který pronesl při příležitosti odchodu svého profesora do důchodu, je mírně řečeno nespolečenské.

2. Soubor nemocných léčených stereotaktickou termolézí

Ačkoli má stereotaktická léčba MTLE přes tři desetiletí dlouho tradici (Vladyka V., 1978), v moderní literatuře je o ní málo zpráv (Blume WT. et al., 1997; Parrent AG. a Blume WT., 1999). Na našem pracovišti jsme stereotaktickou SAH (SSAH) začali znovu používat v r. 2004 (Kalina M. et al., 2007; Liščák R. et al., 2010, Malíková H. et al., 2011- **přílohy 3-5**). Její metodika byla popsána dříve (Vladyka V., 1978). Hlavní inovací představovalo využití současné neurozobrazovací a plánovací techniky.

2.1 Materiál a metodika

Zpracovali jsme naše zkušenosti se souborem 51 nemocných (23 žen) léčených mezi dubnem 2004 a říjnem 2009. Medián věku byl 36 let (18-75). Pacienti byli vyšetřováni standardním prechirurgickým protokolem (neurologické a neuropsychologické vyšetření, MRI, FDG-PET, video-EEG a Wadův test). U 6 nemocných byla neinvazivní fáze nekonkluzivní. U těchto pacientů jsme provedli invazivní video-EEG studii. Obvykle jsme použili symetricky z okcipitálních návrťů zavedené hloubkové amygdalo-hipokampální elektrody a subdurální elektrody umístěných nad temporální neokortex. U 50 pacientů byla SSAH prvním ablativním výkonem; 1 nemocný podstoupil dříve parciální mikrochirurgickou SAH. 36 výkonů bylo levostranných a 15 pravostranných.

Používali jsme Leksellův stereotaktický systém. Koordinační rám jsme připevnili na pacientovu hlavu a s ním jsme provedli MRI (T2-vážené koronární řezy a postkontrastní 3D akvizice ke znázornění kortikálních cév). Poté jsme naplánovali jednu trajektorii procházející hlavou hipokampu s cílem v amygdale. Plánovací software umožňoval přizpůsobení léze individuální, pomocí MRI zobrazené anatomii. Pozornost jsme věnovali tomu, aby se trajektorie vyhýbala ependymu a kortikálním cévám.

Vlastní termoléze jsme u všech pacientů prováděli v polosedě v místní anestézii a lehké sedaci. Těsně před výkonem jsme podávali bolus antibiotik. V místě trepanace v okcipitální oblasti jsme oholili vlasy a provedli perkutánní trepanaci o průměru 4 mm. Durou jsme pronikli pomocí koagulačního hrotu sondy. SSAH jsme prováděli strunovou elektrodou o zevním průměru 1,8 mm s 10 mm dlouhým flexibilním aktivním koncem, kterou jsme stereotakticky zavedli do amygdaly. Aktivní konec jsme vysunuli 8 mm laterálně od dlouhé osy sondy a zahřáli na 75°C (u 15 pacientů) nebo na 88°C (u 36) po dobu 60 s. Teplota závisela na tloušťce aktivního konce (použili jsme 2 různé typy sondy- Neuro N50, Fischer-Leibinger, Německo). Poté jsme aktivní konec zasunuli do sondy, kterou jsme podle operačního plánu otočili o 45°, aktivní konec jsme opět vysunuli a ve stejné etáži jsme stejným způsobem provedli další lézi. V jedné etáži jsme obvykle vytvářeli 2-4 léze. Po

dokončení lézí v jedné etáži jsme sondu posunuli o 5 mm do další etáže, kde jsme stejným způsobem vytvářeli další léze. Termoléze jsme prováděli v 7-10 etážích (medián 8), čímž jsme vytvářeli splývající lézi v délce 30-45 mm (medián 35). Počet lézí ve všech pozicích sondy byl 16-38 (medián 25). Vlastní výkon trval obvykle hodinu, od fixace rámu do jeho sejmutí asi 3 hodiny. Všechny zákroky prováděl jeden neurochirurg (doc. MUDr. Liščák, CSc.). Poté jsme nemocné sledovali na standardním oddělení a před propuštěním jsme provedli MRI verifikaci uložení a velikosti léze. Všechny pacienty jsme propustili 2-13 dní (medián 6) po výkonu.

2.2 Výsledky

Výsledky máme k dispozici pro různě rozsáhlé soubory pacientů. To je důsledek jednak toho, že některé práce hodnotí jen na našem pracovišti diagnostikované a sledované nemocné, jednak toho, že sledovací období se v různých našich pracích liší.

Epileptologický výsledek jsme hodnotili v podskupinách vybraných z celé skupiny 51 nemocných, u kterých bylo sledovací období ≥ 2 letech (medián 31 měsíců). Po 2 letech bylo u 32 pacientů skóre podle Engela I u 78 % (25 pacientů), II u 16 % (5) a IV u 6 % (2). Po 3 letech byl u 18 nemocných výsledek I u 72 % (13), II u 22 % (4) a IV u 6 % (1). Po 4 letech bylo hodnoceno 11 pacientů a výsledky byly I v 91 % (10) a IV v 9 % (1). U 1 nemocného byl pro nedostatečný efekt zákrok po 13 měsících opakován a 2 roky poté je bez záchvatu. U dalších 2 pacientů jsme pro nedostatečný efekt (Engel IVa) indikovali AMTR bez změny epileptologického výsledku. 1 nemocný, který byl po zákroku zcela bez záchvatů, spáchal 22 měsíců po něm sebevraždu.

Časné komplikace jsme hodnotili na celé skupině 51 nemocných. Po SSAH jsme nezaznamenali mortalitu ani permanentní těžkou morbiditu. Žádné komplikace nemělo 21 (41 %) pacientů. 19 (37 %) nemocných si stěžovalo na lehkou bolest hlavy, která při běžné analgetické léčbě během 1-3 dnů odezněla. U 11 pacientů (21 %) se vyvinul horní meningeální syndrom, který při symptomatické léčbě do 5 dnů odezněl. U prvních 2 pacientů (4 %) jsme diagnostikovali meningitidu vyžadující antibiotickou léčbu. U 1 z nich byla aseptická, u druhého hnisavá. Tento nemocný měl vrozenou koagulopatii a po zákroku jsme u něj diagnostikovali plicní embolii, ze které se zotavil bez následků. Po této komplikaci jsme začali podávat na začátku zákroku bolus antibiotik a u dalších pacientů k ní nedocházelo. Malý hematoma v trajektorii sondy do průměru 1 cm jsme zjistili u 4 nemocných. U jednoho pacienta byl spojen s malým subdurálním hematomem (tloušťky do 5 mm). U jiného nemocného bylo krvácení spojeno s malým hemocefalem okcipitálního rohu postranní

komory, který třetí den po výkonu po pohybu hlavou zapříčinil akutní obstrukční hydrocefalus vyžadující urgentní komorovou drenáž. Ta byla odstraněna po 4 dnech. U 3 dalších pacientů bylo krvácení asymptomatické, zjištěné na rutinní pooperační MRI, a nevyžadovalo léčbu. U 2 nemocných byl intracerebrálně zjištěn drobný úlomek hrotu strunové elektrody, který byl asymptomatický, znemožňoval však další MRI sledování. Jde o důsledek opakovaného použití koagulačních elektrod. Pravděpodobnost odlomení vzrůstá po vytvoření 150 lézí. V naší skupině k němu docházelo při použití stejné sondy u pátého pacienta. Jako bezpečné se tedy jeví použití sondy nejvýše u 3 nemocných. Optimální je sondu použít jako jednorázovou pomůcku. U jednoho pacienta byla zjištěna homonymní horní quadrantanopie; ostatní nemocní defekt zorného pole neměli.

Časně po zákroku provedená MRI prokazovala koagulační lézi zahrnující amygdalu, hipokampus a parahipokampální gyrus. Měla heterogenní signál na T1- i T2-vážených obrazech a obsahovala hemorrhagická ložiska. Postkontrastně se zobrazoval periferní kruhový *enhancement* a malý vázogenní otok s poruchou funkce hematoencefalické bariéry. Velikost lézí byla $48,3 \pm 5,6$ mm v dlouhé a $20,5 \pm 3,6$ mm v krátké ose. Během roku se vytvořila podlouhlá postnekrotická pseudocysta obklopená atrofickou tkání s gliózou a vázogenní otok i *enhancement* vymizely. Průměrná velikost pseudocysty byla $32,2 \pm 3,4$ mm v dlouhé a $9,5 \pm 2,5$ mm v krátké ose. Během druhého roku sledování se neměnila.

Na skupině 18 pacientů (8 žen) ve věku $39,5 \pm 3,1$ roku, 4 operovaných vpravo jsme volumetricky standardním způsobem (Cook MJ. et al., 1992; Watson C. et al., 1997) s použitím definovaných anatomických hranic (MacMaster FP. a Kusumakar V., 2004.) porovnali objemy hipokampu a amygdaly před a 1 rok po zákroku (Malíková H. et al., 2009-**příloha 6**). U pravostranných pacientů byl před výkonem objem hipokampu $1,90 \pm 0,59$ cm³ (medián 1,84 cm³) a amygdaly $1,77 \pm 0,20$ cm³ (medián 1,80 cm³). Rok po operaci byl reziduální objem hipokampu $0,93 \pm 0,37$ cm³ (medián 1,07 cm³) a amygdaly $0,91 \pm 0,33$ cm³ (medián 0,94 cm³). Po pravostranné operaci se tedy zmenšily objemy hipokampu o $48 \pm 29\%$ a amygdaly o $49 \pm 16\%$. Objemy levostranného hipokampu a amygdaly se po pravostranných zákrocích nezměnily. U 14 levostranných pacientů byl před operací objem léčeného hipokampu $2,05 \pm 0,72$ cm³ (medián 1,96 cm³) a amygdaly $2,03 \pm 0,47$ cm³ (medián 1,94 cm³). Rok po zákroku se zmenšil objem hipokampu na $0,90 \pm 0,50$ cm³ (medián 0,71 cm³, tedy o $56 \pm 16\%$) a objem amygdaly na $1,06 \pm 0,54$ cm³ (medián 0,86 cm³, tedy o $49 \pm 19\%$). Objemy pravostranného hipokampu a amygdaly se nezměnily. $\geq 50\%$ redukce objemu hipokampu byla u 72% a amygdaly u 61% pacientů. $\geq 50\%$ redukce objemu obou struktur byla u 50% (9) nemocných. V celé skupině se po zákroku zmenšil objem hipokampu o $54 \pm 19\%$ a amygdaly o

49±18%. 2 roky po výkonu bylo 82 % pacientů ve třídě Engel I. Větší destrukce amygdaly a hipokampu byla spojena s lepším epileptologickým výsledkem. V podskupině, ve které se objem hipokampu nebo amygdaly zmenšil o ≥ 50 %, bylo Engelovo skóre I u 77 % resp. 82 % léčených (Ia u 69% resp. 73%). U 9 nemocných, u kterých se zmenšil o ≥ 50 % objem obou struktur, byl Engel Ia u 89% (8 pacientů) a Ib u 11 % (1). 2 roky po zákroku bylo zastoupení pacientů ve třídě Engel I stejné, ale skóre Ia kleslo na 67 %. Nemocní, u kterých nedošlo k redukci objemu obou struktur o ≥ 50 %, byli 1 a 2 roky po výkonu v třídě I v 67 % resp. 56 %.

V další práci jsme se věnovali otázce, zda je epileptologický výsledek u SSAH závislý na rozsahu redukce perirhinální (PRC) nebo entorhinální (EC) kůry (Malíková H. et al., 2011- **příloha 7**). Na skupině 26 nemocných jsme provedli volumometrii PRC a EC před a rok po výkonu a korelovali výsledky s Engelovým skóre. Objem se zmenšil o $46 \pm 17\%$ u PRC a o $56 \pm 20\%$ u EC. 2 roky po výkonu bylo Engelovo skóre I u 73 % (19 pacientů), II u 19 % (5) a IV u 8 % (2). Nenalezli jsme korelaci mezi stupněm redukce objemu PRC ani EC a epileptologickým výsledkem.

Protože je zřejmé, že ne vždy se shoduje naplánovaný rozsah resekce s výsledky pooperačních MRI kontrol (Schramm J., 2008), porovnali jsme stupně redukce objemu amygdaly a hipokampu po SSAH s AMTR na skupině 33 pacientů s MTLE (Malíková H. et al., 2010- **příloha 8**). 23 nemocných (10 žen, průměrný věk $39,7 \pm 12,4$ roku) podstoupilo SSAH, 5 z nich vpravo. Objem se zmenšil u hippocampu o 58,0% u amygdaly o 55,2%. 3 roky po operaci bylo Engelovo skóre I u 74%, II u 22% a III u 4%. U 10 pacientů (3 ženy, průměrný věk $36,6 \pm 12,5$ roku) léčených AMTR (3 vpravo) bylo odstraněno 83,5% hipokampu a 53,1% amygdaly. 2 roky po operaci bylo Engelovo skóre I u 50 %, 2 u 30 %, III u 10 % a IV u 10 %.

Kognitivní výsledky SSAH jsme zpracovali ve 2 článcích. V prvním (Vojtěch Z. et al., 2012- **příloha 9**) jsme popsali skupinu 31 nemocných, u kterých jsme neuropsychologickým vyšetřením (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised a Wechsler Memory Scale-Revised) provedeným před SSAH a rok po ní na skupinové úrovni zjistili zvýšení IQ, VIQ resp. PIQ o 4, 3 resp. 4 body ($p < 0,05$). Na individuální úrovni se IQ, VIQ resp. PIQ signifikantně zlepšilo u 5 (17,2%), 4 (13,8%) resp. 4 (13,3%) pacientů. Na skupinové úrovni jsme nezjistili žádné signifikantní změny ve vyšetření paměti se změnami celkového, verbálního a vizuálního MQ 1, 3 resp. 0 bodů. Na individuální úrovni se signifikantně zlepšil celkový MQ u 3 (10,3 %) a verbální MQ u 1 (3,4 %). U 1 nemocného (3,3 %) se signifikantně zhoršil vizuální MQ.

Ve druhé studii (Malíková H. et al., 2012- **příloha 10**) jsme na skupině 35 pacientů porovnávali neuropsychologické výsledky s MRI volumetrií reziduálního hipokampu. SSAH redukovala objem hipokampu o $(58 \pm 17\%)$ vlevo a o $(54 \pm 27\%)$ vpravo. Stejně jako v prvním článku se IQ po zákroku zvýšilo. V celé skupině se signifikantně zlepšil verbální MQ a sémantická dlouhodobá paměť. U nemocných léčených vpravo došlo ke zlepšení verbální paměti, odloženého vybavení a sémantické dlouhodobé paměti. U pacientů po levostranném zákroku jsme změny paměti nepozorovali. Zjistili jsme trend ke zlepšení vizuální paměti u pacientů operovaných na řečově dominantní straně v závislosti na větší redukci objemu hipokampu.

2.3 Diskuze

SSAH jsme začali znovu používat proto, abychom se vyhnuli poškození neokortexu a drah bílé hmoty. Postupně se ukázalo, že i léze cílových meziotemporálních struktur jsou šetrnější. Publikovali jsme zkušenosti s nejrozsáhlejším souborem pacientů s MTLE léčeným stereotaktickými termolézemi (Liščák et al., 2010).

Naše výsledky lze obtížně porovnávat s literaturou. Jediné práce používající podobný postup jsou k dispozici z London, Ontario (Blume WT. et al., 1997; Parrent AG. a Blume WT., 1999). Jejich epileptologický efekt byl však horší než výsledky mikrochirurgie i naše stereotaktické zkušenosti (jen 10 % pacientů bylo bez záchvatu). Důvodem této diskrepance je použitá metoda. Naše modifikace SSAH umožňuje vytvoření splývající léze, jejíž hranice jsou tvarované podle individuálních anatomických poměrů. Předozadní rozměr léze, která kromě amygdaly a hipokampu postihuje také parahipokampální gyrus, je větší než ve srovnávané práci. V ní navíc nebyla provedena volumetrie, nelze tedy porovnávat ani morfologické výsledky. Jedna trajektorie z okcipitálního přístupu je sice delší, měla by však být bezpečnější než vícečetné trajektorie z laterálního přístupu. Uváděná frekvence komplikací je ale v obou pracech srovnatelná (Parrent AG. a Blume WT., 1999; Liščák R. et al., 2010).

Další přístup ke stereotaktické léčbě epilepsie je vytváření termolézí diagnostickými elektrodami podle konkrétních elektrofyziologických výsledků. To však znemožňuje jejich tvarování, a proto se tento postup považuje za paliativní (Catenox H. et al., 2008).

Výhodou transokcipitálního přístupu je, že destruuje hipokampus v dlouhé ose. Orientace lézí je na tuto osu kolmá. To možná dává výkonu relativní selektivitu spočívající v přerušení preferenčně epileptogenních okruhů probíhající v dlouhé ose hipokampu (Kondo H. et al., 2008, 2009).

SSAH destruuje meziotemporální struktury (amygdalu, hipokampus, PRC, EC) jen parciálně (Malíková et al., 2009, 2010). Vzhledem k transokcipitálnímu přístupu je cílena hlavně na hlavu a přední část těla hipokampu. Zadní část těla a ocas hippocampu šetří, což může být podkladem lepších paměťných výsledků (Bonelli SB. et al., 2010). Studie, která porovnávala epileptologické efekty malé (25mm) a velké (35mm) resekcce hipokampu, sice nacházela obdobné epileptologické a neuropsychologické výsledky (Helmstaedter C. et al. 2011). V porovnání s mikrochirurgií je však redukce objemu meziotemporálních struktur po SSAH daleko menší (Malíková H. et al., 2010; Schramm J., 2008) a neokortikální struktury šetří zcela. V jiných pracech nacházené další svrašťování reziduálního hipokampu (Baxendale SA. et al., 2000; Mueller CA. et al., 2009) jsme nenalezli.

Naše studie prokazují srovnatelné epileptologické výsledky s mikrochirurgií a podporují názor, že přerušení spojů v epileptogenní síti může být pro odstranění záchvatů dostačující, i když není cílová struktura kompletně anatomicky zničena. Nemůžeme však odhadnout, zda SSAH bude moci při dlouhodobém sledování konkurovat stabilním výsledkům mikrochirurgie (Tellez-Zenteno JF et al., 2005). Z našich pozorování nelze predikovat, jak se bude chovat atrofická a glioticky změněná tkáň v okolí pseudocysty. Zdá se však rozumné začít léčbu méně invazivním zákrokem a v případě neúspěchu pokračovat rozsáhlejším výkonem.

Meziotemporální struktury, které jsou při všech typech chirurgických zákroků pro farmakorezistentní MTLE destruovány, jsou klíčové pro paměť (Frankland PW. a Bontempi B., 2005). Obava z narušení paměťových funkcí může být faktorem, který u některých nemocných vede k odmítnutí operace (zejména je-li morfologický nález normální, paměťové funkce nejsou postiženy a plánuje se operace na řečově dominantní straně) (Baxendale S. et al., 2007). Některé studie však prokázaly, že úspěšný epileptochirurgický výkon může i na dominantní straně zastavit kognitivní horšení a vzácně mírně zlepšit verbální paměť (Paglioli E. et al., 2006; Baxendale S. et al., 2008). Tato šance je poněkud větší po SAH než po AMTR (Schramm J., 2008). Část kognitivního defektu po SAH se přičítá kolaterálnímu poškození (Helmstaedter C. et al., 2004).

Na skupinové úrovni jsme po SSAH zjistili lehké zlepšení intelektových a nezměněné paměťové funkce. V oblasti intelektu a paměti bylo více zlepšených než zhoršených pacientů. Příčina zlepšení intelektových funkcí není jasná. Nález je však v souladu s řadou dalších prací (např. Morino M. et al., 2006). Může jít o důsledek vymizení záchvatů, a tedy celkově lepšího pacientova stavu, nebo test-retest efektu (Engman E. et al., 2006). Ten jsme se však snažili

eliminovat užitím statistických metod- *reliable change indices*) (Jacobson NS. a Truax P., 1991; Evans C. et al., 1998).

K vysvětlení zhoršení paměti po epileptochirurgických operacích byly navrženy 2 modely (Chelune GJ. et al., 1991): 1. Teorie hipokampální rezervy předpokládá, že kontralaterální hipokampus má potenciál podporovat po operaci paměťové funkce. 2. Model funkční adekvátnosti postuluje, že pro pooperační paměťovou výkonnost je rozhodující předoperační funkce ipsilaterálního (resekovaného) hipokampu. Studie fMRI však prokazují, že v paměťových funkcích je angažováno mnoho dalších struktur (např. parahipokampální gyrus a neokortex) (Dupont S. et al., 2000).

Na skupinové úrovni jsme nenašli horšení paměti a žádný pacient se nezhoršil ve verbální paměti, a to i přes to, že většina z nich byla operována na řečově dominantní straně. To je výsledek, který je u mikrochirurgie neobvyklý. Většina prací totiž na skupinové úrovni prokazuje po levostranných výkonech horšení verbální paměti (Schramm J., 2008). Při korelaci neuropsychologických výsledků a redukce objemu hipokampu jsme zjistili trend k lepšímu vizuální paměti (Lee TM. et al., 2002) při větší objemové redukci levého hipokampu (Malíková H. et al., 2012). To může být důsledkem eliminace epileptické aktivity (Novelly RA. et al., 1984), normalizace hypometabolismu (Rausch R. et al., 1994) nebo pooperačního zlepšení neuronální plasticity (Helmstaedter C. a Elger CE., 1998). Obě pozorování podporují hypotézu funkční adekvátnosti.

Na individuální úrovni došlo k celkovému zhoršení paměti u pacientky operované na dominantní straně, s nadprůměrnými předoperačními paměťovými výkony a bez průkazu léze. I SSAH tedy může být riziková při kumulaci negativních prognostických faktorů.

Lze tedy uzavřít, že jen parciální destrukce cílových mezeitemporálních struktur nemusí v porovnání s mikrochirurgií znamenat horší epileptologický výsledek a může přinést lepší výsledek neurokognitivní, zejména u pacientů s plnou konkordancí prechirurgických dat (shodně jednostranné IED, video-EEG začátek záchvatu s korespondující semiologií, MTS na MRI, temporální hypometabolismus na PET a lateralizované neuropsychologické oslabení).

D. Závěry

Z rozboru vlastního materiálu i publikovaných metaanalýz plyne, že farmakorezistentní MTLE je nejčastější chirurgicky řešenou epilepsií. Výsledky operací jsou u ní lepší než u ložiskových epilepsií jiných lokalizací. Mikrochirurgie však není úspěšná vždy a není prostá rizik a nežádoucích účinků. Jako její alternativy přicházejí v úvahu metody ablační a neablační, přičemž ablační jsou zatím pro klinické testování nadějnější.

Z našich dosavadních zkušeností vyplývá, že:

1. Radiochirurgická léčba:
 - a) Má v porovnání s mikrochirurgií horší dlouhodobé epileptologické výsledky.
 - b) Event. pozitivní efekt je časově odložený a v časné fázi po výkonu jsou pacienti ohroženi radiotoxickou reakcí se zvýšením frekvence záchvatů a vznikem nitrolební hypertenze.
 - c) Stejně jako u mikrochirurgie se mohou vyskytnout trvalé nežádoucí účinky (např. kognitivní a neurooftalmologické).
2. Stereotaktické radiofrekvenční termolýze:
 - a) Mají krátkodobé epileptologické výsledky srovnatelné s mikrochirurgií.
 - b) Léčbu pacienti snášejí dobře; komplikace jsou lehké a reverzibilní.
 - c) Zřejmě proto, že nedochází ke kompletní destrukci cílových struktur, jsou nežádoucí vedlejší účinky (např. kognitivní) méně vyjádřené. Vzhledem k minimalizaci kolaterálního poškození jsou méně časté i jiné komplikace (např. neurooftalmologické).

Slabinou této práce je absence obrázků a peroperačních fotografií v úvodu. Budu se to snažit napravit v další práci na tomto tématu. Nedostatkem našich publikovaných prací jsou malé počty léčených pacientů. V případě RS jsme detailněji nezpracovali kognitivní účinky léčby. U SSAH je zase krátká doba sledování. V našem materiálu dále chybí přímě srovnání epileptologických a kognitivních výsledků mikrochirurgie a SSAH. Práce na tomto tématu v současnosti probíhají.

U obou léčebných metod by byly vhodné multicentrické studie na velkých skupinách pacientů, v případě RS ovšem s vědomím velkého rizika neúspěchu a závažných nežádoucích účinků.

Dále se práce zabývá jen strategiemi zaměřenými na minimalizaci destrukce epileptogenní sítě. Část neúspěchů mikrochirurgie je však zapříčiněna právě přílišnou selektivitou. Zde může pomoci sofistikovanější diagnostika. I k této problematice se chci později vrátit.

Seznam příloh:

1. Vojtěch Z, Vladyka V, Kalina M, Nešpor E, Seltenreichová K, Šemnická J, Liščák R. The use of radiosurgery for the treatment of mesial temporal lobe epilepsy and long-term results. *Epilepsia* 2009;50:2061-71. IF 3.955
2. Preiss J, Vojtěch Z, Vladyka V. Kognitivní a psychosociální změny po radiochirurgii farmakorezistentní meziotemporální epilepsie gama nožem. *Čes Slov Neurol Neurochir* 2003;66:183-90. IF 0.047
3. Kalina M, Liščák R, Vojtěch Z, Adámková E, Procházka T, Marečková I, Vladyka V. Stereotactic amygdalohippocampectomy for temporal lobe epilepsy: promising results in 16 patients. *Epileptic Disord* 2007;9 (Suppl 1):S68-74. IF 1.068
4. Liščák R, Malíková H, Kalina M, Vojtěch Z, Procházka T, Marusič P, Vladyka V. Stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy in the treatment of mesial temporal lobe epilepsy. *Acta Neurochir (Wien)* 2010;152:1291-8. IF 1.329
5. Malíková H, Liščák R, Vojtěch Z, Procházka T, Marečková I, Dbalý V, Vymazal J, Kalina M, Vladyka V. Temporal lobe epilepsy in adults and possibilities of neurosurgical treatment: the role of magnetic resonance. *Cas Lek Cesk* 2011;150:254-9.
6. Malíková H, Vojtěch Z, Liščák R, Procházka T, Vymazal J, Vladyka V, Keller J, Kalina M. Stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy for the treatment of mesial temporal lobe epilepsy: correlation of MRI with clinical seizure outcome. *Epilepsy Res* 2009;83:235-42. IF 2.479
7. Malíková H, Liščák R, Vojtěch Z, Procházka T, Vymazal J, Vladyka V, Druga R. Stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy: does reduction of entorhinal and perirhinal cortices influence good clinical seizure outcome? *Epilepsia* 2011;52:932-40. IF 3.961
8. Malíková H, Vojtěch Z, Liščák R, Procházka T, Vymazal J, Marečková I, Kalina M, Dbalý V, Keller J, Vladyka V. Microsurgical and stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy for the treatment of mesial temporal lobe epilepsy: different volume reduction, similar clinical seizure control. *Stereotact Funct Neurosurg* 2010;88:42-50. IF 1.881
9. Vojtěch Z, Krámská L, Malíková H, Seltenreichová K, Procházka T, Kalina M, Liščák R. Cognitive outcome after stereotactic amygdalohippocampectomy. *Seizure* 2012;21:327-33. IF 1.649
10. Malíková H, Krámská L, Liščák R, Vojtěch Z, Procházka T, Marečková I, Lukavský J, Druga R. Stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy for the treatment of temporal lobe epilepsy: Do good neuropsychological and seizure outcomes correlate with hippocampal volume reduction? *Epilepsy Res* 2012 May 14. [Epub ahead of print] IF 2.302

FULL-LENGTH ORIGINAL RESEARCH

The use of radiosurgery for the treatment of mesial temporal lobe epilepsy and long-term results

*Zdeněk Vojtěch, †Vilibald Vladyka, *Miroslav Kalina, *Evžen Nešpor,
*Kateřina Seltenreichová, ‡Jitka Šemnická, and †Roman Liščák

*Department of Neurology; †Department of Stereotactic and Radiation Neurosurgery; and
‡Department of Biophysics, Na Homolce Hospital, Prague, Czech Republic

SUMMARY

Purpose: To determine the efficacy of gamma knife radiosurgery in the treatment of mesial temporal lobe epilepsy due to mesial temporal sclerosis.

Methods: Between November 1995 and May 1999, 14 patients underwent radiosurgical entorhinoamygdalohippocampectomy with a marginal dose of 18, 20, or 25 Gy to the 50% isodose following a standard preoperative epilepsy evaluation.

Results: One patient was classified as Engel Class Ib, three were Engel Class IIc, one was Engel Class IIIa, and two were Engel Class IVb in a subgroup of seven patients who were unoperated 2 years prior to the last visit and at least 8 years after irradiation (average 116 months). The insufficient effect of irradiation led us to perform epilepsy surgery on another seven patients an average of 63.5 months after radiosurgery. The average follow-up period was 43.5 months after the operation. Four patients are seizure-free; one is Engel Class IIb and one is Engel Class IIc. One patient cannot be classified

due to the short period of follow-up. The frequency of seizures tended to rise after irradiation in some patients. Collateral edema was observed in nine patients, which started earlier and was more frequent in those irradiated with higher doses. It had a marked expansive character in three cases and clinical signs of intracranial hypertension were present in three cases. We found partial upper lateral quadrant anopia as a permanent side effect in two patients. Repeated psychotic episodes (two patients) and status epilepticus (two patients) were also seen after treatment. No significant memory changes occurred in the group as a whole.

Discussion: Radiosurgery with 25, 20, or 18-Gy marginal dose levels did not lead to seizure control in our patient series, although subsequent epilepsy surgery could stop seizures. Higher doses were associated with the risk of brain edema, intracranial hypertension, and a temporary increase in seizure frequency.

KEY WORDS: Mesial temporal lobe epilepsy, Mesial temporal sclerosis, Radiosurgery, Gamma knife, Epilepsy surgery.

Medical therapy is the mainstay for epilepsy, with most patients well controlled on a single antiepileptic drug (Brodie & Kwan, 2002). However, approximately 30% of patients, especially those with partial epilepsy, are intractable. For these patients, epilepsy surgery provides an important therapeutic option. Mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) with mesial temporal sclerosis (MTS) (Engel, 1996; Sadler, 2006) is the most surgically amenable epilepsy diagnosis, and the results of epilepsy surgery

are clearly superior to prolonged medical therapy (Wiebe et al., 2001; Spencer et al., 2003) with a seizure-free outcome in approximately 70% of cases (McIntosh et al., 2001; Wieser et al., 2003). Major complications are rare but not negligible (Behrens et al., 1997; Rydenhag & Silander, 2001; Jutila et al., 2002). Despite this high success rate of resective epilepsy surgery, novel surgical therapies for MTLE are being evaluated (Polkey, 2003; McKhann, 2004) and radiosurgery poses an attractive alternative in this respect.

The practice of using radiation to treat various types of epilepsy dates back to the beginning of the twentieth century (Tracy, 1905; Wieser, 1939–1940; Baudouin et al., 1951). It has been shown that tumor-related epilepsy may be controlled with whole brain irradiation or interstitial

Accepted January 12, 2009; Early View publication March 23, 2009.

Address correspondence to Zdeněk Vojtěch, Department of Neurology, Na Homolce Hospital, Roentgenova 2, 150 30 Prague 5, Czech Republic. E-mail: zdenek.vojtech@homolka.cz

Wiley Periodicals, Inc.

© 2009 International League Against Epilepsy

brachytherapy treatment (Szikla et al., 1981; Spencer et al., 1984; Rossi et al., 1985; De Riu & Rocca, 1988; Warnke et al., 1992; Rogers et al., 1993). Animal experiments with stereotactic radiosurgery (SR) performed on various models of neocortical (Barcia-Salorio et al., 1985; Ronne-Engström et al., 1993) and hippocampal (Mori et al., 2000) epilepsy were also encouraging. The concept of SR (Leksell, 1951) and improvements in neuroimaging techniques opened up a whole new range of possibilities. In human medicine, SR has been reported to be successful in the treatment of epilepsy caused by arteriovenous malformations (AVMs) (Heikkinen et al., 1989; Yeh et al., 1990; Lunsford et al., 1991; Steiner et al., 1992; Sutcliffe et al., 1992; Hadjipanayis et al., 2001; Hoh et al., 2002) and this effect may not be related to AVM obliteration (Heikkinen et al., 1989). Other epileptogenic structural lesions treated with SR have been cavernomas (Kida et al., 1995; Bartolomei et al., 1999), gliomas (Schrottnner et al., 2002), and hypothalamic hamartomas (Régis et al., 2000a, 2000b; Unger et al., 2002; Nguyen et al., 2003; Barajas et al., 2005). The first attempts at radiosurgical interventions indicated for primarily epileptologic reasons were performed by fractionated radiotherapy using a linear accelerator (Heikkinen et al., 1992) and irradiation by a cobalt irradiator (Barcia et al., 1994) with positive epileptologic results reported. The excellent results reported from the first patient to be treated with the Leksell Gamma Knife (LGK) for MTLE (Régis et al., 1995) encouraged us to use SR.

Data on radiosurgical treatment of MTLE are diverse. Régis et al. (2000a, 2000b) have presented their series of 25 patients after SR for MTLE treated by 25 Gy to the 50% isodose, where they state that 81% of the 16 patients they monitored for more than 2 years were seizure-free. Seizures persisted for an average of 10.5 months (6–21) for complex partial seizures (CPS) and 15.5 months (9–22) for auras. In two patients, seizures stopped immediately after SR. The authors concluded that SR had an effect similar to that of microsurgery on MTLE. In a prospective multicenter study, Régis et al. (2004) reported 20 patients (some of them had been included in the previous group) of whom 65% were seizure-free at 2 years after treatment. The latest article by the Marseilles group (Bartolomei et al., 2008) provides information concerning an 8-year follow-up of a group of 15 patients treated with 24 Gy to the 50% isodose line, nine of whom are seizure-free (four Class IA, five Class IB). After SR 60% of patients required corticosteroid treatment for mild symptoms of intracranial hypertension. Seizures recurred in patients whose medication had been tapered or discontinued. One patient with persistent seizures was rendered seizure-free after standard anteromedial temporal lobectomy. One patient died of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) during the first year after SR. This group's overall experience reportedly includes 53 radio-

surgically treated patients with MTLE. The Marseilles group see the advantage of this treatment not only in the favorable epileptologic, but also the neuropsychological outcome (Régis et al., 2008). A multicenter trial on SR in MTLE is currently being conducted, and preliminary results show that 85% of patients treated with 24 Gy to the 50% isodose line are seizure-free (Barbaro et al., 2009; Quigg & Barbaro, 2008).

Other reports have been less enthusiastic. Kawai et al. (2001) reported two patients who were not controlled by SR with 18 Gy to the 50% isodose. Cmelak et al. (2001) saw only a temporary benefit in their patient, in whom SR with 15 Gy to the 57% isodose line was performed with a linear accelerator (LINAC). Srikiyvilakul et al. (2004) failed to control seizures in their series of five patients treated with 20 Gy to the 50% isodose. Two patients died, most likely as a consequence of seizures. The other three patients had no benefit for at least 1.5 years after SR and were rendered seizure-free after resective microsurgery. Prayson and Yoder (2007) reported their experience with four patients treated with LGK for MTLE with MTS. One of their patients died 1 month after therapy, presumably because of persistent seizure complications. The remaining three patients underwent surgical resection for persistent seizures at 18, 22, and 20 months, respectively, post-LGK. Finally, Artiges et al. (2008) described in abstract form a group of 11 patients with epilepsy secondary to mixed pathologies, 7 of whom had been treated for MTLE/MTS with 20–25 Gy to the 50% isodose. None is seizure free, but two experienced a dramatic decrease in seizure frequency with a mean follow-up of 36.9 months after treatment.

In this article we present our opinion regarding SR derived from the long-term follow-up of our patients.

MATERIAL AND METHODOLOGY

We searched our database for patients who had been treated with SR for definite MTLE with MTS and who had been evaluated and followed in our center for a minimum of 8 years. Patients harboring other morphologic lesions and those who had been followed up elsewhere were excluded. Our protocol for using SR for the treatment of intractable MTLE and the design of present study were approved by the hospital ethics committee.

Group characteristics

Between November 1995 and May 1999, we treated 21 patients with LGK SR for intractable MTLE. Three of these were treated for vascular malformations (two AVMs and one cavernoma) in the amygdalohippocampal complex. A further four patients were diagnosed and followed up elsewhere. These seven patients were excluded, and our study, therefore, deals with 14 patients whose demographic data and seizure characteristics are summarized in Table 1.

Table 1. Patient characteristics, neurologic and neuropsychological findings, electrodes used for interictal EEG and ictal video-EEG, and MRI findings

Case	DOB	F/M	Risk factors	ES (y)	Seizure type	Neurolog. notes	IQ	MQ	Interictal EEG	Ictal V-EEG	MRI
1	1961	M	MO dx, PM 18 m	2.5	CPS	PP, IL PTS	85	95	SE/SphE, SD	SE/SD	MTS (T HT)/R
2	1962	M	FS, 6 m	10	A, CPS	CL PTS	96/88/110	86	SE/SphE, FOE	SE/FOE	MTS/L
3	1983	F	DM, HC	1.5	CPS	normal	102	110	SE	SE	MTS/R
4	1970	M	FS, 1 y	4	A, CPS	normal	75/78/74	70	SE/FOE	SE/FOE	MTS/R
5	1978	M	FS, 18 m	10	CP, SGTCS	normal	75/52/70	67	SE/FOE	SE/FOE	MTS/L
6	1969	F	?, GS, 4 m	?	A, CPS, SGTCS	normal	75/74/78	64	SE/FOE	SE/FOE	MTS/L
7	1966	F	FS, 2 y	10	CPS, SG	normal	96/104/87	96	SE/FOE	SE/FOE	MTS/L
8	1964	F	FS, 15 m	9	A, CP, SGTCS	normal	87/83/94	86/88/64	SE/FOE	SE/FOE	MTS/R
9	1969	F	FS, 8 m	12	A, CPS, SGTCS	CL PTS	84/77/99	99/102/93	SE/FOE, SD	SE/FOE, SD	MTS/L
10	1946	M	FS, 18 m	6	CPS	balbuties	92/95/88	95/94/100	SE	SE	MTS/R
11	1958	M	FS, 3 y	6	CPS	normal	84/86/80	81/87/77	SE	SE	MTS/L
12	1949	F	No	38	CPS	depression, PNES	87/89/86	76/82/86	SE	SE	MTS/L
13	1968	F	FS, 1–2 y	12	A, CPS	CL PTS	90/94/98	53/66/70	SE	SE	MTS/L
14	1951	F	No	20	CPS	CL PTS	95/95/95	92/93/93	SE	SE	MTS/L

A, auras; CL PTS, contralateral pyramidal tract symptoms; CPS, complex partial seizures; DM, type I diabetes; DOB, date of birth; ES, start of afebrile epileptic seizures; F, female; FOE, foramen ovale electrodes; FS, febrile seizure; GS, generalized seizures; HC, hypoglycemic coma; IL, ipsilateral; IQ, intelligence quotient (full scale/verbal IQ/visual IQ); L, left; M, male; m, month; MO dx, meso-
 titis on the right; MQ, memory quotient; PM, purulent meningitis; PNES, psychogenic nonepileptic seizures; PP, precocious puberty; R, right; SE, scalp 10–20 montage; SD, intracranial electrodes; SphE, sphenoidal electrodes; SGTCS, secondary generalized tonic-clonic seizure; T HT, temporal lobe hypotrophy; y, year.

The patient sample comprised eight women and six men. The average age at the time of treatment was 33.4 years. Early risk factors were present in 12 patients. These were mostly febrile seizures; one patient (Patient 1) had a history of purulent meningitis and the other patient (Patient 6) had experienced repeated afebrile generalized seizures from an early age. No family history of epilepsy was found. The daughter of one patient (Patient 12) had experienced uncomplicated febrile seizures.

Epilepsy began at an average age of 10.9 years (2.5–38 years). All the patients had CPS, and auras appeared either independently or at the beginning of the seizure in six of them. CPS occasionally led to secondary generalization in four patients. By the time SR was performed, the patients had had epilepsy for an average of 23.2 years (9–46). We excluded one patient (Patient 6) from this analysis, as we were unable to confirm the precise beginning of auras and CPS in early adulthood.

Preoperative workup

All patients maintained a seizure diary at least 3 months before SR. Each patient underwent a routine presurgical examination [neurologic and neuropsychological testing including quality of life assessment, formal visual field testing, repeated interictal electroencephalography (EEG), scalp video-EEG study with ictal recording, magnetic resonance imaging (MRI) and intracarotid Amytal test]. Data on the EEG, MRI, and neuropsychological findings are shown in Table 1.

Neurologic findings were normal in seven patients. Minor hemispheric symptoms corresponding to the

lateralization of the epileptogenic zone were present in four patients (Patients 2, 9, 13, and 14). In one patient (Patient 1) these symptoms were present ipsilaterally and a history of precocious puberty was found. Video-EEG also confirmed psychogenic nonepileptic seizures in addition to epileptic seizures in one patient (Patient 12). The average full-scale IQ was 87.4 (range 75–102). Full-scale memory quotient was 83.6 on average (53–110). No visual field defects were identified before SR.

In addition to a standard scalp 10–20 electrode system, sphenoidal electrodes were used for the interictal video-EEG evaluation in two patients (Patients 1, 2). Foramen ovale electrodes (FOEs) were inserted in seven patients (Patients 2, 4–9) for ictal recording. In these patients the diagnosis of MTLE could have been established on non-invasively obtained data, and FOEs were used because this was an inclusion criterion in a multicenter study (Régis et al., 2004). The MRI study included a T₁-weighted three-dimensional (3D) acquisition, a tilted coronary T₂-weighted acquisition with a long second echo, and fluid-attenuated inversion-recovery (FLAIR) sequences (Kuzniecky & Jackson, 1995).

Unilateral MTLE was diagnosed in all patients except one (Patient 9). In this patient, data obtained by noninvasive means, including an ictal scalp video-EEG recording, were inconclusive as the ictal EEG pattern was bilateral. The FOEs registered three seizures with onset on her left and one seizure with right-sided onset. Therefore, an invasive study was performed using a combination of depth electrodes implanted along the long axis of the hippocampus from the occipital approach, and strip corticographic

electrodes inserted from the same burr holes and directed to the temporal neocortex. This study confirmed MTLE with a burned-out hippocampus on the left. A similar electrode combination was also used in our Patient 1, as temporal lobe atrophy found on MRI did not exclude neocortical temporal lobe epilepsy. MTLE was, however, confirmed by this study.

On completion of the diagnostic study, the therapeutic options were explained to all entorhinoamygdalohippocampectomy candidates in detail, with SR mentioned as one of these. If they approved, each of them signed an informed consent form.

Radiosurgical treatment

The patients underwent SR targeted to the medial temporal lobe (to the amygdala sparing the superior and mesial part, to the head and anterior half of the body of hippocampus, and to the anterior part of the parahippocampal gyrus). The radiosurgical parameters for six of our patients (Patients 2, 4–8) were the same as those described by Régis et al. (1999a, 2000a, 2000b). In fact, these patients were enrolled in the same multicenter study (Régis et al., 2004). Prominent radiation-induced responses led us to reduce the dose and volume in Patients 3 and 9–14. The irradiated volume and the dose are shown in Table 2.

This table shows that the average irradiated volume for the whole group was 6,764 mm³. In patients treated with 18–20 Gy, it was 6,388 mm³ on average (ranging from 5,200 to 8,900), whereas in those irradiated with 25 Gy, the average volume was 7,267 mm³ (6,600–7,700).

Follow-up

After SR, patients were monitored at 3-monthly intervals. Their seizure calendars were checked and seizure frequency per month was determined. We searched for any side effects of the therapy. We used the Wilcoxon test to analyze the difference in seizure frequency before and at various intervals after irradiation [SPSS for Windows, Release 10.1.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A.)]. Early follow-up was limited to 39 months as that was the period preceding the date our first patient was operated on. Thereafter neurologic controls were planned at least once a year.

For MRI controls, we used tilted coronary T₂-weighted and native and postcontrast T₁-weighted sections. The post-SR control examination was scheduled after 6 months in approximately half of the patients (Patients 2 and 4–8), and at yearly intervals on the remainder. MRI was performed more frequently on symptomatic patients. We followed the changes in the target area and collateral reactions, the time when they appeared, and the length of their duration. MR spectroscopy examinations were performed at least once per year for 3 years in the case of six patients (Patients 2 and 4–8) (Hajek et al., 2003). Formal visual field testing was repeated on average 23 months (18–27) after SR. Neuropsychological control testing was performed at least 24 months (average 27 months) after SR in 12 patients (Patient 10 refused to participate and Patient 3 had psychosis at that time). We used the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised, Wechsler Memory Scale-Revised, Washington Psychosocial Inventory, and Epilepsy Surgery Inventory-55 (ESI-55) tests.

Table 2. Radiosurgical parameters, follow-up, adverse effects, reoperations, and Engel scores

Case	SR (m/y)	Volume (mm ³)	Dose (Gy)	T2	T1 enh	Edema	Mass effect	ICH	CS	Adverse effects	Reoperation	ES/39	FU(m)	ES/LV
1	XI/95	8,900	20	+++ (14)	+++ (14)	+++ (14)	+(14)	0		0	0	IIa	138	IIIa
2	VI/96	7,700	25	+(6)	+++ (12)	+(12)	0	0		0	0	IIIa	131	IIc
3	XII/96	7,300	20	+++ (12)	+++ (12)	++ (12)	0	ICH	p.o. (6)	P (VIII/2002)	AHKE (II/2003)	IVb	53/51	Ia
4	II/97	6,700	25	++ (12)	++ (12)	0	0	0		0	AHKE (V/2001)	IVb	51/72	Ia
5	II/97	7,400	25	+(6)	+++ (12)	++ (12)	0	0		0	0	IIIa	123	IIc
6	II/97	7,600	25	+(12)	+++ (18)	+++ (18)	++ (18)	ICH	i.v. (3)	HQ	0	IIIa	123	IIc
7	IX/97	7,600	25	+++ (9)	++ (9)	++ (9)	++ (9)	ICH	i.v. (3)	HQ	AHKE (VI/2006)	IIIa	105/11	Ia
8	XI/97	6,600	25	+(12)	+(8)	0	0	0		0	AHKE (III/2001)	IVc	40/74	IIb
9	IV/98	5,200	18	+(15)	+(22)	+(22)	0	0		P (I/2001), G, PNES	AHKE (V/2008)	IVb	109	SFU (Ia)
10	XI/98	5,900	18	+(12)	++ (24)	++ (24)	0	0		0	0	IVb	102	IVb
11	XI/98	5,700	18	+(24)	+(24)	0	0	0		0	0	IVb	102	IVb
12	XII/98	6,000	18	+(24)	+(24)	0	0	0		0	AHKE (XI/2005)	IIIa	71/18	Ia
13	V/99	6,100	18	+(12)	+(12)	0	0	0		0	AHKE (VI/2004)	IIIa	61/35	IIId
14	V/99	6,000	18	+++ (20)	+++ (20)	++ (20)	0	0		0	0	IIIa	96	Ib

+ to +++, intensity of symptoms (the numbers in brackets indicate numbers of months they occurred after irradiation); AHKE, microsurgical entorhinoamygdalohippocampectomy; CS, corticosteroid therapy; Dose, dose of radiation to the 50% isodose; ES/39, Engel score at 39 months; ES/LV, Engel score at last visit; FU, follow-up in months after SR (the fraction indicates the follow-up status of operated patients, the numerator gives the length of follow-up prior to the operation, the denominator the follow-up period after the operation); HQ, homonymous upper quadrant anopia; ICH, clinical signs of intracranial hypertension; i.v., intravenously; P, psychosis; p.o., per os; SFU, short follow-up; SR, date of SR; T1 enh, postcontrast enhancement; T2, T2 hyperintensity; Volume, irradiated volume; m, month; y, year.

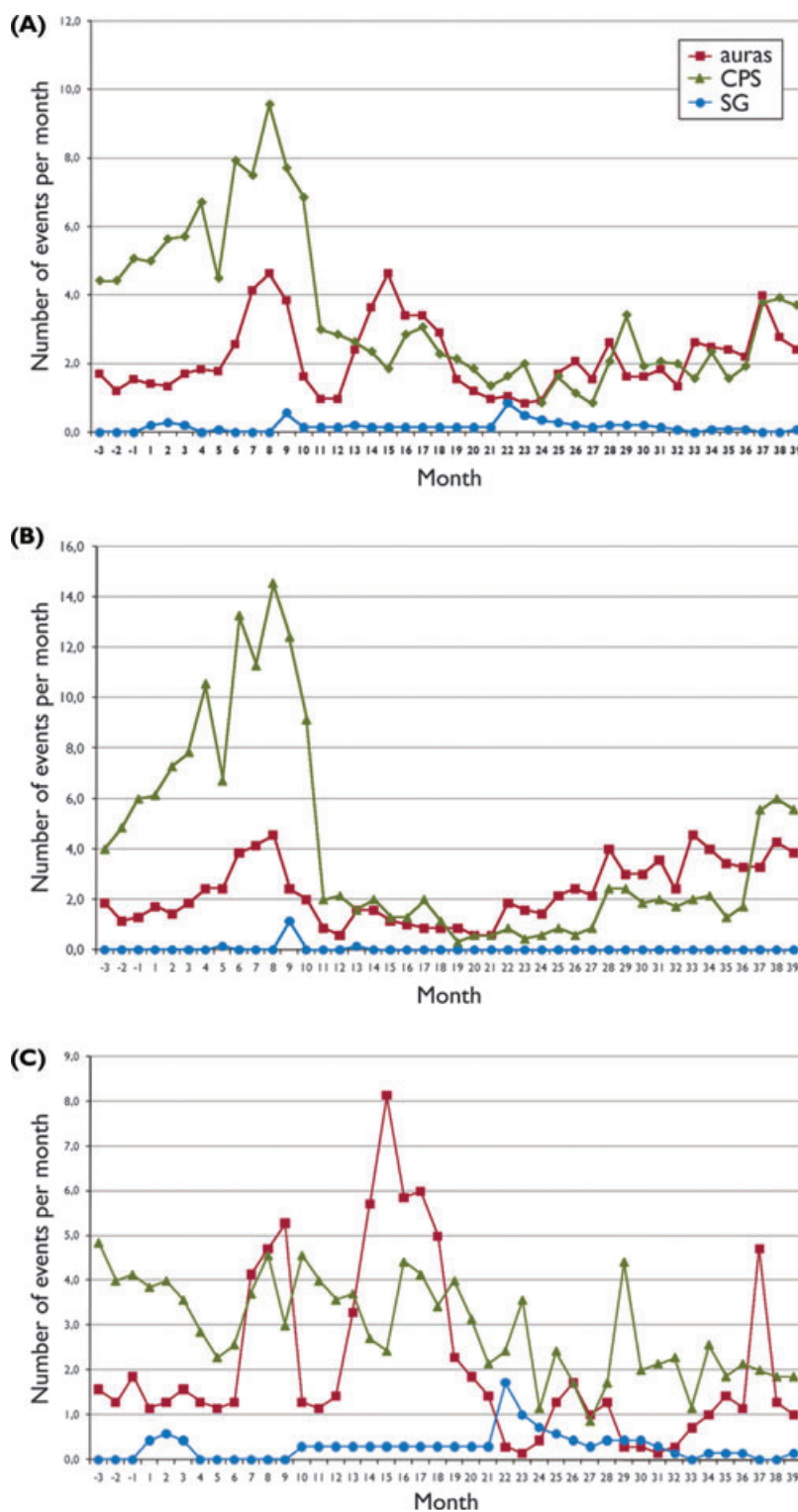


Figure 1.

(A) Average numbers of auras, complex partial seizures (CPS), and secondary generalized tonic-clonic seizures (SGTCS) per month in the whole group. (B) Average numbers of auras, CPS, and SGTCS per month in the subgroup irradiated with a higher dose (25 Gy to 50% isodose). (C) Average numbers of auras, CPS, and SGTCS per month in the subgroup subjected to lower doses of radiation (18–20 Gy to 50% isodose).

Epilepsia © ILAE

RESULTS

Seizure frequency

Long-term follow-up results are shown in Table 2. We can divide our patients into two subgroups: unoperated

and operated. An average of 116 months (range 96–138 months) after SR no unoperated patient was seizure-free. One patient was Engel Class Ib, three were Engel Class IIc, one was Engel Class IIIa, and two were Engel Class IVb 2 years prior the last visit at least 8 years after

irradiation in an unoperated subgroup. The Engel score was IIa in one, IIIa in four, and IVb in two of patients in this subgroup 39 months after irradiation. We chose this time point for analysis as that was the time our first patient had been operated and it was, therefore, the longest time interval after SR for which the whole group could be scored. We can see that results have somewhat improved after a longer follow-up period. Two patients (Patients 5 and 14) reported that they had not had seizures in the 3 months prior to their last control. But Patient 5 had 28–63 unpleasant auras and Patient 14 had 0–9 typical epigastric auras per month.

Standard microsurgical navigated amygdalohippocampectomies (Wieser, 1986; Wurm et al., 2000) were carried out on seven patients in our sample because of the insufficient antiepileptic effect of the previous therapy after repeated video-EEG ictal studies. In this subgroup the effect of SR was poor. Thirty-nine months after treatment Engel scores were IIIa in three patients, VIb in three patients and IVc in one patient. Operations were performed on average 63.5 months (range 40–105) after SR and the patients were followed-up for an average period of 43.5 months (range 11–74). Four of them have been seizure-free for 11–72 months, one patient has rare postoperative seizures, and one has nondisabling nocturnal seizures. We did not include Patient 9 in this analysis as her follow-up is too short for the Engel classification. We evaluated her at the time the revised article was submitted, 14 months after the operation. She has been seizure-free since the operation despite the high frequency of her preoperative seizures and feels psychological improvements in her anxiety disorder.

In relation to the development of the edema presented below, data on the early development of seizure frequency might be of interest. In the graphs below we have attempted to graphically document trends in the early development of seizure frequency in the group as a whole, as well as in subgroups of patients irradiated with higher and lower doses. The parameters are the average number of seizures, which is the total number of seizures in a given month divided by the number of patients in that particular group.

We can see from the consolidated graph (Fig. 1A) that the initial frequency of CPS showed a tendency to increase at about 4–10 months after irradiation, after which it decreased and continued to fall by 2 years following irradiation. The frequency of auras partially followed this trend. Between about the 12th and 19th months they again tended to become more frequent. However, the overall number of auras and CPS registered before irradiation was practically the same as at the end of the 39-month follow-up period, as their frequency began to rise again. The frequency of secondary generalized seizures was low in our group overall and we cannot draw any clear conclusions from our findings. Fig. 1B illustrates the development of

seizure frequency in a subgroup of patients who received higher doses of radiation (Patients 2, 4–8). When compared with the subsequent Fig. 1C, it shows that this subgroup is particularly responsible for the previously recorded increase of frequency of CPS following SR. This trend was most marked in Patients 1, 2, 4, and 5. Fig. 1C shows the results of the subgroup exposed to lower doses of radiation. In this case, the initial increase in the frequency of CPS has disappeared and the subsequent fall in their frequency seems more prolonged. On the other hand, this subgroup is probably responsible for the two-level increase in the frequency of auras on Fig. 1A. Again, this trend was not obvious in all patients and was most marked in Patients 8 and 13.

Using the Wilcoxon signed rank test, we compared the difference in average frequency of seizures during the period of 3 months before treatment and between the following periods after the treatment (expressed in months after the treatment): 7–9, 13–15, 25–27, and 37–39. We found no significant difference in frequency for auras and secondary generalized seizures in any of the tested periods. However, we did find a significant decrease in the frequency of CPS between the 13th and 15th months and the 25th and 27th months ($p = 0.023$ and $p = 0.001$, respectively). In the remaining periods (7–9, 37–39) no significant difference was found ($p = 0.637$, $p = 0.176$).

The significant differences in CPS were further analyzed, and a significant reduction in the number of CPS was found. Between the 13th and 15th months a reduction of 20% ($p = 0.019$) and 30% ($p = 0.048$) and between the 25th and 27th months a reduction of 40% ($p = 0.004$) and 50% ($p = 0.016$) of the original value were significant. In both cases (13–15, 25–27 months) showing a reduction in CPS frequency we also tested the influence played by the size of the applied dose (18–20 Gy and 25 Gy). For that purpose the patients were categorized into four subgroups—according to the applied dose: lower (18–20 Gy) and higher (25 Gy) and according to the reduction in the number of CPS (for 13–15 a reduction of 30% and for 25–27 a reduction of 50%): yes and no. Each of the two periods were tested respectively using the Fisher's exact test (both one-tailed and two-tailed), which indicated no relation between the reduction in CPS frequency and the level of the applied dose in our group of patients for these two particular periods. The statistical analysis of the results we obtained should only be taken as indicative, given the small size of the patient group studied.

No significant differences between performance on neuropsychological testing (Preiss et al., 2003) before and after SR were found. Average full scale IQ, verbal IQ, and performance IQ differences were -1.1 (ranging between $+8$ and -9), -1.2 ($+7$ and -8), and -1.2 ($+6$ and -13), respectively. In memory testing, there were no significant differences in memory testing registered in the whole

group with an average memory quotient (MQ) difference of +0.3 (+24 and -29). At the individual level these changes were significant in four patients, being more than one standard deviation (SD). Two scored better (Patients 12 and 14) and two worse (Patients 6 and 9). No statistically significant changes in the quality of life were found. The adverse effects of the treatment are shown in Table 2. Since the SR, two patients had experienced epileptic status (Patients 6 and 13), one (Patient 7) had had frequent hospital admissions due to seizure cumulation, and two (9 and 12) had sustained repeated injuries during their seizures.

Partial upper lateral quadrant anopia was observed on the visual field testing in two patients (Patients 5 and 6), probably as a permanent side effect of SR, although the patients themselves did not register this. In two patients (Patients 3 and 9), psychosis developed after SR and in one patient (Patient 9), galactorrhea appeared.

During the operation, the neurosurgeon found atrophic scarring in the area of the anterior hippocampus, the amygdala, and chorioid plexus. Microscopic examination revealed necrotic changes and anisomorphous gliotic tissue with major perivascular deposits of hematogenous pigments. The pathologist could not draw any further conclusion as the material was partially damaged by ultrasonic aspiration.

Magnetic resonance monitoring

We have analyzed the initial MRI symptoms, their intensity and duration, the presence of edema and mass effect, and accompanying clinical symptoms. We also

noted the need for antiedematic therapy and post-SR neurologic morbidity. The results are also shown in Table 2.

T2 hyperintensity was registered on average 13.6 months after irradiation in all the patients. This tended to develop earlier in patients who had received higher doses, on average after 9.5 months, than in patients irradiated with lower doses, where it was observed after an average of 16.6 months. Postcontrast enhancement was observed in all patients and the average delay was 15.9 months: 11.7 months for those receiving higher doses, and 19 months for those irradiated with lower doses. Collateral edema was registered in nine patients on average 15.9 months after SR, again earlier and more frequently in those patients who had been irradiated with higher doses. Three of these (Patients 1, 6, and 7) had a marked expansive character on MRI, and clinical symptoms of intracranial hypertension appeared in three patients (Patients 3, 6, and 7). All those patients who had been diagnosed with intracranial hypertension symptoms were treated with corticoids over a period of 3–6 months and two of them had to be hospitalized and treated with intravenous corticoids. In Patient 1 the brain edema was asymptomatic, presumably because of the temporal lobe hypotrophy. Examples of the postirradiation changes have been provided in Fig. 2A–C.

Using MR spectroscopy, the most significant changes in spectra were observed approximately 1 year after irradiation, when an edema was observed in the irradiated area and a strong lipid signal was identified. Later, edema and lipid signals disappeared and follow-up was characterized by a decrease in *N*-acetyl-aspartate (NAA),

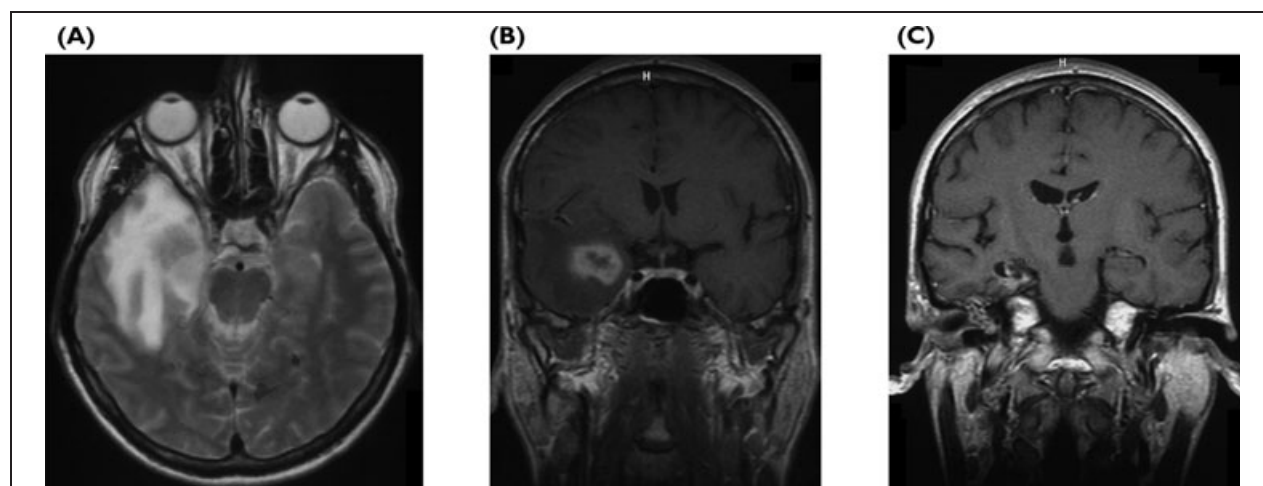


Figure 2.

An example of radiation-induced changes in patient 1. No clinical signs of intracranial hypertension were present. (A) Fourteen months after irradiation, a T₂-weighted axial section shows a marked edema in the white matter of the temporal lobe. (B) At the same time, a T₁-weighted coronal scan shows postcontrast enhancement in the target area. (C) Twenty-four months after irradiation in the same patient, there is nonhomogenous atrophy in the target area.

Epilepsia © ILAE

creatinine (Cr), and choline (Cho) concentrations in the region of the brain ipsilateral to the irradiation (LCModel calculation from voxel of interest 3.8–4.5 ml positioned in the center of the target volume). The concentrations of NAA, Cr, and Cho after SR were significantly different from the control values ($p < 0.05$) as well as from concentrations in the contralateral part of the brain ($p < 0.05$). In the contralateral amygdalohippocampal complex, the concentration of NAA was significantly increased ($p < 0.05$) (NAA: before treatment 8.81, after treatment 11.33 mM). No radiation-induced changes were observed outside the target volume.

DISCUSSION

The only article on the use and long-term results of SR in the treatment of MTLE published to date (Bartolomei et al., 2008) has given favorable epileptologic results. We failed to demonstrate the comparable effect of SR on microsurgical entorhinoamygdalohippocampectomy in our patients treated with 25 Gy, 20, and 18 Gy to the 50% isodose line during either short- or long-term follow-up. These results are in accordance with some previously published studies, which are based on a lower number of treated patients and shorter follow-up periods (Srikijvilaikul et al., 2004; Prayson & Yoder, 2007; Artiges et al., 2008). The principal objections to studies on SR in MTLE published so far have included short delays between SR and indications for microsurgical operations and the short follow-up periods of irradiated patients. Our study provides long-term observational data.

On long-term follow-up we did not find any of our patients entirely seizure-free. This discrepancy from a comparable study (Bartolomei et al., 2008) may be due to various reasons:

(1) The dose could be too low and the volume could be too small. The intensity of the radiation-induced symptoms and, in particular, the clinical symptomatology with signs of intracranial hypertension led us to alter the irradiation plan by reducing both the dose and the volume. This undoubtedly explains why our results are poorer than those reported in some previous studies. Current literature shows that any effort to decrease the risk of intracranial hypertension by decreasing the marginal dose could interfere with the desired effect of abolishing seizures (Cmelak et al., 2001; Kawai et al., 2001; Srikijvilaikul et al., 2004). This fact might explain our failure in some patients treated with lower doses. It is possible that effective radiosurgical parameters should be individualized as our most successfully treated patient (Patient 14) was irradiated with the lower dose. On the other hand, the radiation dose and volume were quite close to those used in Marseilles study, even in our lower dose subgroup. Treatment parameters were the same as in the study by Régis et al. (2004) for our six patients (Patients 2, 4–8). Their dose at

the 50% isodose was 20–25 Gy and the target volume was 6,500 to 7,500 mm³. In our higher-dose subgroup, the average target volume was 7,267 mm³ (6,600–7,700) and the dose to the 50% isodose was 25 Gy. Our worse results in this subgroup could be explained by the more severe and prolonged symptoms of intracranial hypertension in some patients.

(2) The selection of patients may have been wrong. The lengthy duration of the epilepsy and abnormal neurologic findings in some of our patients may indicate that their brain damage was more widespread and might even have affected extramesiotemporal structures. We do not believe this to be the case, since we did experience immediate epileptologic improvement after microsurgery in our operated patients. The indication of SR could be questioned in one patient, as Patient 9 could be bilateral, but she is seizure-free after left-sided microsurgical entorhinoamygdalohippocampectomy (AHKE).

(3) Another reason for the discrepancy in the results might reside in the different standards used to evaluate patients' epileptologic condition after treatment. For example, in a recent paper Rheims et al. (2008) the authors claim that 46.7% of their 15 patients benefited from SR. However, not all patients were mesiotemporal and only one of them is entirely seizure-free (Engel Class Ia).

In our opinion, this evaluation should be the same as the system used to score a patient's condition after invasive epileptosurgical procedures, in other words 2 years after surgery. We reviewed reports from six of our patients who were included in the multicenter study (Régis et al., 2004), of which two should have been seizure-free according to the article indicating the success of our center (33%). Because this evaluation is performed 24 months after the procedure, it was obviously not possibly to comply with these criteria. We assume that a different method was used for the multicenter study, but the article does not explicitly describe the exact scoring method. In our study, Patient 6 had been seizure-free for 6 months when checked 2 years after radiosurgery. However, Patient 2 was seizure-free from the 13th to the 18th month, but seizures returned during the last 6 months prior to the 2-year follow-up after SR. We were unable to find any other patient in our records who was seizure-free in the final 6 months prior to the 2-year control after irradiation. However, the study by Bartolomei et al. (2008) clearly states that the nonseizure period is assumed to be the final 6 months leading up to the last check-up, and requires that the patient's condition be stable for at least 2 years. Different methods of evaluating the results are, therefore, not the deciding factor. However, this work does show that of the 15 patients treated, 60% were Engel Class I, but only four patients were classified as Class Ia. Therefore, only around 27% were completely seizure-free.

(4) The differences in the results obtained may also be due to the low numbers of cases included in the different studies.

During short-term follow-up we recorded the following results, which are in agreement with the experiences published in the literature to date (Régis et al., 1999b, 2000a, 2000b; Hoggard et al., 2008).

(1) The group as a whole and the majority of patients experienced a decline in seizure frequency by the end of the 2-year follow-up period as compared to the period immediately preceding irradiation. However, the seizure reduction generally corresponded to the appearance of MRI atrophic changes, was delayed by months, and some patients receiving a higher radiation dose underwent a period of substantial increase in seizure frequency, which correlated with the period when the radiation-induced reaction appeared.

(2) Following SR collateral enhancement, edema and T2 hyperintensity were found within the irradiated volume as well as collateral edema of temporal lobe white matter. Radiation-induced MRI changes were associated with transient increase in seizure frequency. In three patients, symptoms of intracranial hypertension developed and we had to introduce corticoids. These symptoms corresponded to the intensity of radiation-induced changes on MRI. For this reason, we reduced the dose and the irradiated volume in patients treated later. This delayed and slightly reduced the radiation-induced reaction. MRI changes resolved in a predictable time-frame and in no patient was acute resection necessary. Long-term MRI monitoring shows progressive nonhomogenous atrophy in the target area, corresponding to MR spectroscopic findings.

A delayed seizure cessation after SR is expected and can occur as late as 28 months after treatment. Whether irradiated patients are at a higher risk of sudden unexplained death during this period is not clear (Srikijvilakul et al., 2004), but this possibility cannot be excluded (Sperling et al., 1999). In any event, delayed response presents a major disadvantage in comparison with microsurgery. No deaths have been reported due to intracranial hypertension in any study so far. Experience of protracted intracranial hypertension, associated with a temporary deterioration in their cognitive function and the need for hospitalization (Patients 5 and 6) and a failure to respond to medication, accompanied by a temporary increase in the frequency of seizures led some patients in our group to refuse open surgery due to a lack of confidence in more invasive epileptologic procedures.

The cognitive results obtained by neuropsychological testing in our group are stable with a few exceptions in both directions and we cannot draw any definite conclusion in this respect. It is of interest that a worse neuropsychological outcome was found in patients irradiated with higher doses. Only limited

data have been published on neuropsychological results after SR in MTLE.

Régis et al. (2000a, 2000b, 2004) did not find any worsening in neuropsychological testing after SR. Srikijvilakul et al. (2004) have reported no significant memory decline at a group level 6 months after SR. But they found significant declines in specific cognitive domains in three of four of their patients. On the other hand, their testing was performed too early and no results are available in this group 2 years after SR. McDonald et al. (2004) reported significant decline in long delay verbal memory in three patients after SR for left-sided MTLE. However, the results were obtained at a time when mild edema persisted on MRI.

Quadrant anopia is a well-known side-effect of entorhinoamygdalohippocampectomy and its occurrence has also been reported in radiosurgically treated patients (Régis et al., 2000a, 2000b, 2004). We had two such complications in our group. It is noteworthy that visual field defects developed in both patients with clinical signs of intracranial hypertension. Our Patient 9, who developed galactorrhea, is an interesting case. This was possibly an effect of radiation outside the target area. Two of our patients developed psychosis. In one of them (Patient 3), it continued to persist after successful microsurgical entorhinoamygdalohippocampectomy. There is as yet no mention in the literature of the risk of psychotic and epileptic status developments after SR, and the small numbers of patients in our study do not enable us to express an opinion regarding this risk. However, the occurrence of quadrant anopia in our cohort shows that SR is not entirely without risk of the possible development of neurologic deficits.

A further argument against the use of SR in the treatment of MTLE is the recurrence of seizures that has been described during antiepileptic drug tapering (Bartolomei et al., 2008). Of our group, antiepileptic medication was maintained for all of the nonoperated patients, whereas medication has been discontinued for two of our operated patients. The transient increase in seizure frequency accompanied by the risk of epileptic status development and the risk of intracranial edema with the need for hospitalization and intensive antiepileptic and antiedematous treatment also provoke questions regarding the economic effectiveness of this treatment.

CONCLUSION

SR did not lead to seizure control in our group of patients; it led to transient seizure worsening in some of them and was associated with the risk of brain edema and intracranial hypertension. SR for MTLE does not exclude the possibility of a later epileptosurgical intervention.

We cannot regard the question of radiosurgical treatment of intractable MTLE as closed.

Further work is clearly needed and a prospective multicenter trial that is under way will help clarify its role.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was not supported by any government or private foundation. We are indebted to Mrs Carey Vosecká, MA, LLB for help with English editing.

Conflict of interest: We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

Disclosure: None of the authors has any conflict of interest to disclose.

REFERENCES

- Artiges A, Massager N, Van Bogaert P, Devriendt D, Tugendhaft P, Legros B. (2008) *Epilepsy surgery with gamma knife: single centers' results*. Abstracts from the 8th European Congress on Epileptology. The commission on European Affairs of the International League Against Epilepsy, Berlin, 153 pp.
- Barajas MA, Ramírez-Guzmán MG, Rodríguez-Vázquez C, Toledo-Buenrostro V, Cuevas-Solórzano A, Rodríguez-Hernández G. (2005) Gamma knife surgery for hypothalamic hamartomas accompanied by medically intractable epilepsy and precocious puberty: experience in Mexico. *J Neurosurg* 102(Suppl):53–55.
- Barbaro NM, Quigg M, Broshek DK, Ward MM, Lamborn KR, Laxer KD, Larson DA, Dillon W, Verhey L, Garcia P, Steiner L, Heck C, Kondziolka D, Beach R, Olivero W, Witt TC, Salanova V, Goodman R. (2009) A multicenter, prospective pilot study of gamma knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy: seizure response, adverse events, and verbal memory. *Ann Neurol* 65:167–175.
- Barcia JA, Barcia-Salorio JL, López-Gómez L, Hernández G. (1994) Stereotactic radiosurgery may be effective in the treatment of idiopathic epilepsy: report on the methods and results in a series of eleven cases. *Stereotact Funct Neurosurg* 63:271–279.
- Barcia-Salorio JL, Vanaclocha V, Cerdá M, López-Gómez L. (1985) Focus irradiation in epilepsy. Experimental study in the cat. *Appl Neurophysiol* 48:152.
- Bartolomei F, Régis J, Kida Y, Kobayashi T, Vladyka V, Liščák R, Forster DMC, Kemeny A, Schröttner O, Pendl G. (1999) Gamma knife radiosurgery for epilepsy associated with cavernous hemangiomas: a retrospective study of 49 cases. *Stereotact Funct Neurosurg* 72(Suppl 1):22–28.
- Bartolomei F, Hayashi M, Tamura M, Rey M, Fischer C, Chauvel P, Régis J. (2008) Long-term efficacy of gamma knife radiosurgery in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 70:1658–1663.
- Baudouin A, Stuhl L, Perrand C. (1951) Un cas d'épilepsie focale traitée par la radiothérapie. *Rev Neurol (Paris)* 84:60–63.
- Behrens E, Schramm J, Zentner J, König R. (1997) Surgical and neurosurgical complications in a series of 708 epilepsy surgery procedures. *Neurosurgery* 41:1–9.
- Brodie MJ, Kwan P. (2002) Staged approach to epilepsy management. *Neurology* 58:S2–S8.
- Cmelak AJ, Abou-Khalil B, Konrad PE, Duggan D, Maciunas RJ. (2001) Low-dose stereotactic radiosurgery is inadequate for medically intractable mesial temporal lobe epilepsy: a case report. *Seizure* 10:442–446.
- De Riu PL, Rocca A. (1988) Interstitial irradiation therapy of supratentorial gliomas by stereotactic technique. Long term results. *Ital J Neurol Sci* 9:243–248.
- Engel JJ. (1996) Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 26:141–150.
- Hadjipanayis CG, Levy EI, Niranjan A, Firlik AD, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford D. (2001) Stereotactic radiosurgery for motor cortex region arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 48:70–77.
- Hajek M, Dezortova M, Liscak R, Vymazal J, Vladyka V. (2003) 1H MR spectroscopy of mesial temporal lobe epilepsies treated with Gamma knife. *Eur Radiol* 13:994–1000.
- Heikkinen ER, Konnov B, Melnikow I, Yalynych N, Zubkov YN, Garmashov YA, Pak VA. (1989) Relief of epilepsy by radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Stereotact Funct Neurosurg* 53:157–166.
- Heikkinen ER, Heikkinen MI, Sataniemi K. (1992) Stereotactic radiotherapy instead of conventional epilepsy surgery. *Acta Neurochir (Wien)* 119:159–160.
- Hoggard N, Wilkinson ID, Griffiths PD, Vaughan P, Kemeny AA, Rowe JG. (2008) The clinical course after stereotactic radiosurgical amygdalohippocampectomy with neuroradiological correlates. *Neurosurgery* 62:336–344.
- Hoh BL, Chapman PH, Loeffler JS, Carter BS, Ogilvy CS. (2002) Results of multimodality treatment for 141 patients with brain arteriovenous malformations and seizures: factors associated with seizure incidence and seizure outcomes. *Neurosurgery* 51:303–311.
- Jutila L, Immonen A, Mervaala E, Partanen J, Partanen K, Puranen M, Kalviainen R, Alafuzoff I, Hurskainen H, Vapalahti M, Ylinen A. (2002) Long term outcome of temporal lobe epilepsy surgery: analyses of 140 consecutive patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73:486–491.
- Kawai K, Suzuki I, Kurita H, Shin M, Arai N, Kirino T. (2001) Failure of low-dose radiosurgery to control temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery* 95:883–887.
- Kida Y, Kobayashi T, Tanaka T. (1995) Treatment of symptomatic AOVMS with radiosurgery. *Acta Neurochir Suppl* 63:68–72.
- Kuzniecky RI, Jackson GD. (1995) Temporal lobe epilepsy. In Kuzniecky RI, Jackson GD (Eds) *Magnetic resonance in epilepsy*. Raven Press, New York, pp. 107–182.
- Leksell L. (1951) Stereotactic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand* 102:316–319.
- Lunsford LD, Kondziolka D, Flickering JC, Bissonette DJ, Jungreis CA, Maitz AH, Horton JA, Coffey RJ. (1991) Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg* 75:512–524.
- McDonald CR, Norman MA, Tecoma E, Alksne J, Iragui V. (2004) Neuropsychological change following gamma knife surgery in patients with left temporal lobe epilepsy: a review of three cases. *Epilepsy Behav* 5:949–957.
- McIntosh AM, Wilson SJ, Berkovic SF. (2001) Seizure outcome after temporal lobectomy: current research practice and findings. *Epilepsia* 42:1288–1307.
- McKhann GM II. (2004) Novel surgical treatments for epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 4:335–339.
- Mori Y, Kondziolka D, Balzer J, Fellows MA, Flickering JC, Lunsford LD, Thulborn KR. (2000) Effects of stereotactic radiosurgery on an animal model of hippocampal epilepsy. *Neurosurgery* 46:157–168.
- Nguyen D, Singh S, Zaatreh M, Novotny E, Levy S, Testa F, Spencer SS. (2003) Hypothalamic hamartomas: seven cases and review of the literature. *Epilepsy Behav* 4:246–258.
- Polkey CE. (2003) Alternative surgical procedures to help drug-resistant epilepsy – a review. *Epileptic Disord* 5:63–75.
- Prayson RA, Yoder BJ. (2007) Clinicopathologic findings in mesial temporal sclerosis treated with gamma knife radiotherapy. *Ann Diagn Pathol* 11:22–26.
- Preiss J, Vojtěch Z, Vladyka V. (2003) Cognitive and psychosocial changes after Leksell Gamma knife radiosurgery for intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Cesk Neurol Neurochir* 66:183–190.
- Quigg M, Barbaro NM. (2008) Stereotactic radiosurgery for treatment of epilepsy. *Arch Neurol* 65:177–183.
- Régis J, Peragut JC, Rey M, Samson Y, Levrier O, Porcheron D, Régis H, Sedan R. (1995) First selective amygdalohippocampal radiosurgery for “mesial temporal lobe epilepsy”. *Stereotact Funct Neurosurg* 64(Suppl 1):193–201.
- Régis J, Bartolomei F, Rey M, Genton P, Dravet C, Semah F, Gastaut JL, Chauvel P, Peragut JC. (1999a) Gamma knife surgery for mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 40:1551–1556.
- Régis J, Semah F, Bryan N, Levrier O, Rey M, Samson Y, Peragut JC. (1999b) Early and delayed MR and PET changes after selective temporomesial radiosurgery in mesial temporal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 20:213–216.
- Régis J, Bartolomei F, de Toffol B, Genton P, Kobayashi T, Mori Y, Takakura K, Hori T, Inoue H, Schrottner O, Pendl G, Wolf A,

- Karita K, Chauvel P. (2000a) Gamma knife surgery for epilepsy related to hypothalamic hamartomas. *Neurosurgery* 47:1343–1351.
- Régis J, Bartolomei F, Rey M, Hayashi M, Chauvel P, Peragut JC. (2000b) Gamma knife surgery for mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 93(Suppl 3):141–146.
- Régis J, Rey M, Bartolomei F, Vladyka V, Liscak R, Schrötter O, Pendl G. (2004) Gamma knife surgery in mesial temporal lobe epilepsy: a prospective multicenter study. *Epilepsia* 45:504–515.
- Régis J, Arkha Y, Yomo S, Bartolomei F, Peragut JC, Chauvel P. (2008) Radiosurgery for drug-resistant epilepsies: state of the art, results and perspectives. *Neurochirurgie* 54:320–331.
- Rheims S, Fischer C, Ryvlin P, Isnard J, Guenet M, Tamura M, Régis J, Mauguire F. (2008) Long-term outcome of gamma-knife surgery in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 80:23–29.
- Rogers LR, Morris HH, Lupica K. (1993) Effect of cranial irradiation on seizure frequency in adults with low-grade astrocytoma and medically intractable epilepsy. *Neurology* 43:1599–1601.
- Ronne-Engström E, Kihlström L, Flink R, Hillered L, Carlson H, Lindquist C, Lin K. (1993) Gamma knife surgery in epilepsy: an experimental model in the rat (abstract). *Acta Neurochir (Wien)* 122:179.
- Rossi GF, Scerrati M, Roselli R. (1985) Epileptogenic cerebral low-grade tumors: effect of interstitial stereotactic irradiation on seizures. *Appl Neurophysiol* 48:127–132.
- Rydenhag B, Silander HC. (2001) Complications of epilepsy surgery after 654 procedures in Sweden, September 1990–1995. A multicenter study on the Swedish national epilepsy surgery register. *Neurosurgery* 49:51–57.
- Sadler RM. (2006) The syndrome of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: clinical features and differential diagnosis. *Adv Neurol* 97:27–37.
- Schrottner O, Unger F, Eder HG, Feichtinger M, Pendl G. (2002) Gamma-knife radiosurgery of mesiotemporal tumour epilepsy: observations and long-term results. *Acta Neurochir Suppl* 84:49–55.
- Spencer DD, Spencer SS, Mattson RH, Williamson PD. (1984) Intracerebral masses in patients with intractable partial epilepsy. *Neurology* 34:432–436.
- Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG, Sperling MR, Bazil CW, Shinnar S, Langfitt JT, Walczak TS, Pacia SV, Ebrahimi N, Frohish D. (2003) Initial outcomes in the multicenter study of epilepsy surgery. *Neurology* 61:1680–1685.
- Sperling MR, Feldman H, Kinman J, Liporace JD, O'Connor MJ. (1999) Seizure control and mortality in epilepsy. *Ann Neurol* 46:45–50.
- Srikijvilakul T, Najm I, Foldvary-Schaefer N, Lineweaver T, Suh JH, Bingaman WE. (2004) Failure of gamma knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy: report of five cases. *Neurosurgery* 54:1395–1402.
- Steiner L, Lindquist C, Adler JR, Torner JC, Alves W, Steiner M. (1992) Clinical outcome of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 77:1–8.
- Sutcliffe JC, Forster DMC, Walton L, Dias PS, Kemeny AA. (1992) Untoward clinical effects after stereotactic radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations. *Br J Neurosurg* 6:177–186.
- Szikla G, Betti O, Szenthe L, Schlienger M. (1981) Current experience of stereotactic irradiations in the treatment of hemispheric gliomas. *Neurochirurgie* 27:295–298.
- Tracy SG. (1905) High frequency, high potential currents, and x radiation in the treatment of epilepsy. *N Y Med J* 13:422–424.
- Unger F, Schrottner O, Feichtinger M, Bone G, Haselsberger K, Sutter B. (2002) Stereotactic radiosurgery for hypothalamic hamartomas. *Acta Neurochir Suppl* 84:57–63.
- Warnke PC, Kreth F, Ostertag CB. (1992) Effect of interstitial irradiation of temporal gliomas on the course of concomitant epilepsy. *Acta Neurochir (Wien)* 117:117.
- Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. (2001) A randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *N Engl J Med* 345:311–318.
- Wiese W von. (1939–1940) Die Röntgentherapie der traumatischen Epilepsie. *Monatsschr Psychiatr Neurol* 1–11:171–179. (microfilm only)
- Wieser HG. (1986) Selective amygdalohippocampectomy: indications, investigative technique and results. *Adv Tech Stand Neurosurg* 13:39–133.
- Wieser HG, Ortega M, Friedman A, Yonekawa Y. (2003) Long-term seizure outcomes following amygdalohippocampectomy. *J Neurosurg* 98:751–763.
- Wurm G, Wies W, Schnizer M, Trenkler J, Holl K. (2000) Advanced surgical approach for selective amygdalohippocampectomy through neuronavigation. *Neurosurgery* 46:1377–1382.
- Yeh HS, Kashiwagi S, Tew JM Jr, Berger TS. (1990) Surgical management of epilepsy associates with cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 72:216–223.

Kognitivní a psychosociální změny po radiochirurgii farmakorezistentní meziotemporální epilepsie gama nožem

Preiss J., Vojtěch Z., Vladyka V.¹

Neurologické oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

¹Oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie Nemocnice Na Homolce, Praha

Souhrn

13 nemocných farmakorezistentní meziotemporální epilepsií (7 žen a 6 mužů, průměrný věk v době ozáření 34,9 let) bylo léčeno ozářením amygdalohipokampálního komplexu (9krát vlevo, 4krát vpravo) gama nožem. Pacienti byli vyšetřeni neuropsychologickou baterií před ozářením a v průměru 27 měsíců po něm. Jeden pacient je zcela bez záchvatů, 2 beze změny, u 10 došlo ke snížení frekvence záchvatů různého stupně. Jsou hodnoceny změny intelektové výkonnosti (WAIS-R), paměti (WMS-R nebo WMS), subjektivního posouzení paměti, sociálního statutu a psychosociálních charakteristik (dotazníky SUPOS, WPSI) včetně kvality života (dotazníky DSF, ESI-55, QOLIE-89). V průměru nedošlo k podstatným rozdílům. U 4 pacientů však byly značné pooperační paměťové změny, jejich paměťové kvocienty (MQ) jsou změněny více než o 15 bodů, tj. více než o jednu standardní odchylku, přičemž u dvou je změna ve směru ke zlepšení, u dvou ke zhoršení. Podstatně přibylo invalidních důchodů (před operací 3, po operaci 10). Soubor bude dál prospektivně sledovaný.

Klíčová slova: gama nůž, radiochirurgie, amygdalohipokampektomie, meziální temporální epilepsie, neuropsychologie, kognitivní schopnosti, psychosociální výsledky, kvalita života

Summary

Preiss J., Vojtěch Z., Vladyka V.: Cognitive and Psychosocial Changes after the Radiosurgical Treatment with Gamma Knife of the Intractable Mesial Temporal Epilepsy

13 patients with intractable mesial temporal lobe epilepsy (7 women and 6 men, average age at neurosurgery was 34.9 years) underwent radiosurgical amygdalohippocampectomy with gamma knife (9 times at the left side, 4 times at the right side). Patients were examined using the neuropsychological battery before the radiosurgery and in average 27 months after it. The one patient has had no seizures, two has not changed, and in 10 of them the frequency of seizures decreased with different degree. Intellectual performance (WAIS-R), memory (WMS-R or WMS), subjective memory evaluation, social status, and psychosocial characteristics (questionnaire SUPOS, WPSI) including quality of life assessment (questionnaire DSF, ESI-55, QOLIE-89) were examined. No major differences among the patients were found. Four of them had significant changes in memory; their memory quotient (MQ) was changed for more than 15 points, which is more than one standard deviation. In two patients the change represented improvement, in two of them injury. Retirement for invalidity became more frequent (3 before surgery, 10 after it). The group of patients will be further followed up.

Key words: gamma knife, radiosurgery, amygdalohippocampectomy, mesial temporal lobe epilepsy, neuropsychology, cognitive abilities, psychosocial outcomes, quality of life

Úvod

Přes rozvoj moderní farmakoterapie epilepsie stále podstatná část nemocných nereaguje na medikamentózní léčbu vymizením záchvatů. Jde většinou o pacienty, kteří trpí epilepsiemi ložiskovými. Pokrok dosažený zejména na poli neurozobrazovacích a elektrofyziologických vyšetřovacích metod umožňuje v současnosti lokalizovat epileptogenní zónu u značné části z nich. Tito nemocní jsou pak kandidá-

ty resekcčního epileptochirurgického výkonu, který může epilepsii u značné části z nich vyléčit (1).

Epileptochirurgická léčba však není prosta chirurgických, obecně medicínských, neurologických a neuropsychologických rizik. Navíc jde o terapii značně nákladnou. Proto jsou hledány méně invazivní a ekonomičtější cesty k postižení epileptogenní zóny jiným než neurochirurgickým způsobem. Po zjištění anti-epileptického efektu radiochirurgie v animálních experimentech a při léčbě intrakraniálních lézí je jako

jedna ze slibných alternativ klasické epileptochirurgie zvažována u vybraných pacientů radiochirurgie. V současnosti jde o metodu, jejíž samotné indikace a technické provedení se vyvíjejí. Dosud publikované práce (2–4) se soustřeďují spíše na hodnocení radiochirurgie z hlediska epileptologického a výsledky neuropsychologického sledování vesměs nepřinášejí.

Při posuzování jak antiepileptické účinnosti, tak kognitivních důsledků radiochirurgické léčby epilepsie je nutno přihlížet ke specifickým této léčebné metody. Především její účinek nenastupuje bezprostředně po ozáření, ať se jedná o změny morfologické nebo funkční, jejichž součástí je i efekt léčebný. Morfologické změny nejsou bezprostředně po iradiaci na magnetické rezonanci (MRI) patrné, ale nastupují a vyvíjejí se v řádu měsíců. V dosud publikovaných sestavách radiochirurgicky léčených mezeitemporálních epilepsií (MTLE) je pozorován enhancement na 50% izodóze, otok a T2 hyperintenzita uvnitř ozářeného objemu a otok mimo tento objem postihující hlavně bílou hmotu temporálního laloku, ale někdy též diencefalon, průměrně 10 měsíců po ozáření. Výraznější radiotoxická reakce vyvolává přechodné zhoršení klinického stavu se zvýšením frekvence záchvatů a u menšiny pacientů mohou být přítomny i subjektivní a objektivní známky nitrolební hypertenze, obvykle velmi dobře reagující na kortikoterapii. Přitom nepodstatné snížení dávky (z 25 Gy na 20 či 18 Gy) a zmenšení ozařovaného objemu radiotoxickou reakci oddálí a poněkud sníží její intenzitu, zůstává však stále radionekrotická. Souběžně s těmito změnami morfologickými se vyvíjí hypometabolismus hipokampální, ale ještě více temporopolarní a v přední části temporálního laterálního neokortexu. Frekvence komplexních parciálních záchvatů má tendenci stoupat mezi 4. a 10. měsícem po ozáření a potom klesá do dvou let po ozáření asi na čtvrtinu původní frekvence. Nastává tedy redukce záchvatů až po latenci, která odpovídá regresí radiotoxických příznaků zjistitelných MRI (medián latence 12 měsíců), což je analogické s radiobiologickou odpovědí u benigních intrakraniálních lézí. Dlouhodobé MRI sledování ukazuje progresivní nehomogenní atrofii cílové oblasti. Jako trvalý vedlejší účinek ozáření se může objevit u menšiny nemocných parciální horní zevní kvadrantoanopie.

Cílem jakékoli léčby epilepsie je zlepšení kvality života. Obecně se soudí, že tohoto cíle lze dosáhnout zlepšením epilepsie, nejlépe úplným odstraněním záchvatů. Předpoklad, že vymizení záchvatů bude zlepšením kvality života následováno automaticky však může být mylný. Při těchto úvahách musí být zvažován zisk ze zlepšené kontroly záchvatů proti možnému riziku zhoršení kognitivních schopností, vliv souhry těchto faktorů na emoční stav a celkovou výkonnost nemocného a jejich zprostředkovaný dopad na stránku sociální, například zaměstnanost. Ze zkušeností s klasickou epileptochirurgií na druhé straně vyplývá, že asi u 80 % operovaných se významně zlep-

ší kvalita života, a to i pokud nejsou zcela bez záchvatů. Neuropsychologie zaujímá významné místo v prechirurgické diagnostice i pooperačním sledování (5, 6). Předoperační vyšetření především poskytuje bazální úroveň, s kterou mohou být prováděna pozdější srovnání. V kombinaci s Wadovým testem (7) může také pomoci při posouzení lateralizace a lokalizace epileptogenní zóny a k predikci pooperačního stavu, a to jak vzhledem k záchvatům, tak kognitivní výkonnosti a psychosociální adaptaci.

Cílem práce je shrnout zkušenosti z předoperačních a pooperačních neuropsychologických vyšetření u souboru pacientů ozářených v našem ústavu od listopadu 1995 do května 1999 na gama noži pro MTLE a dále sledovaných na našem pracovišti. Cílem není ani posuzovat místo radiochirurgie v kontextu ostatních léčebných modalit v léčbě farmakorezistentních epilepsií, ani detailnější rozbor klinického průběhu a epileptologických výsledků či prezentace funkčních a morfologických neurovizuálních vyšetření. To bylo předmětem předcházejícího sdělení (8).

Na základě literatury a předchozích vlastních zkušeností jsme vycházeli ze dvou hypotéz, které práce měla ověřit: 1. po radiochirurgii, vzhledem k relativně malému zásahu, nedojde k podstatnějšímu snížení kognitivních schopností pacientů. (Je známo, že AH komplex má úzký vztah k paměti, zejména dominantní hemisféry, je např. jedním z generátorů vlny P3-kognitivního evokovaného potenciálu). 2. Kvalita života bude záviset na dopadu radiochirurgického zákroku na pooperační frekvenci záchvatů, především na tom, zda dojde k úplnému vymizení záchvatů.

Materiál a metodika

Materiál

Základní charakteristiky pacientů, výsledky radiochirurgie a následné změny sociálního statutu shrnuje tabulka 1.

Soubor se skládá ze 7 žen a 6 mužů. Začátek epilepsie byl průměrně v 11,6 letech, u žen v 16,9 letech (9–38), u mužů v 6,4 letech (2,5–10). Na počáteční neurologický inzult navazoval v případech, kde se jej podařilo zjistit, volný interval průměrně 6,8 let (1–11). Všichni pacienti souboru trpěli komplexními parciálními záchvaty, 6 z nich udávalo auru samostatně či v počátku záchvatu a u 4 z nich docházelo k řídké sekundární generalizaci. Jedna nemocná měla řídkou sekundární generalizaci komplexních parciálních záchvatů bez aury. Trvání epilepsie v době ozáření bylo průměrně 23,9 let, u žen 20 let (11–28), u mužů 27,8 let (9–46).

Všichni pacienti prošli rutinním vyšetřovacím postupem prováděným na našem pracovišti u MTLE (neurologické a neuropsychologické vyšetření, opakované interiktální EEG, skalpová video-EEG studie se zachycením iktálního záznamu, Wada test). Anamnestické údaje týkající se klinického neurologického nálezu, výsledků MR mozku a antiepileptické medikace jsme podrobně uvedli jinde (8), proto je zde neopakujeme. Ve sledovaném období nedocházelo k podstatnějším změnám medikace.

Průměrný věk v době ozáření byl 34,9 let, u žen 35,4 let (meze 27–48), u mužů 34,3 let (19–52). 2 muži nebyli vyučení. Vyučených bylo 8, s maturitou 3 nemocní. Celkem 6 pacientů bylo svobodných, 4 muži a 2 ženy (z toho 3 pacienti do věku 29 let, 3 ve věku 30 let a výše). Vdané či ženatí byly 4 osoby (2 muži, 2

Tab. 1. Základní charakteristiky souboru, výsledky radiochirurgie a změny sociálního statusu po operaci.							
Pac. č. ¹⁾	Rok narození	Pohlaví Ž/M ²⁾	Zač. epi. ³⁾	Lateralita ⁴⁾	Datum SR ⁵⁾	Výsledek SR ⁶⁾	Sociální status ⁷⁾
1.	1961	M	2,5 r.	P	XI/95	2	Z → Z
2.	1962	M	10 r.	L	VI/96	2	Z → PID
3.	1970	M	4 r.	P	II/97	2	Z → ČID, pracuje
4.	1978	M	10 r.	L	II/97	2	NZ → PID
5.	1969	Ž	4 m.	L	II/97	2	Z → ČID, pracuje
6.	1966	Ž	10 r.	L	IX/97	2	NZ → ČID, pracuje
7.	1964	Ž	9 r.	P	XI/97	2	MD → PID
8.	1969	Ž	12 r.	L (vícelož.)	IV/98	2	MD → ČID, pomáhá
9.	1946	M	6 r.	P	XI/98	3	ČID, nepracuje → ČID, nepracuje
10.	1958	M	6 r.	L	XI/98	5	PID → PID
11.	1949	Ž	38 r.	L	XII/98	4	PID → PID
12.	1968	Ž	12r.	L	V/98	5	Z → Z
13.	1951	Ž	20r.	L	IX/99	1	Z → Z

Vysvětlivky: ¹⁾pac. č. = pořadí ozáření pacienta; ²⁾Ž/M = žena/muž; ³⁾zač. epi. = začátek epilepsie (tedy ne febrilní či symptomatické záchvaty), r = rok, m = měsíc; ⁴⁾L/P = vlevo/vpravo (lateralita postiženého AHK a strana ozáření); ⁵⁾SR = stereotaktická radiochirurgie; ⁶⁾1 = bez záchvatu, 2 = více než 80% redukce záchvatů, 3 = 50–80% redukce záchvatů, 4 = méně než 50% redukce záchvatů, 5 = nezměněn/a; ⁷⁾Z = zaměstnan(a), PID = plný invalid. důchod, ČID = částečný invalidní důchod, NZ = nezaměstnaný/á, MD = mateřská dovolená

ženy), rozvedené byly 3 ženy. V době před ozáření bylo 6 pacientů zaměstnaných, 2 měli plný invalidní důchod, 1 částečný invalidní důchod, 2 byli nezaměstnaní a 2 ženy byly na mateřské dovolené.

Anamnesticky měly ambulantní kontakt s psychiatrií dvě pacientky, z toho jedna pouze v pubertě. U druhé šlo o dlouhodobou ambulantní léčbu, v posledních letech spíše o podpůrnou psychoterapii. Jeden pacient byl v době, kdy docházel do 8. nebo 9. třídy základní školy, hospitalizován po vážném sebevražedném pokusu, další léčba údajně nebyla. Suicidální tendence: dvě pacientky na dotaz volí odpověď „uvažovala o dobrovolné smrti“, jeden pacient přiznával, že se pokusil o sebevraždu, ostatní volí odpověď „nepřichází v úvahu“.

Metodika

Výběr neuropsychologických zkoušek vycházel ze zásad, které jsme shrnuli dříve (9). Vyšetření by mělo zhodnotit lateralitu, osobnost a psychosociální charakteristiky, kognitivní výkonnost s důrazem na posouzení paměti a speciální neuropsychologické charakteristiky, především ve vztahu k lokalizaci a typu léze. Snažili jsme se vyšetřit všechny nemocné před i po ozáření neuropsychologickou baterií, ze které pro tuto práci uvádíme jen některé metody.

Posouzení kognitivních funkcí

- Wechslerova intelektová škála pro dospělé (WAIS-R-10).
- Wechslerova paměťová škála (WMS-11) poskytující paměťový kvocient MQ, nebo
- Wechslerova paměťová škála revidovaná (Wechsler Memory Scale-Revised – WMS-R-12), poskytující celkový paměťový kvocient a kvocienty verbální paměti, vizuální/neverbální paměti, pozornosti/koncentrace a oddáleného vybavení.
- Škála aktuální paměti (13), poskytující subjektivní sebesouzení paměťové výkonnosti (zapomínání a zapamatování).

Posouzení osobnosti a psychosociální problematiky

- SUPOS-7 (Subjektivní pocity a stavy) je sebesposuzovací dotazník obvyklých psychických stavů, obsahuje 7 škál, a to P – vnitřní psychická pohoda, pocit spokojenosti, A – činnost, aktivita, O – impulzivní reaktivita, odraťování se, N – psychi-

ký nepokoj, rozlada, D – psychické deprese a pocity vyčerpání, U – úzkostné očekávání, obavy, S – sklíčenost) (14).

– SUPOS-z, posuzovací škála k měření změn v obvyklých psychických stavech (14).

– DSF, Dotazník spokojenosti a frustrace (15), skládá se z 24 položek, rozdíl mezi výsledky posouzení stupně důležitosti a spokojenosti určuje stupeň frustrace.

– WPSI, Washingtonský psychosociální dotazník pro záchvatová onemocnění (16). Má 132 položek, 10 klinických škál a 3 kontrolní škály k ověření validity odpovědí.

– ESI-55 (Epilepsy Surgery Inventory-17) je sebesposuzovací dotazník pro operace epilepsie o 55 otázkách, ze kterých se odvozují hodnoty pro 11 dimenzí a tři složené škály, popřípadě též sumární skóre.

– QOLIE-89, Quality of Life in Epilepsy (18), obsahuje 89 položek a 17 škál, psychometrické ověření české verze připravujeme k publikaci.

Vzhledem k zaměření práce neuvádíme zde výsledky pokud jde o testování lateralit, řadu neuropsychologických metod tvořících Halstead-Reitan Neuropsychological Battery ani výsledky Wadova testu (některé byly referovány jinde – 7). Vzhledem k malému počtu osob jsou prezentovány jen základní statistické deskripce a provedeny výpočty významnosti změn podle *t*-testu pro závislé soubory a podle neparametrických metod (sign-test a mediánový test).

Výsledky

Všech 13 pacientů absolvovalo předoperační neuropsychologické vyšetření. V průměru 27 měsíců po ozáření bylo provedeno kontrolní pooperační neuropsychologické vyšetření, které však jeden nemocný (pacient č. 9) odmítl podstoupit. Porovnání intelektové a paměťové předoperační a pooperační výkonnosti bylo tedy možné podstoupit u 12 pacientů. Porovnání psychosociální problematiky podle osobnostních metod bylo možné uskutečnit pouze u 11 nemocných.

Tab. 2. Průměrná kognitivní výkonnost ve zkouškách WAIS-R a WMS-R (nebo WMS), srovnání před a po radiochirurgii ($n = 12$).

Parametr	Před operací		Po operaci		Významnost
	Průměr \pm sd	Rozpětí	Průměr \pm sd	Rozpětí	
CIQ ¹⁾	85,8 \pm 7,8	75 – 96	84,7 \pm 9,0	73 – 100	n. s.
VIQ ²⁾	86,6 \pm 8,4	74 – 104	85,4 \pm 10,2	74 – 102	n. s.
PIQ ³⁾	87,5 \pm 11,2	70 – 110	86,3 \pm 10,9	71 – 111	n. s.
MQ ⁴⁾	80,0 \pm 14,0	58 – 104	80,3 \pm 11,8	65 – 106	n. s.

Vysvětlivky: ¹⁾celkový inteligenční kvocient; ²⁾verbální inteligenční kvocient; ³⁾performační (neverbální) intelektový kvocient; ⁴⁾paměťový kvocient (platí i pro tab. 3).

(Jedna pacientka sice provedla větší část kontrolního pooperačního posouzení kognitivní výkonnosti, ale odmítla dále pokračovat v metodách posuzujících psychosociální oblast). U všech 13 nemocných byly k dispozici údaje o jejich pooperační sociální situaci a bylo u nich možné posoudit změny v oblasti zaměstnání, invalidních důchodů, rodiny a kontaktů s psychiatrií.

Kognitivní výkonnost

Srovnání průměrných hodnot v intelektových a paměťových zkouškách před a po iradiaci shrnuje tabulka 2, žádné rozdíly nejsou statisticky významné. Diference mezi hodnotami před operací a po ozáření u jednotlivých pacientů shrnuje tabulka 3.

Intelektové výkony

Nebyly prokázány statisticky významné rozdíly v průměrných hodnotách před a po iradiaci. U dvanácti osob, u kterých jsou hodnoty jak před, tak po zákroku, u celkového IQ diference byly v průměru -1,1 (v rozpětí od +8 k -9), u verbálního VIQ v průměru -1,2 (v rozpětí od +7 k -8), u performačního (neverbálního, názorového) PIQ v průměru -1,2 (v rozpětí od +6 k -13).

Paměťové výkony

Nebyly zjištěny žádné statisticky významné rozdíly v průměrných hodnotách. U dvanácti osob, u kterých jsou údaje před a po zákroku, diference ve velikosti paměťového kvocientu MQ byla průměrně plus 0,3 bodu MQ (a sahala od +24 až k -29). Tedy u 4 ze 12 pacientů, u kterých jsou výsledky jak předoperační, tak pooperační, došlo k značným změnám, jejich paměťové kvocienty (MQ) jsou změněny více než o 15 bodů, tj. více než o jednu standardní odchylku, přičemž u dvou je změna ve směru k zlepšení, u dvou k zhoršení (+24 a +22 bodů, respektive o -20 a -29 bodů MQ). Nelze je vysvětlit jako změny v rámci náhodného kolísání nebo statistické chyby měření. Oboje vyžaduje další sledování.

Subjektivní posouzení paměti podle Škály aktuální paměti bylo možné srovnat pouze u 8 osob, rozdíly nebyly významné, trend byl spíše k méně stížnostem na paměť. Nižší čísla zde znamenají lepší úroveň

paměťové výkonnosti, hodnoty pro zapomínání před operací byly 104,9 (SD \pm 24,6) a pro zapamatování 74,4 (SD \pm 12,8), po operaci 96,5 (SD \pm 19,5) a 65,3 (SD \pm 14,5).

Psychosociální adaptace a kvalita života

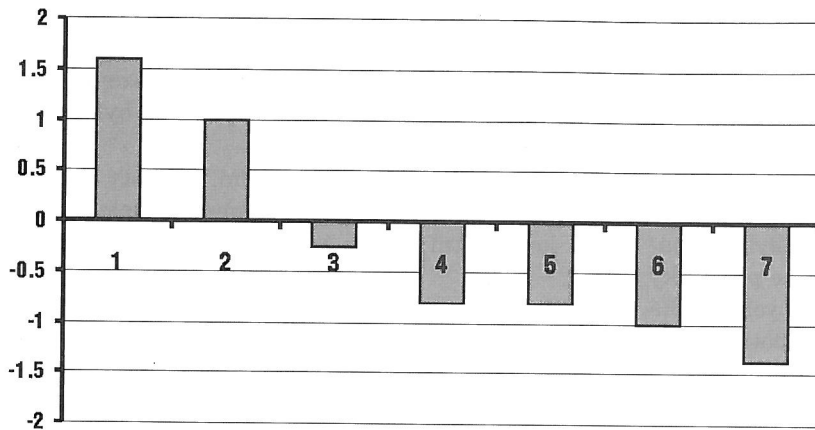
Validita odpovědí řady pacientů byla pravděpodobně snižena. Podle validizačních škál obsažených v metodě WPSI validně odpovídalo 6, nevalidně 7 pacientů. Jeden pacient odmítl provést dokonce i před ozářením většinu osobnostních metod a po něm odmítl provést cokoliv, včetně kognitivních a speciálních neuropsychologických metod.

SUPOS-z

Jestliže nemocní měli sami porovnat, jak se liší jejich subjektivní pocity před a po iradiaci, vycházejí průměrné hodnoty pro celý soubor 11 osob příznivě, tj. jako vyšší psychická pohoda, vyšší aktivita, nižší

Tab. 3. Diference mezi výkony v kognitivních zkouškách WAIS-R a WMS-R (nebo WMS) podle jednotlivých pacientů před a po radiochirurgii.

Pacient	Diference CIQ ¹⁾	Diference VIQ ²⁾	Diference PIQ ³⁾	Diference MQ ⁴⁾
1.	+8	+7	+6	+11
2.	+1	+1	+1	+7
3.	0	-3	+4	0
4.	-2	-7	+1	+2
5.	+1	+1	+4	+24
6.	-4	-3	-7	-20
7.	-9	-6	-13	-5
8.	-5	-3	-7	-29
9. odmítl kontrolu				
10.	+1	+1	+1	+8
11.	-2	-1	-7	-11
12.	-5	-8	0	+22
13.	+5	+7	+2	-5
Průměr	-1,1	-1,2	-1,2	+0,3



Graf 1. Změny v subjektivním prožívání (podle SUPOS-7) po radiochirurgii u souboru pacientů. Vysvětlivky: Podle sebeposouzení pacientů vyšší psychická pohoda (sloupec 1), vyšší aktivita (sloupec 2), nižší impulzivní odreagování (sloupec 3), nižší neklid (sloupec 4), nižší deprese (sloupec 5), nižší úzkost (sloupec 6), nižší sklíčenost (sloupec 7).

impulzivní odreagování, nižší deprese, úzkostnost a sklíčenost po ozáření. Výsledky ilustruje graf 1, který vychází z průměrných hodnot pro celý soubor. Změny však nejsou statisticky významné.

Pokud vyjdeme od jednotlivců a odhlédneme-li od velikosti hlášených změn, je v parametru P (psychická pohoda) v 1 případě hlášeno beze změny, u 8 pacientů zvýšená, u 2 snížena. V parametru A (aktivita) je hlášeno u 5 pacientů beze změny, 5 zvýšená, 1 snížena. V parametru O (impulzivní odreagování) u 4 beze změny, u 3 zvýšené, u 4 snižené. V parametru N (neklid) u 3 beze změny, u 2 zvýšení, u 6 snížení. V parametru D (deprese) u 3 osob beze změny, u 3 zvýšení, u 5 snížení. V parametru U (úzkost) u 3 beze změny, u 3 zvýšení, u 5 snížení. V parametru S (sklíčenost) u 2 osob beze změny, u 2 zvýšení, u 8 snížení. Rozdíly opět nejsou statisticky významné.

SUPOS-7

Při objektivním srovnání toho, jak pacienti nezávisle posuzovali své obvyklé pocity a stavy jednak při vyšetření před operací, jednak při vyšetření pooperačním, byly rozdíly v průměrných hodnotách statisticky nevýznamné. Nebyl ani jednoznačný trend změn, byť výsledky byly poněkud odlišné než při vyšetření předchozí metodou.

Pokud vyjdeme od jednotlivců a odhlédneme-li od velikosti hlášených změn, je v parametru P (psychická pohoda) u 4 osob zvýšení, u 7 snížení. V parametru A (aktivita) je u 1 pacienta beze změny, u 5 zvýšená, u 5 snížena. V parametru O (impulzivní odreagování) u 6 zvýšení, u 5 snížení. V parametru N (neklid) u 4 osob zvýšení, u 7 snížení. V parametru D (deprese) u 7 zvýšení, u 4 snížení. V parametru U (úzkost) u 6 zvýšení, u 5 snížení. V parametru S (sklíčenost) u 1 osoby beze změny, u 2 zvýšení, u 8 snížení. Rozdíly opět nejsou statisticky významné.

DSF

Průměrná frustrace (pro 11 pacientů) se nevýznamně snížila z hodnoty 0,628 (SD \pm 0,778) na 0,504 (SD \pm 0,609). Pokud vyjdeme od jednotlivců, beze změny byly hodnoty u 2 osob, snižená frustrace byla u 7 osob,

zvýšená u 3 osob. Změny nejsou statisticky významné.

WPSI

Srovnání bylo možné u 11 pacientů, statistické významnosti se blížily, avšak jí nedosáhly, odpovědi ve škále Léky a lékařské vedení, kde po operaci jsou nižší pocívané problémy v této oblasti: před operací průměr 2,364 (SD \pm 1,963), po operaci průměr 1,364 (SD \pm 1,912). Výsledky nejsou statisticky významné ($p=0,058$), možná pro malý počet měření (nízký počet osob).

Pokud vyjdeme od jednotlivců, ve škále Rodinné zázemí u 1 osoby byly hodnoty beze změny, u 4 došlo ke zlepšení, u 6 ke zhoršení. Ve škále Emocionální adaptace u 2 osob změna nebyla, u 4 došlo ke zlepšení, u 5 ke zhoršení. Ve škále Interpersonální adaptace u 1 osoby nebyla žádná změna, u 5 došlo ke zlepšení, u 5 ke zhoršení. Ve škále Přízpůsobení k zaměstnání u 2 osob byly hodnoty beze změny, u 3 došlo ke zlepšení, u 6 ke zhoršení. Ve škále Finanční situace u 2 osob nedošlo ke změně, u 5 ke zlepšení, u 4 ke zhoršení. Ve škále Adaptace k záchvatům u 2 osob nebyla žádná změna, u 5 zlepšení, u 4 zhoršení. Ve škále Léky a lékařské vedení nebyla žádná změna u 3 osob, u 6 zlepšení, u 2 zhoršení. Ve škále Celková psychosociální výkonnost v 1 případě nebyla žádná změna, u 5 osob bylo zlepšení, u 5 zhoršení.

ESI-55

Srovnání bylo možné pouze u 6 osob, u žádné z 15 škál rozdíly průměrů nebyly statisticky významné, trend byl směrem k lepší kvalitě života u 13 škál z 15. Celkový sumární skóre ukazoval na zlepšení kvality života u 4 osob, zhoršení u 2 pacientů. Změny nejsou statisticky významné.

QOLIE-89

K dispozici jsou výsledky pouze pro 3 osoby, u jedné pouze před operací, u dvou pouze po operaci, takže změny nelze hodnotit.

Změny v oblasti zaměstnání, invalidních důchodů, rodiny a kontaktů s psychiatrií.

Došlo k zhoršení původního poměru mezi 6 zaměstnanými, 3 invalidními (1 částečný důchod, 2 plně invalidní důchody), 2 ženami na mateřské dovolené, a 2 nezaměstnanými na poměr 3 zaměstnaní v plném pracovním úvazku, 10 invalidních (5 částečně invalidní důchody, z toho 3 pacienti pracují na částečný úvazek, a 5 plných invalidních důchodů). Situaci objasňuje poslední sloupec v tabulce 1. Nebyly zaznamenány změny v rodinné situaci. U jedné pacientky v době neurologické hospitalizace byla psychiatrická konziliární vyšetření pro přechodný psychotický stav (viz výše), jedna pacientka pokračovala v občasných návštěvách na ambulantním psychiatrickém oddělení.

Diskuse

Epileptologické výsledky, podrobně popsané jinde (8), nebyly v našem souboru tak příznivé jako v klasické epileptochirurgii, což kontrastuje s optimističtějšími závěry některých prací (3, 4), ale je ve shodě se zkušenostmi z jiných pracovišť (19). Jen jedna pacientka (nemocná č. 13) byla zcela zbavena záchvatových projevů. Nicméně právě ona odmítla podstoupit pooperační posouzení psychosociální situace.

K pooperačnímu hodnocení kognitivní výkonnosti a psychosociální situace docházelo až dostatečně dlouho po ozáření, takže zjištěné výsledky nebyly ovlivněny přechodnými komplikacemi krátce po ozáření. O tom, že radiochirurgie pro MTLE v současnosti není rovnocennou alternativou klasické epileptochirurgie svědčí i to, že u dvou nemocných, u kterých byla pro nedostatečný epileptologický efekt provedena klasická amygdalohipokampektomie, je pooperační průběh uspokojivý. Jedna pacientka má vcelku řídké aury, další nemocný je zcela bez záchvatových projevů. Vedle těchto faktů je možné, že na ochotu nemocných podstoupit časově náročnou kontrolu kognitivních a především psychosociálních funkcí, měly vliv i zkušenosti s radiotoxickými příznaky a protraňovaný léčebný efekt radiochirurgického zásahu.

Po ozáření nedošlo v průměru k negativnímu dopadu na kognitivní funkce. U čtyřech pacientů přitom ale byly značné rozdíly od předoperačních vyšetření paměti, u dvou záporné, u dvou kladné. U první ze dvou paměťově zhoršených pacientek (nemocná číslo 6) byly v popředí výrazné poruchy koncentrace, s dopadem na celkovou výkonnost. U druhé pacientky byl nejprve její psychický stav do té míry zhoršený, že možnosti provádět standardní psychologické pooperační vyšetření byly velmi omezené, později však bylo možné vyšetření uskutečnit. Šlo o nemocnou č. 8, která trpěla invazivním EEG monitoringem ověřenou bitemporální epilepsií. Aktuálně v levém (extrémně atrofickém) AHK probíhal jen krátký počáteční úsek záchvatů. Za většinu záchvatu byla odpovědná akti-

vita v pravém AHK. Byl ozářen levý AHK. Za 20 měsíců po zákroku vznikla psychotická epizoda jako důsledek forsírované normalizace po nasazení topiramátu. Kontrolní psychologické vyšetření bylo možné provést 25 měsíců po ozáření.

Rozdíly mohou mít řadu příčin, hodnoty naměřených IQ nebo MQ či dalších parametrů zdaleka nebývají konstantní a jsou vhodné opakované kontroly (20).

V literatuře nejčastěji uváděnou levostrannou lateralizaci epileptogenní zóny jako rizikový faktor pro pooperační oslabení paměti jsme na našem příliš malém souboru nemohli potvrdit (u 9 pacientů s levostranným ozářením byla průměrná změna MQ minus 0,2, u 3 pacientů s pravostranným ozářením (1 pac. odmítl kontrolní vyšetření) byla průměrná změna plus 2,0. Stejně tak k dalším rizikovým faktorům (starší věk v době operace, pozdější věk začátku záchvatů, mužské pohlaví a lepší předoperační paměťová výkonnost) se nemůžeme vzhledem k limitaci našeho souboru vyjádřit.

Některé práce ukazují, že i když chirurgická léčba zlepší situaci pokud jde o záchvaty, je mnohem menší vliv na různé sociální aspekty (21). Jsou navrhovány intervence do rodinné interakce k zlepšení sociální adaptace po operaci. Intervence mají napomáhat pozitivnímu citovému klimatu a podporovat autonomii pacientů.

Pokud bychom použili pouze jednu metodu měření, mohli bychom z metody SUPOS-z, popřípadě také z DSF, předpokládat podle průměrných hodnot velmi pozitivní výsledek pokud jde o změny v pooperačních subjektivních stavech a v celkové životní frustraci. To však není potvrzeno podrobnějšími nálezy SUPOS-7 a WPSI. Podle WPSI se ale blíží významnosti pozitivní změna v parametru „léky a lékařské vedení“ podle WPSI ($p = 0,058$), což odpovídá tomu, že pacientům byla a je dále věnována značná odborná pozornost. To však paradoxně může mít na celkový psychosociální výsledek negativní dopad. Časté postiradiační kontroly sterotaktickými radiochirurgy a neurology včetně vyšetřování sofistikovanými neurovizuálními metodami může v pacientech vyvolat dojem, že jsou velmi nemocní, s rezultujícím zvýšeným sebezpozorováním či snahou o líčení všech obtíží, které by jinak unikaly jejich pozornosti. Souvisejícím problémem je také to, že sebezpozorovací metody musí být u nemocných s epilepsií interpretovány obzvláště obezřetně. To souvisí s tím, že epilepsie, stejně jako některá jiná neurologická onemocnění různě ovlivňují, jak pacienti vnímají, interpretují a hlásí své afektivní stavy (22).

Při detailnějším rozboru vidíme, že v dotazníku DSF má referovaný soubor, složený spíše z těžších pacientů, nižší hodnoty celkové frustrace, tj. před ozářením 0,612 (SD \pm 0,742), po ozáření 0,504 (SD \pm 0,609) než je průměr souboru 450 pacientů vyšetřených v letech 1980–1998. Ten byl u 233 mužů 0,795 (SD \pm 0,770), u 217 žen 0,759 (SD \pm 0,874) (15).

Vysvětlení je zřejmě ve vysokém zastoupení osob s nevalidními odpověďmi (zvláště jedinci s pravostannou temporální epilepsií mají podle některých prací tendenci popírat problémy (22). Domníváme se, že u takových pacientů paradoxně může svědčit o jejich zlepšení, větší sebejistotě a realističtějším sebehodnocení, jestliže jsou ochotni sami sobě i při vyplňování osobnostního dotazníku přiznat problémy a nespokojenost. Když tedy u nich dojde například k zvýšení průměrné hodnoty frustrace v dotazníku DSF, může to být paradoxně považováno za kladný projev. Uvádíme pasáž z neuropsychologického vyšetření před ozáření (pac. č. 7): „V rozhovoru a v chování jasné projevy neurotizace obtížnou životní situací a trvajících zdravotními problémy. V dotazníkových osobnostních metodách odpovědi nekonzistentní, nerealistické, nevěrohodné, často by ukazovaly na mnohem vyšší psychické zdraví a kladné prožitky, než je to běžné u zdravých osob. Možný psychologický mechanismus popření“. Při kontrolním vyšetření po ozáření nalezena vyšší životní frustrace podle DSF (0,208) oproti 0,125 a minus -0,667 při dřívějších vyšetřeních. Toto zvýšení hodnoty uváděné subjektivně pociťované frustrace v daném případě považujeme spíše za doklad pozitivních změn, větší sebedůvěry a tedy také žádoucí větší náročnosti.

Kvalita života je závislá na stupni redukce záchvatů po operaci, avšak nejenom na něm. Pacienti, kteří měli psychické problémy před operací, nebo měli maladaptivní osobnostní charakteristiky, mají také tendenci projevovat pooperační psychosociální těžkosti, dokonce i když operace vedla ke kontrole záchvatů. U pacientů léčených pouze farmakoterapií bylo při použití QOLIE-89 a QOLIE-31 zjištěno (23), že ani 50% redukce záchvatů nevede ke změně k subjektivně pociťované kvalitě života a že zřetelná změna je teprve při úplném vymizení záchvatů. Vztahu kvality života nemocných epilepsií k psychiatrickým proměnným jsme se podrobně věnovali dříve (17). Přesto by bylo vhodné zmínit literární zkušenosti, které ukazují, že dobré předoperační přizpůsobení (měřené podle WPSI) bývá spojeno s nižším výskytem depresí po operaci (21). Dalším cenným pozorováním (24) je to, že v šestém týdnu po epileptochirurgické operaci na temporálním laloku se u pacientů, kteří předoperačně neměli žádnou psychopatologii, objevují deprese (50 %) a anxieta (45 %). Tři měsíce po operaci se snížily emoční labilita a anxiózní symptomy, ale depresivní stav měl tendenci přetrvávat. Je tedy pravděpodobné, že předoperační a časné pooperační neuropsychiatrické sledování může zlepšit kvalitu života nemocných po operaci. U nemocných po radiochirurgickém ošetření vzhledem k uvedeným specifikům je zřejmé, že takové sledování a event. léčba musí být delší. Zvláštní pozornost si také zaslouží případy nově vzniklých neepileptických psychogenních záchvatů vzniklých až po operaci pro epilepsii (25), jejich diagnostika může být extrémně náročná. V našem sou-

boru máme zkušenosti spíše s postiradiační akcentací preexistujících neepileptických záchvatů (pac. č. 11) a literatura vzhledem k malému počtu ozářených pro MTLE neposkytuje vodítka.

Závěr

Na základě zkušeností s naším malým souborem je možno formulovat následující závěry.

Naše první hypotéza („Po radiochirurgii, vzhledem k relativně malému zásahu, nedojde k podstatnějšímu snížení kognitivních schopností pacientů“) byla – s omezeními danými v prvé řadě malým souborem – v zásadě potvrzena. Při srovnání průměrných hodnot intelektových a paměťových výkonů před a po radiochirurgickém zásahu pro MTLE nedošlo ke zřetelnějším změnám. Ovšem průměrné hodnoty mohou zakrývat podstatné změny u některých jedinců ze souboru. Zjištění, že u 4 z 12 osob s kontrolním pooperačním vyšetřením kognitivních funkcí došlo k podstatným změnám v paměťové výkonnosti (u dvou k velkému zlepšení, u dvou naopak k výraznému zhoršení) považujeme za důležité a ukazuje na nutnost dalšího prospektivního sledování.

Při subjektivním posouzení paměti nebyly rozdíly významné, trend byl spíše k méně častým stížnostem na obtíže s pamětí.

Druhou hypotézu („Kvalita života bude záviset na dopadu radiochirurgického zákroku na pooperační frekvenci záchvatů, především na tom, zda dojde k úplnému vymizení záchvatů.“) nebylo možné spolehlivě testovat vzhledem k tomu, že pouze u jedné pacientky došlo k úplnému vymizení záchvatů po samotné radiochirurgii (u dvou nemocných, u kterých později byla provedena klasická amygdalohipokampektomie, je pooperační průběh z hlediska záchvatů uspokojivý). Nicméně v souboru se s určitým odstupem po operaci snížila průměrná frekvence záchvatů. Při přímém posouzení rozdílů v subjektivních pocitech a stavech před a po operaci (podle SUPOS-z) vycházejí průměrné hodnoty pro celý soubor příznivě, tj. jako vyšší psychická pohoda a aktivita a nižší impulzivní odreagování, deprese, úzkostnost a sklíčenost. Průměrná frustrace se snížila, byť nevýznamně (podle DSF). S tím jsou v korelaci hodnocení kvality života (ESI-55), kdy v malé podskupině takto hodnocených nemocných byl patrný statisticky nevýznamný trend směrem k lepší kvalitě. Jako překvapující se pak může zdát, že objektivní sociální situace pacientů se spíše zhoršila (např. ze 6 zaměstnaných se 3 stali invalidní). Je pro to několik možných vysvětlení.

a) Validita odpovědí řady pacientů byla pravděpodobně snižena. Zejména v psychosociální oblasti je nutné se zajímat nejen o validitu odpovědí (například pomocí validizačních škál WPSI), ale používat i řadu různých měřicích nástrojů postihujících různé strán-

ky života pacientů a odlišnými metodami, aby se předešlo zkreslení vlivem jednostranností a nedostatků jednotlivých metod. Dále je důležité sledovat nejenom průměrné hodnoty souboru, ale také jednotlivé případy. Také v našem malém souboru jsou podstatné rozdíly například pokud jde o změny v psychosociální adaptaci (ve smyslu pozitivním i negativním), které statistický průměr zastírá.

b) Velmi nepravděpodobné je, že nebyla diagnostikována deprese přítomná v době postiradiačního testování. Je ale možné, že nebyla diagnostikována v časnějším postiradiačním období. To by mohlo mít za důsledek event. pozdější negativní změny psychosociální (např. zaměstnanost). Bude tedy vhodné u ozářených nemocných do budoucna plánovat detailnější psychiatrické sledování.

c) Nejpravděpodobnější však je, že zhoršení sociální situace je důsledkem přechodného zhoršení stavu po ozáření (radiotoxická reakce, zvýšení frekvence záchvatů). To znovu potvrzuje starou zkušenost, že jakékoli výsledky epileptochirurgických zásahů musí být hodnoceny až po velmi dlouhém (nejlépe mnohaletém) epileptologickém sledování. Při tom by bylo vhodné se zaměřit na zkoumání toho, zda samotná častost kontrol nepřispívá ke zvětšení tíže a množství stesků našich nemocných.

d) V úvahu je třeba brát i obecně lidské a společenské důvody. Ke změnám v oblasti zaměstnanosti došlo v našem souboru u pacientů č. 2–8. Je vcelku pochopitelné, že 2 samoživitelky dostaly po mateřské dovolené důchody, jedna plný a jedna částečný. Je také pochopitelné že oba naši nezaměstnaní usilovali o invalidní důchody, 1 dostal plný a 1 částečný. Dva původně zaměstnaní nemocní dostali částečné důchody, při kterých dále pracují; nelze vyloučit, že globální sociální změna je u nich spíše k lepšímu.

Do budoucna se nabízí prospektivní sledování souboru pacientů použitými metodami po dobu 5 let po operaci, což je všeobecně uznávaná doba k validnímu hodnocení efektu operace.

Podpořeno grantem GAČR GA 309/02/1218/A.

Literatura

1. **Engel J Jr, Cascino GD, Shields WD.** Surgically remediable syndromes. In: Engel J Jr, Pedley TA, editors. Epilepsy – A comprehensive textbook. Philadelphia-New York: Lippincott-Raven; 1998. p. 1687–96.
2. **Régis J, Peragut JC, Rey M, Samson Y, Levrier O, Porcheron D, et al.** First selective amygdalohippocampal radiosurgery for „mesial temporal lobe epilepsy“. Stereotact Funct Neurosurg 1995; 64 (Suppl 1): 193–201.
3. **Régis J, Bartolomei F, Rey M, Hayashi M, Chauvel P, Peragut J-C.** Gamma knife surgery for mesial temporal lobe epilepsy. J Neurosurg 2000; 93 (Suppl 3): 141–6.
4. **Régis J, Bartholomei F, de Toffol B, Genton P, Kobayashi T, Mori Y, et al.** Gamma knife surgery for epilepsy related to hypothalamic hamartomas. Neurosurgery 2000; 47: 1343–52.

5. **Jones-Gotman M.** Presurgical neuropsychological evaluation for localization and lateralization of seizure focus. In: Lüders HO, editor. Epilepsy surgery. New York: Raven Press; 1991. p. 469–75.
6. **Berg AT, Vickrey BG.** Outcome measures. In: Engel J Jr, Pedley TA, editors. Epilepsy: A comprehensive textbook. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 1891–18.
7. **Preiss J, Vojtěch Z, Kalina M, Janoušková L.** Zkušenosti s Wada testem u farmakorezistentní epilepsie při předoperačním posuzování. Čes a slov Neurol Neurochir 2002; 65/98: 350–58.
8. **Vojtěch Z, Vladyka V, Liščák R, Kalina M, Novotný J Jr.** Zkušenosti s radiochirurgií meziotemporální epilepsie. Čes a slov Neurol Neurochir 2002; 65/98: 410–20.
9. **Preiss J.** Předoperační neuropsychologické vyšetření nemocných epilepsií a hodnocení výsledků operace. Čes a slov Neurol Neurochir 1998; 61/94: 113–7.
10. **Říčan P, Šebek M., Vágnerová M.** Wechslerův inteligentní test pro dospělé. Bratislava: Psychodiagnostické a didaktické testy; 1983.
11. **Wechsler D.** A standardized memory scale for clinical use. J Psychol 1945; 19: 87–95.
12. **Preiss J.** Zkušenosti s českou verzí revidované Wechslerovy paměťové zkoušky (WMS-R) u neurologických a psychiatrických pacientů. Čes Psychol 2002; 46: 549–62.
13. **Ruisel I, Müllner J, Farkaš G.** Škála aktuální paměti. Bratislava: Psychodiagnostické a didaktické testy, n.p.; 1986.
14. **Mikšík O, Břicháček V.** K postihování struktury a dynamiky psychických stavů subjektivní posuzovací škálou SUIPOS 7. Čes Psychol 1984; 6: 543–61.
15. **Preiss J, Haas T.** Změny v kvalitě života nemocných epilepsií v období 1980–1998. Čes Psychol 2000; 44: 355–63.
16. **Preiss J, Kolínová M.** Washingtonský psychosociální dotazník pro záchvatová onemocnění (WPSI) a jeho české aplikace. Čes a slov Neurol Neurochir; 1995; 58/91: 113–8.
17. **Preiss J, Haas T.** Kvalita života nemocných epilepsií ve vztahu k psychiatrickým proměnným. Čes a slov Psychiat 2000; 96: 136–41.
18. **Devinski O, Vickrey BG, Cramer JA, Perrine K, Hermann B, Meador K, et al.** Development of the quality of life in epilepsy inventory. Epilepsia 1980; 21: 1123–35.
19. **Schauble B, Pollock BE, Gorman DA, Cascino GD.** Gamma knife therapy for intractable partial epilepsy related to arteriovenous malformations. Neurology 2001; 56 (Suppl 3): A309.
20. **Preiss J, Kolínová M, Zvárová J.** Změny intelektové výkonnosti v čase u epilepsie. Čes Psychiat 1996; 92: 171–9.
21. **Taylor DC.** Psychiatric and social issues in measuring the input and output of epilepsy surgery. In: Engel J Jr, editor. Surgical treatment of the epilepsies. New York: Raven Press; 1987. p. 485–503.
22. **Bear D, Fedio P.** Quantitative analysis of interictal behavior in temporal lobe epilepsy. Arch Neurol 1977; 34: 454–67.
23. **Birbeck GL, Hays RD, Cui X, Vickrey BG.** Seizure reduction and quality of life improvements in people with epilepsy. Epilepsia 2002; 43: 535–8.
24. **Ring HA, Moriarty J, Trimble MR.** A prospective study of the early postsurgical psychiatric associations of epilepsy surgery. J Neurol Neurosurg Psychiat 1998; 64: 601–4.
25. **Parra J, Iroiarte J, Kanner AM, Bergen DC.** De novo psychogenic nonepileptic seizures after epilepsy surgery. Epilepsia 1988; 39: 474–7.

Nabídno 29. 7. 2002

Přijato v definitivní verzi 30. 10. 2002

*PhDr. J. Preiss
Nemocnice Na Homolce
Neurologické oddělení
Roentgenova 2
150 30 Praha 5-Motol
e-mail: jan.preiss@homolka.cz*

Stereotactic amygdalohippocampectomy for temporal lobe epilepsy: promising results in 16 patients

Miroslav Kalina, Roman Liščák, Zdeněk Vojtěch, Eva Adámková, Tomáš Procházka, Iva Marečková, Vilidald Vladyka

Na Homolce Hospital Epilepsy Center, Prague, Czech Republic

ABSTRACT – Objectives. Minimally invasive procedures for treating temporal lobe epilepsy have been investigated recently, namely stereotactic and gamma knife amygdalohippocampectomy (AHE). However, the results are not fully satisfactory. Our aim was to evaluate efficacy and side-effects of stereotactic AHE mimicking the neurosurgical procedure in terms of extent of the lesion. **Methods.** 16 consecutive patients were assessed using VEEG, MRI, FDG-PET and WADA test. All had definite pharmacoresistant medial temporal lobe epilepsy. The stereotactic AHE was performed on the Leksell stereotactic system. All lesions exceeded 40 mm along the long axis of the hippocampus. **Results.** Seizure outcome was favourable on one year follow-up: 12 patients (75%) were seizure-free (Engel I), three (19%) were Engel II, and one (6%) was Engel III. Side-effects were mild, lasting up to 7 days: cephalgia, meningeal syndrome with sterile CSF in three subjects, and CSF leak lasting up to 3 days in seven subjects. **Conclusion.** Stereotactic AHE encompassing sufficient volume of the amygdalohippocampal complex appears to be safe, effective, and free from long-term side-effects.

Key words: stereotactic amygdalohippocampectomy, temporal lobe epilepsy, epilepsy surgery, seizure outcome

Attempts to perform epilepsy surgery less invasively than by classical open neurosurgical intervention have been made since the fifties. The pivotal contribution in this field was made by Talairach *et al.* (1974). The methodology, however, was limited both in the diagnostic pre-operative assessment (without ictal video-EEG) and the treatment procedure itself, based on reaching the target area by implementing stereotactic coordinates from anatomical atlas, skull x-ray, and ventriculography. Targeting the therapeutic

lesion was only partially based on individual anatomy. Modification of this method was also used by Vladyka (1978) until the late eighties when video-EEG (VEEG) and MRI made classical epilepsy surgery far more effective. We had an opportunity to reassess some of these previously stereotactically treated patients who were included in a space memory study (Bohbot *et al.* 1998; Stepankova *et al.* 2004), and their MRI examinations showed lesions varying substantially in location and size over the

Correspondence:

M. Kalina, MD,
Na Homolce Hospital Epilepsy Center,
Roentgenova 2,
CZ-150 00 Prague 5,
Czech Republic.
<miroslav.kalina@homolka.cz>

doi: 10.1584/epd.2008.0158

temporal lobe. Sometimes, the target structure – amygdalohippocampal complex – was partially missed, and this, apart from some misdiagnosed seizure types or side of seizure onset, was responsible for less satisfactory results. Stereotactic therapy of temporal lobe epilepsy (TLE) was re-introduced in a modern setup by the London – Ontario group (Parrent *et al.* 1999). Radiofrequency lesions encompassed the amygdala and anterior 13-21 mm (mean, 16.8 mm) of the hippocampus in the small-lesion group, and 15-34 mm (mean, 21.5 mm) in the large-lesion group. The outcomes, however, were clearly inferior to open anteromesial temporal resection (ATR) or amygdalohippocampectomy (AHE), only two of 22 treated patients were seizure-free.

Another novel approach has been thoroughly studied by Regis *et al.* (2004). In a prospective multicenter study, 23 patients were treated with gamma knife according to a standard protocol with promising results. However, at the time of maximum radiation effect, about one year following the treatment, 62% of patients needed corticosteroids for a mean of 73 days, and 3 required hospitalizations with intravenous treatment because of headache, nausea, or vomiting. All patients experienced a transient increase in their seizures. At the two-year follow-up, 13 of 20 patients reached Engel I, and 6 of 20 reached Engel II classification.

Considering the recent trends in medicine that strongly advocate minimally invasive procedures with immediate effect, and technology improvements that enables precise patient-tailored stereotactic amygdalohippocampectomy, we have decided to apply this procedure in a well defined series of patients with medial temporal lobe epilepsy and evaluate the outcomes. The primary objective was to evaluate the seizure outcome, the secondary objective was to evaluate procedure-related side-effects of the procedure. Neuropsychological outcomes will be a matter of a separate study.

Materials and methods

Sixteen consecutive epilepsy surgery candidates with pharmacoresistant partial complex seizures with or without secondary generalization were enrolled for stereotactic AHE based on consistent results suggesting definite medial temporal lobe epilepsy (MTLE) and the patient's preference for either classical AHE/ATR or stereotactic AHE. Respecting the subject's preference informed consent was obtained. All patients were assessed according to general standards. MRI, FDG-PET, WADA-test using methohexital, scalp ictal video-EEG analysis of at least two habitual seizures, visual field, and neuropsychological

Table 1. Summary of subject demographics, seizure history, pre-operative assessment, Engel classification one year after stereotactic amygdalohippocampectomy, and side-effects.

Patient n°	Age years	Sex	Epilepsy duration years	Seizures/month	VNS	MRI with MTS left/right	PET hypo left/right	WADA speech left/right	Engel class 12 months	Meningeal syndrome	CSF leak
1	48	m	48	6	y	L	L	L	I	0	0
2	58	m	18	5	n	L	R	bilat.	I	0	y
3	60	m	29	13	n	L	L	L	I	y	y
4	34	m	24	1	y	R	R	L	II	0	0
5	43	f	28	15	n	L	L	L	I	y	0
6	28	f	22	6	n	L	L	L	I	0	y
7	36	m	18	32	n	R	R	L	I	0	y
8	65	f	36	6	n	L	L	L	I	0	0
9	38	m	10	7	n	Normal	L	L	II	y	0
10	29	m	15	6	n	L	L	L	I	0	0
11	50	m	47	2	n	L	L	N/A	I	0	y
12	27	m	16	4	n	L	L	R	I	0	0
13	32	f	17	7	n	L	L	L	I	0	y
14	20	f	3	12	n	R	R	L	II	0	y
15	50	m	31	5	n	R	R	L	III	0	0
16	28	f	17	3	y	L	L	L	I	0	0
AV	40,4		23,3	8,3							

Mean age of our cohort was 40.4 years, 10 were males and 6 females. Mean epilepsy duration was 23.3, mean number of partial complex and secondary generalized seizures per month was 8.3. Three subjects were unsuccessfully treated with a vagus nerve stimulator. 11 subjects had mesial temporal sclerosis (MTS) on the left side, 4 on the right side, and one had normal MRI. Hypometabolism was found on positron emission tomography (PET) on the left side in 11 subjects, on the right side in 5. Speech dominance was in the left hemisphere in 13 subject, in one it was bilateral and in one on the right. Engel class I on one year follow-up was in 12 subjects, Engel II in three, and Engel III in one subject. Three subjects had meningeal syndrome up to 6 days, and 7 had minor cerebrospinal fluid (CSF) leak up to 3 days following the procedure.

assessment were performed (QOLIE-89, WAIS-R and WMS-R).

Patients were treated using stereotactic thermo-lesion of the amygdalohippocampal complex (4 right, 12 left). For the surgical procedure, the Leksell stereotactic system was used. The coordinate frame was attached to the patient's head under local anaesthesia. MRI with indicator box using Siemens Magnetom Expert 1T with a three-dimensional FLASH, T1-weighted sequence, and 1.3 mm slices with contrast enhancement to visualise cortical vessels were performed. Single trajectory along the long axis of the hippocampus was planned on SurgiPlan (Elekta Instruments). Entry point was placed in the occipital region to avoid cortical vessels being captured on MRI, and percutaneous drill-hole under local anaesthesia was performed. The trajectory of the probe avoided ependymal surface of the ventricles and the target point was placed in the amygdala. Thermocoagulation of the amygdalohippocampal complex and part of parahippocampal gyrus was planned according to individual anatomy of the patient. Stereotactic AHE was carried out by string electrode

with 10 mm bold active tip, and 17 to 30 (median 24) lesions were done using Neuro N 50 (Fischer-Leibinger) system in all patients along the 32-37 mm (median 35 mm) trajectory in the amygdalohippocampal complex. Local temperature was 75°C or 88°C depending on probe thickness. After the procedure, patients were hospitalized at a standard neurological ward.

Follow-up MRI scans were performed in all subjects 5-6 days, and then 6 and 12 months after the procedure. Neuropsychological parameters, enabling comparison to pre-operative results, were assessed one year following the stereotactic AHE.

Outcome data for one year post-operatively were classified using Engel's classification I = seizure free or auras only, II = rare seizures (not more than two per year), III = worthwhile improvement (reduction of seizures of 90% or more), IV = unchanged or worse (Engel, 1987). We adhered to the Engel classification in order to be able to compare our results with both older and recent literature, as the ILAE classification is still not generally used (Wieser et al. 2001).

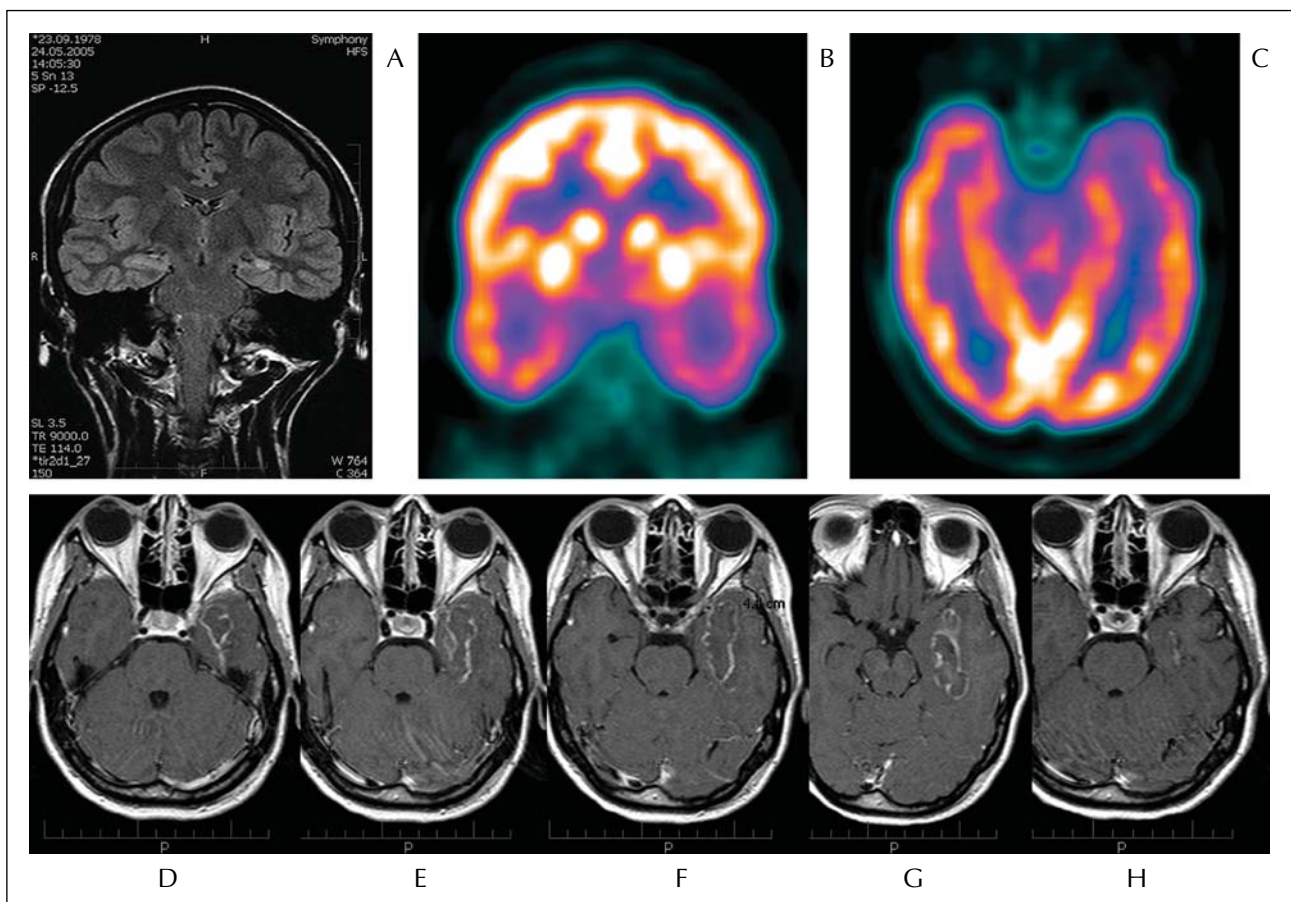


Figure 1. Results in patient 13. **A)** MRI showing mesial temporal sclerosis left; **B, C)** FDG-PET showing left temporal hypometabolism; **D, E, F, G)** MRI 3 days following stereotactic amygdalohippocampectomy; **H)** MRI 6 months following stereotactic AHE.

Results

Results are summarised in *table 1*. Of the 16 treated patients, 10 were males and 6 were females. The mean age was 40.4 years ranging from 27 to 65. The mean duration of epilepsy was 23.3 years (3-47 years). The total monthly number of seizures (partial complex and secondary generalized seizures) preceding the procedure ranged from 1 to 32, with the mean of 8.3. Vagus nerve stimulator had previously been implanted in 3 of the 16 patients with insufficient effect. All patients but one had mesial temporal sclerosis (MTS) on their MRI corresponding to the side of seizure semiology and seizure onset on the VEEG (*figures 1-4*). The one subject (BM) without MTS had clear-cut FDG-PET hypometabolism in his left temporal lobe and reached Engel II outcome. Fluoro-deoxy-glucose hypometabolism was present in the relevant temporal lobe in 15 of the 16 subjects. In one subject (ZJ) hypometabolism was opposite the MTS and VEEG seizure onset, and stereotactic AHE on the MTS side resulted in Engel I outcome. WADA tests were performed in 15 subjects, and showed speech dominance in the left hemisphere in 13, in the right hemisphere in one, and bilateral speech projection in one subject. The lesion was located in the dominant hemi-

sphere in 11 subjects. None of the 16 subjects developed permanent post-operative speech deficit. Complete neuropsychological outcome assessment will be presented in a separate report.

Lesions were clearly visualized on post-operative MRI examinations, they were quite uniform, and in all cases they encompassed the region of amygdala and hippocampus longer than 40 mm along their long axis (*figures 1-4*). The follow-up assessment confirmed that no subject developed long-lasting oedema detectable on other than post-operative scans. After a year, the lesion developed into oblong pseudocyst with collateral tissue atrophy encompassing a substantial portion of both amygdala and hippocampus (*figures 1-4*).

Seizure outcome was favourable: 12 patients (75%) were seizure-free (Engel I), three (19%) were Engel II, and one (6%) was Engel III.

Immediate mild post-procedure side-effects (cephalea and local pain in indicator box fixation points) lasting 1-2 days were present in all patients and were easily controlled by oral analgesics. Small cerebrospinal fluid leak was present in seven subjects and resolved under compressive bandage within 1-3 days. Three subjects developed definite meningeal syndrome requiring lumbar puncture that

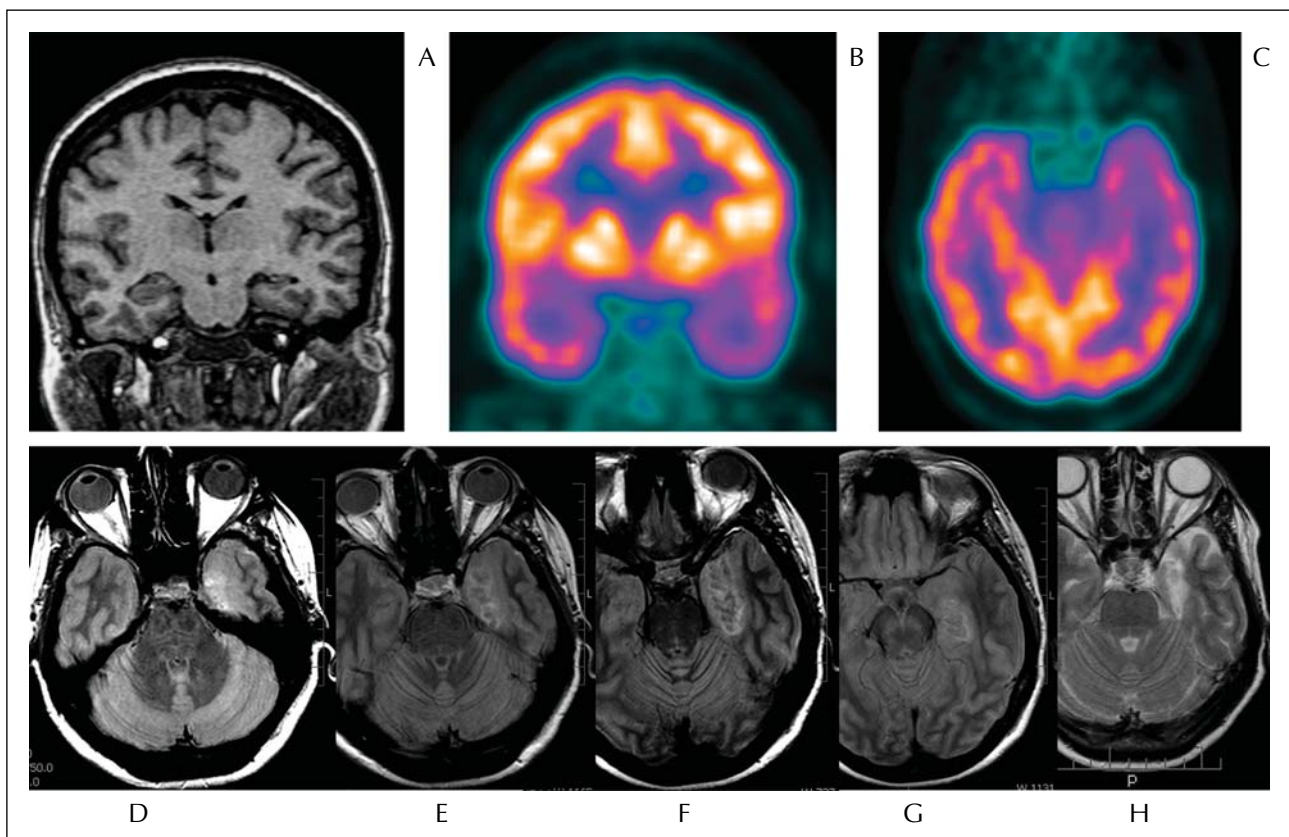


Figure 2. Results in patient 5. **A)** MRI showing mesial temporal sclerosis left; **B, C)** FDG-PET showing left temporal hypometabolism; **D, E, F, G)** MRI 3 days following stereotactic amygdalohippampectomy; **H)** MRI 25 months following stereotactic AHE.

revealed hyperproteinorhachia and pleiocytosis. However, microscopic examination and cultivations were negative in all three cases. Meningeal syndrome resolved in 4-6 days on antibiotic therapy in two subjects, and the same course was observed in one subject without antibiotics. Long-term negative medical side-effects have not been observed.

Discussion

Outcome

The primary objective of the study – seizure outcome – is fairly optimistic with 75% of subjects falling within Engel class I, 19% within Engel class II, and one subject (6%) within class III. This outcome does not correspond to the results of the London – Ontario group (Parrent *et al.* 1999) in spite of the fact that the patient cohort has similar characteristics as far as seizure types, underlying pathology, and location of the epileptogenic zone are concerned. The substantial difference seems to be the larger longitudinal size of the lesion in our series (35 mm vs 21.5 mm) encompassing the amygdala and hippocampus

in a continuous manner. Another possible reason for different outcomes might be the homogeneity of our cohort with consistent subject's pre-operative assessment focusing convincingly on the one mesiotemporal structure, with 15 of the 16 subjects with MTS on the MRI and 15 of the 16 subjects with relevant FDG-PET hypometabolism.

Gamma knife epilepsy surgery for TLE was studied in detail by Jean Regis and collaborators (our centre contributed six subjects to this series). Gamma knife AHE appears promising. At the two-year follow-up, 13 of the 20 patients reached Engel I, and 6 of 20 reached Engel II class. However, the efficacy is not superior to open neurosurgery when compared to recent neurosurgery series, e.g. 71% Engel I patients in the Porto Alegre series (Paglioli *et al.* 2006), 54% (Bate *et al.* 2007), 62% (Hori *et al.* 2007), 77% (Erickson *et al.* 2005). Outcome in a comparable patient cohort in our study is at least similar to that of gamma knife surgery. The major difference compared to gamma knife intervention was the onset of treatment effect. With stereotactic AHE the effect is immediate while with gamma knife it has 12-18 months latency preceded by a period of increased seizure frequency and severity.

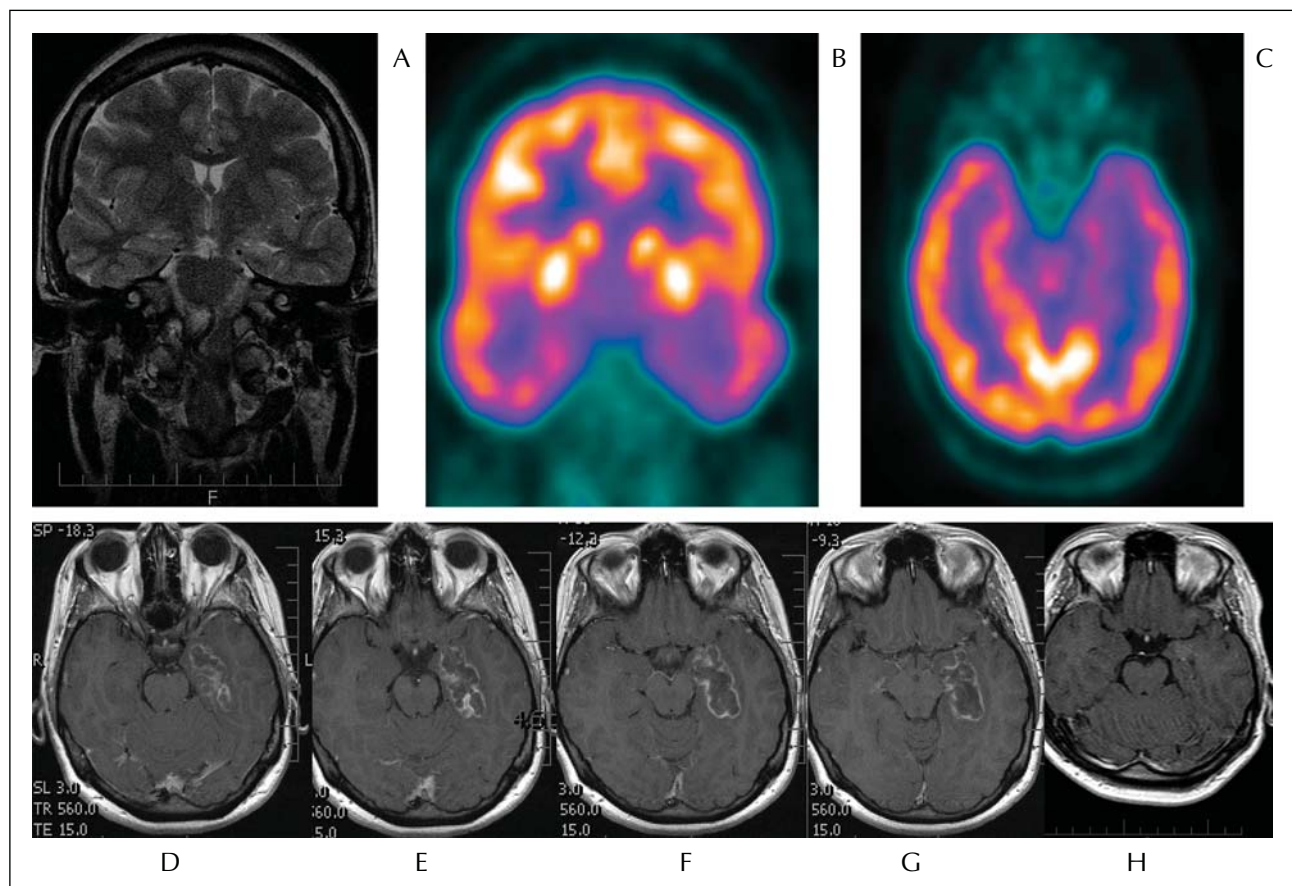


Figure 3. Results in patient 16. **A)** MRI showing mesial temporal sclerosis left; **B, C)** FDG-PET showing left temporal hypometabolism; **D, E, F, G)** MRI 2 days following stereotactic amygdalohippocampectomy; **H)** MRI 3 months following stereotactic AHE.

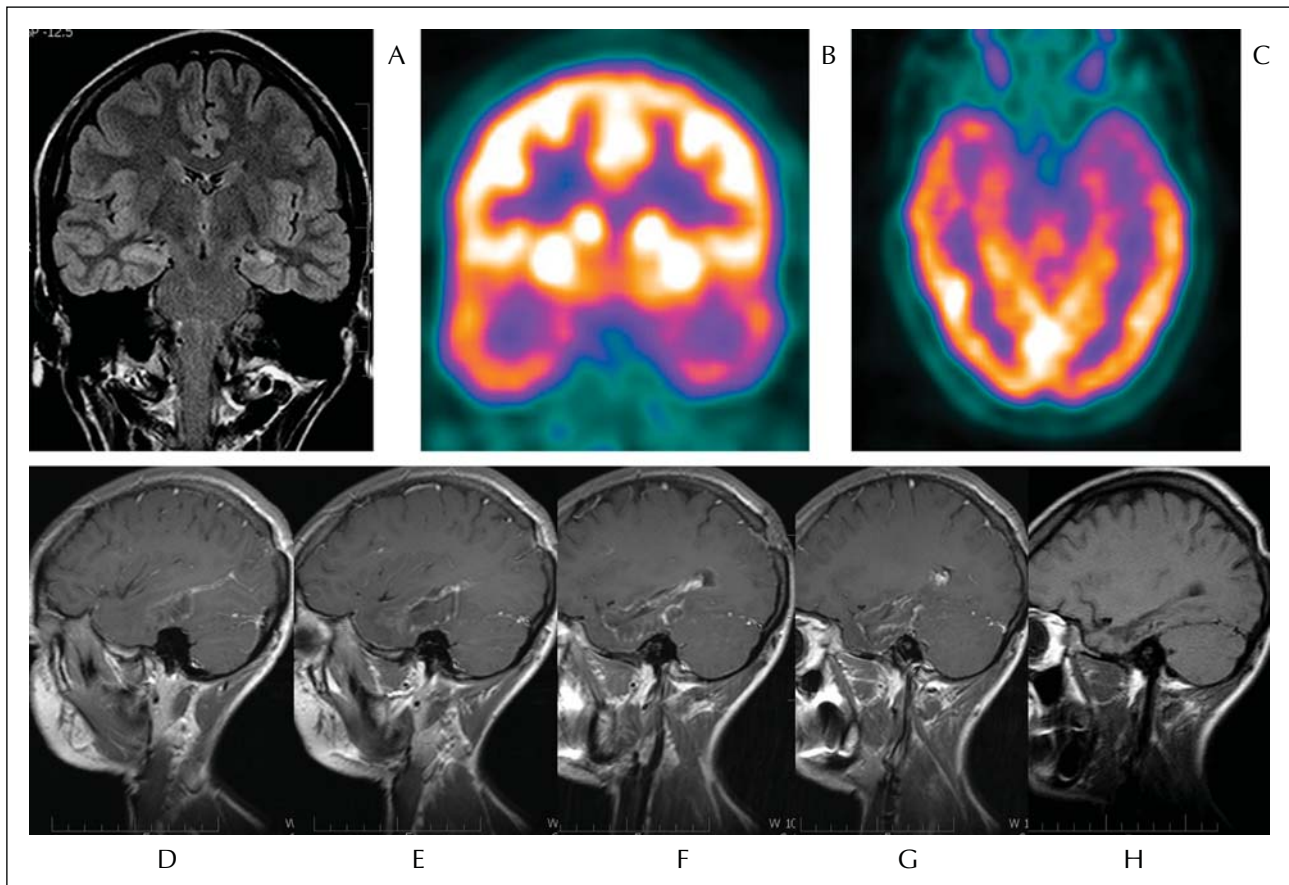


Figure 4. Results in patient IK. **A)** MRI showing mesial temporal sclerosis left; **B, C)** FDG-PET showing left temporal hypometabolism; **D, E, F, G)** MRI 3 days following stereotactic amygdalohippocampectomy; **H)** MRI 9 months following stereotactic AHE.

Epileptologic outcome of stereotactic AHE and neurosurgical AHE or ATR for temporal lobe epilepsy based on Engel classification after one or two years seems to be comparable: 75% Engel class I in our series of stereotactic AHE vs 71%, 54%, 62%, 77% (references above), and 66% in a comprehensive meta-analysis (Télliez-Zenteno *et al.* 2005). It is a matter of further follow-up of our subjects to assess the long-term seizure outcome. However, long- and short-term outcomes seem to be similar in controlled studies on temporal lobe resective surgery (Télliez-Zenteno *et al.* 2005).

Side-effects

Side-effects, apart from efficacy, are a major concern in every type of intervention no matter how minimally invasive it is. As for gamma knife epilepsy surgery, the procedure is extremely safe and non-invasive. However, the side effects of gamma knife are far from negligible (Regis *et al.* 2004). About one year after radiation, 62% of subjects developed substantial temporal lobe oedema which required corticosteroid treatment for an average of 73 days, and three subjects required hospitalization for

intravenous anti-oedema treatment because of intracranial hypertension syndrome. Another important issue is the temporary increase of seizure frequency and severity in some subjects.

Well known side-effects of neurosurgical AHE/ATL are either temporary (pain, early postoperative seizures, wound complications including CSF leak and inflammation, meningitis requiring antimicrobial therapy and others) or permanent (visual field deficit, major neurological deficit including hemiplegia in 1% of patients due to middle cerebral artery stroke). Side-effects in our cohort were only short-term, lasting up to seven days. Meningeal syndrome was most probably caused by stereotactic lesions reaching the CSF compartment as the CSF was sterile in all three cases.

Conclusion

Stereotactic AHE using the Leksell stereotactic system appears to be equally safe and effective as neurosurgical or gamma knife AHE at one year post-procedure. Long-term efficacy and neuropsychological outcomes are still to be assessed. □

Acknowledgements. The study was supported by the Grant Agency of the Czech Republic No. 309/05/0693. The authors are extremely grateful to the Na Homolce Hospital MRI and PET departments for providing excellent documentation. The study was supported by the Grant Agency of the Czech Republic No. 309/05/0693.

References

- Bate H, Eldridge B, Varma T, Wiesmann UC. The seizure outcome after amygdalohippocampectomy and temporal lobectomy. *Eur J Neurol* 2007; 14: 90-4.
- Bohbot VD, Kalina M, Stepankova K, Spackova N, Petrides M, Nadel L. Spatial memory deficits in patients with lesions to the right hippocampus and to the right parahippocampal cortex. *Neuropsychologia* 1998; 36: 1217-38.
- Engel Jr. J. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel Jr. J, ed. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York: Raven Press, 1987: 553-71.
- Erickson JC, Ellenbogen RG, Khajevi K, et al. Temporal Lobectomy for Refractory Epilepsy in the US Military. *Military Medicine Bethesda* 2005; 170: 201-6.
- Hori T, Yamane F, Ochiai T, et al. Selective subtemporal amygdalohippocampectomy for refractory temporal lobe epilepsy: operative and neuropsychological outcomes. *J Neurosurg* 2007; 106: 134-41.
- Paglioli E, Palmi A, Portoguez M, et al. Seizure and memory outcome following temporal lobe surgery: selective compared with nonselective approaches for hippocampal sclerosis. *J Neurosurg* 2006; 104: 70-6.
- Parrent AG, Blume WT. Stereotactic amygdalohippocampotomy for the treatment of medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40: 1408-16.
- Regis J, Rey M, Bartolomei F, et al. Gamma knife surgery in mesial temporal lobe epilepsy: a prospective multicenter study. *Epilepsia* 2004; 45: 504-15.
- Stepankova K, Fenton AA, Pastalkova E, Kalina M, Bohbot VD. Object-location memory impairment in patients with thermal lesions to the right or left hippocampus. *Neuropsychologia* 2004; 42: 1017-28.
- Talairach J, Bancaud J, Szikla G, et al. Approche nouvelle de la neurochirurgie de l'épilepsie: méthodologie stéréotaxique et résultats thérapeutiques. *Neurochirurgie* 1974; 20: 92-8.
- Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 2005; 128: 1188-98.
- Vladyka V. Tactics in surgical treatment of epilepsy and its realization in cases of temporal epilepsy. *Cs Neurol Neurochir* 1978; 41/74: 95-106.
- Wieser HG, Blume WT, Fish D, et al. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia* 2001; 42: 282-6.

Stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy in the treatment of mesial temporal lobe epilepsy

Roman Liscak · Hana Malikova · Miroslav Kalina ·
Zdenek Vojtech · Tomas Prochazka · Petr Marusic ·
Vilibald Vladyka

Received: 11 January 2010 / Accepted: 12 March 2010
© Springer-Verlag 2010

Abstract

Purpose Minimally invasive percutaneous single trajectory stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy was used to treat mesial temporal lobe epilepsy (MTLE). The aim of the study was to evaluate complications and effectiveness of this procedure.

Materials and methods A group of 51 patients with MTLE was treated using stereotactic thermo-lesion of amygdalohippocampal complex under local anaesthesia. The target was reached through the occipital approach with a single trajectory using MRI stereotactic localisation. Thermocoagulation of the amygdalohippocampal complex was planned according to the individual anatomy of each patient. Amygdalohippocampectomy was performed using a string electrode with a 10-mm active tip, and 16–38 lesions (median=25) were performed in all patients along

the 30- to 45-mm trajectory (median=35) in the amygdalohippocampal complex.

Results The procedure was well tolerated by all patients with no severe permanent morbidity; meningitis was recorded in two patients (4%), hematoma was detected in four patients, clinically insignificant in three of them, and one patient required temporary ventricular drainage (2%). Thirty-two patients were followed up over at least 2 years, and the clinical outcomes were evaluated by Engel's classification; 25 of them (78%) were Engel I, five (16%) were Engel II, and two (6%) were Engel IV.

Conclusions Stereotactic amygdalohippocampectomy is a minimally invasive procedure with low morbidity and good results that can be the method of choice in selected patients with MTLE.

R. Liscak (✉) · V. Vladyka
Department of Stereotactic and Radiation Neurosurgery,
Hospital Na Homolce,
Roentgenova 2,
Prague 150 30, Czech Republic
e-mail: roman.liscak@homolka.cz

H. Malikova
Department of Radiology, Hospital Na Homolce,
Roentgenova 2,
Prague 150 30, Czech Republic

M. Kalina · Z. Vojtech · T. Prochazka
Department of Neurology, Hospital Na Homolce,
Roentgenova 2,
Prague 150 30, Czech Republic

P. Marusic
Department of Neurology, 2nd Faculty of Medicine,
Charles University,
Motol Hospital,
Prague, Czech Republic

Keywords Temporal lobe epilepsy ·
Stereotactic neurosurgery · Amygdalohippocampectomy ·
Surgical outcome

Introduction

Medically refractory mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) with hippocampal sclerosis as common radiographic finding is the most frequent indication for epilepsy surgery in adults [6]. The most widespread surgical procedure to operate this epileptic entity is anteromesial temporal lobe resection. Standard anterior temporal lobe resection usually involves the resection of the amygdala, hippocampus and parahippocampal gyrus, with a resection line in the temporal neocortex extending 3–3.5 cm from the temporal tip [6, 8, 23]. Higher selectivity represents transcortical amygdalohippocampectomy as proposed by Niemeyer [15]. The goal of this procedure is to remove the medial

structures of the temporal lobe, amygdala, hippocampus and parahippocampus, whilst minimising neocortical resection. Selective amygdalohippocampectomy through the Sylvian fissure route was described by Yasargil [30, 31]. Stereotactic neurosurgery represents the ultimate effort for selectivity with minimal damage to the brain tissue on the access route to the target structure. Although this technique was successfully used more than three decades ago [28], recent experiences are limited to a few communications [3, 18]. We have reintroduced stereotactic amygdalohippocampectomy (SAHE) in 2004 [10–12] according the technique described in 1978 by senior author Vladyka [28], but with the use of contemporary techniques, i.e. treatment plan prepared on planning software, which allows lesioning based on the individual anatomy of the patients as imaged by stereotactic magnetic resonance. The complications of the procedure and results in the group of patients were evaluated after a follow-up of at least 2 years.

Materials and methods

Patient selection

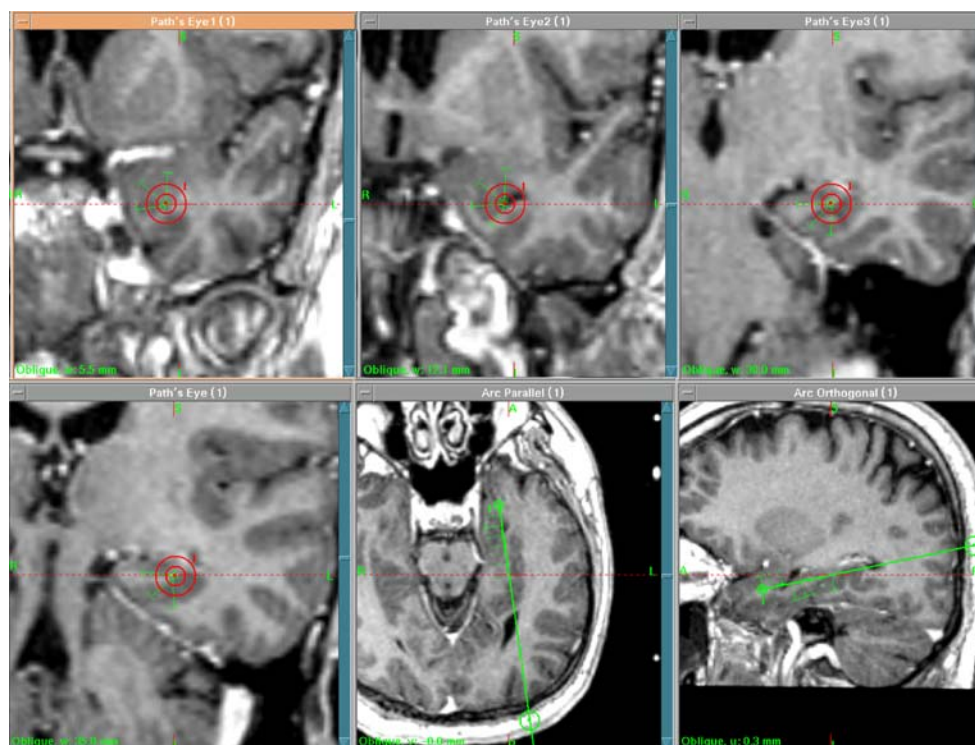
Fifty-one consecutive patients (28 men and 23 women) with intractable MTLE underwent SAHE between April 2004 and Oct 2009. Age of the patients ranged from 18 to 75 years (median=36). Preoperatively, all patients were evaluated according to the standard protocol (MRI, FDG-

PET, video-EEG monitoring, Wada test and neuropsychological assessment). If data from these examinations were not sufficiently indicative for treatment, patients underwent invasive stereotactic intracranial video EEG recordings and SPECT if necessary. Six patients (12%) of 51 underwent invasive monitoring before treatment. Usually, two intracerebral electrodes were inserted along the long axis of hippocampus through occipital approach combined with a group of subdural electrodes placed over the suspected temporal lobe. After the diagnostic study was completed, the therapeutic options were explained to all patients in detail, with SAHE mentioned as one of these. If they approved, each of them signed an informed consent. Fifty patients underwent SAHE as the primary ablative procedure; one patient underwent previous partial microsurgical amygdalohippocampectomy. Thirty-six patients underwent left-sided procedure, 15 patients right-sided.

Technique of the stereotactic procedure

Stereotactic procedures were carried out under local anaesthesia and mild sedation in all patients. The Leksell stereotactic system (Elekta Instr., Sweden) was used and the coordinate frame was attached to the patient's head. MRI was performed with an indicator box using 1.0 T (Siemens Impact) or 1.5 T (Siemens Avanto) MRI system with TSE T2 WI coronal, slice 2 mm and three-dimensional volume acquisition sequence (FLASH 3D, TR 25 ms, TE 5 ms, flip angle 37°, slice 1.3 mm, matrix size 256×256) with the

Fig. 1 Treatment plan: *windows 1–4* example of planned probe tip extrusion in four positions, *window 5* parallel, *window 6* orthogonal reconstruction from 3D MRI through electrode trajectory



administration of an intravenous gadolinium contrast agent to visualise cortical vessels.

The entry point was placed in the occipital region and the single trajectory was planned using Surgi Plan (Elekta Instr., Sweden). The target point of the trajectory was located in the amygdala, and the trajectory itself passed through the hippocampal head with maximum effort to avoid the ependymal surface of the ventricle and the cortical vessels. Thermocoagulation of the amygdalohippocampal complex was planned according to the individual anatomy of the patient (Fig. 1).

SAHE was performed in analgesedation with the patient in a semi-sitting position. Before the procedure started, an intravenous bolus of antibiotics was administered. A circle of hair was shaved occipitally. A percutaneous drill hole was made under local anaesthesia (diameter of drill 4 mm), and the dura mater was penetrated with the coagulating tip of the probe. SAHE was carried out with the string electrode with outer diameter of the guiding tube 1.8 mm and the flexible 10-mm bold active tip (Fig. 2). The string electrode was inserted and guided to the coordinates of the target located in amygdala. The active tip was exerted and heated for 60 s to 75°C (in 15 patients) or 88°C (in 36 patients) depending on the probe's thickness (the two versions of electrodes with different thicknesses of the string tip were used in the study). Lesions were made using the Neuro N50 (Fischer-Leibinger, Germany) system. Individual lesion was made when string tip was exerted from the guiding tube to its side, reaching 8 mm lateral from the long axis of the probe. When thermocoagulation was accomplished, the active tip was retracted, the electrode was rotated by 45° according to the treatment plan, and the tip was again exerted to create another lesion. Usually, two to four lesions were made in one position. After lesioning had been completed in one position, the tip was retracted and the probe withdrawn by 5 mm to the level of the next position. Thermocoagulation was performed in seven to ten positions (median=8), making a confluent lesion 30–45 mm (median=35) long. Number of lesions in all positions ranged from 16 to 38 (median=25). The patients spend about 1 h in the operating theatre; the whole procedure from frame attachment to its removal from the patient's head takes usually about 3 h.

After the procedure, all patients were observed on a standard ward, and MRI verification of the size of the lesions (Fig. 3) was carried out before they were discharged. All patients were discharged 2 to 13 days (median=6) after the procedure.

Complications

There was no mortality or permanent severe morbidity of the SAHE. No complications were noticed in 21 patients

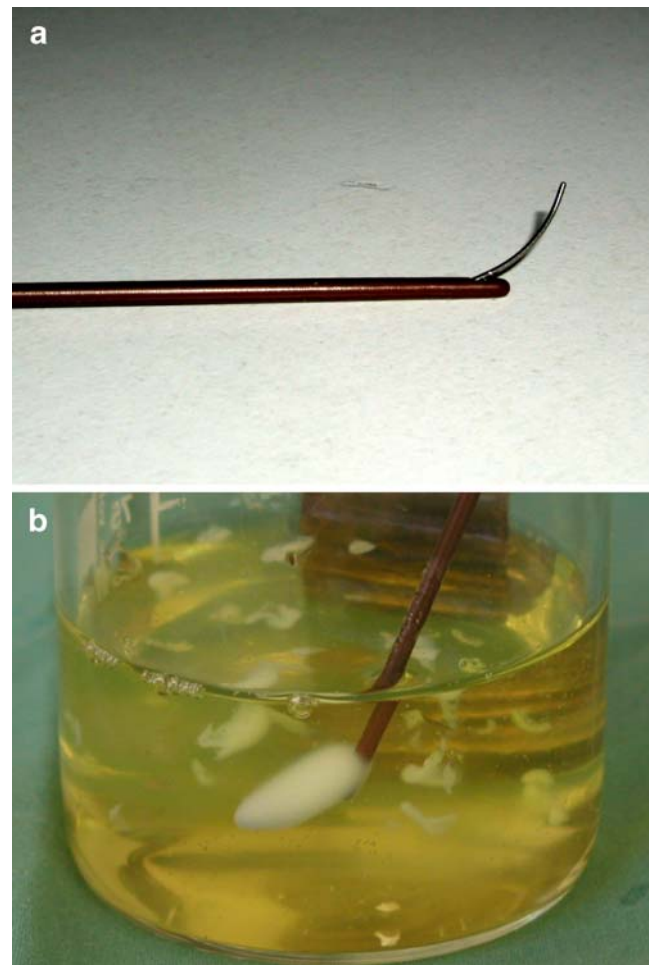
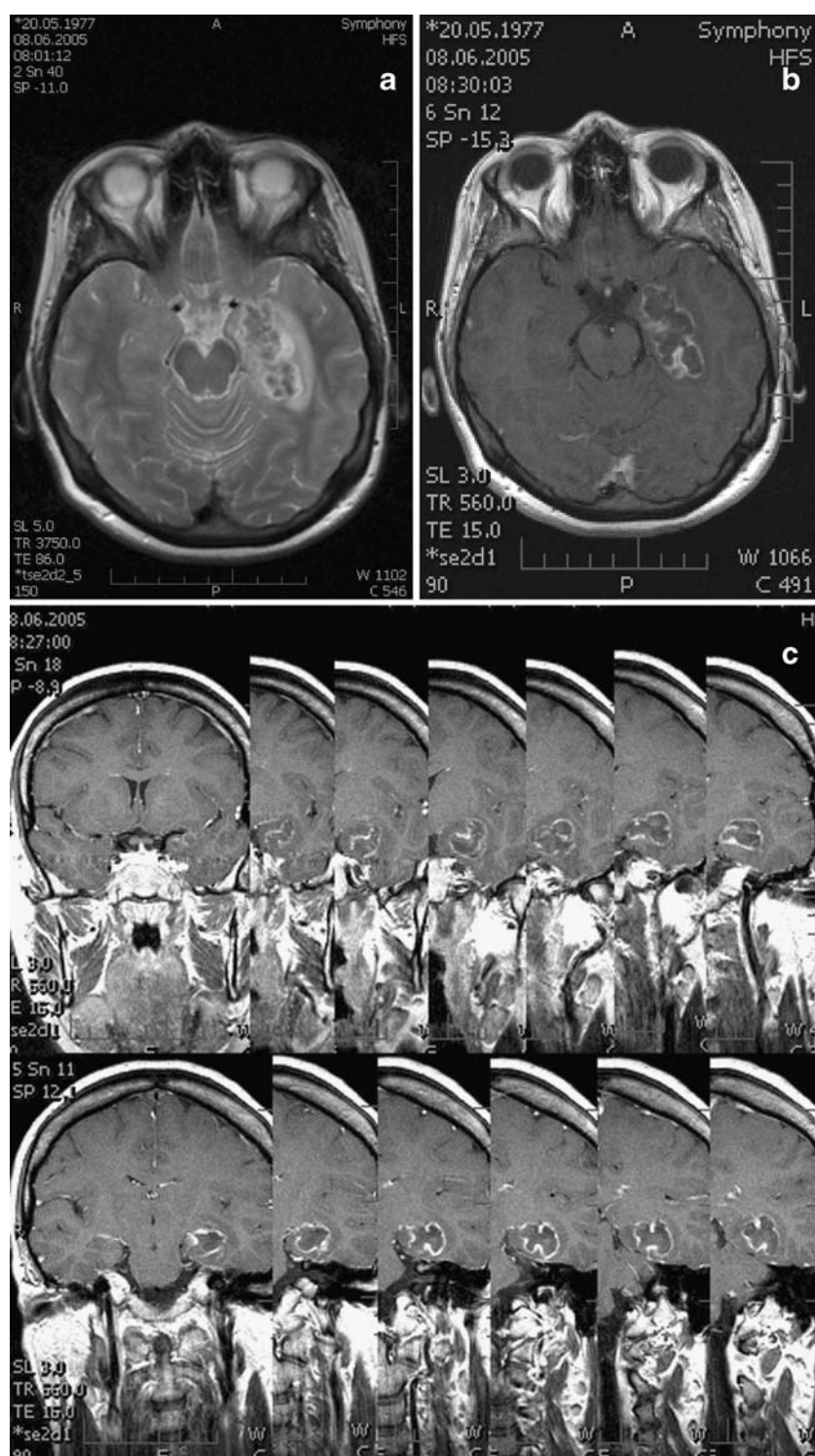


Fig. 2 a String electrode with exerted 10-mm bold active tip. b Visualisation of the lesion created in egg white

(41%). Nineteen patients (36.5%) complained of a mild headache, which resolved within 1–3 days, and common pain killers were used for this period. Upper meningeal syndrome with subfebrility was observed in 11 patients (21%), which resolved within 5 days after symptomatic treatment. Meningitis, which required antibiotic treatment, was observed in the first two patients (4%). In one patient, the meningitis was aseptic, whilst in the second patient with associated hereditary coagulopathy, who had purulent meningitis, a pulmonary embolism was detected with no permanent sequelae. After this complication, we started administering a bolus of antibiotics before the procedure, and meningitis has not been observed thereafter in the 48 subsequent patients. Bleeding was detected in four patients—a small haematoma within the trajectory of the probe with a diameter up to 1 cm. In one of these patients, bleeding was associated with a small subdural haematoma with a thickness of up to 5 mm. In another one of these patients, a small blood clot was present in the occipital horn of the lateral ventricle, which caused sudden obstructive hydrocephalus after the

Fig. 3 Typical thermocoagulation lesion 7 days after SAHE encompassing amygdalohippocampal complex. **a** TSE T2 WI axial plane. **b, c** SE T1 WI axial and coronal planes after gadolinium intravenous administration



movement of the head the third day after the procedure, which required urgent ventricular drainage. The drain was removed after 4 days when the symptoms and hematoma had resolved. Haematomas in three of four patients were without symptoms and diagnosed on routine postoperative images and required no treatment.

In two patients, a small piece of the metallic tip of the string electrode was left in the operation field, and therefore, they were suspended from further MRI follow-up.

In one patient, homonymous upper quadrantanopsia was detected postoperatively; other patients had no new visual field deficit after the procedure.

Table 1 Engel's classification of the postoperative clinical seizure outcome

Class I— seizure-free	A	Completely seizure-free since surgery
	B	Aura only since surgery
	C	Some seizures after surgery, but seizure-free for at least 2 years
	D	Atypical generalised convulsion with antiepileptic drug withdrawal only
Class II—rare seizures	A	Initially seizure-free but has rare seizures now
	B	Rare seizures since surgery
	C	More than rare seizures after surgery, but rare seizures for at least 2 years
	D	Nocturnal seizures only, which cause no disability
Class III— worthwhile improvement	A	Worthwhile seizures reduction
	B	Prolonged seizure-free interval amounting to greater than half the follow-up period, but not less than 2 years
Class IV—no worthwhile improvement	A	Significant seizure reduction
	B	No appreciable change
	C	Seizures worse

Clinical outcome

Outcome data were classified using Engel's classification [7] (Table 1). The clinical outcome was assessed in a group of 32 consecutive patients where at least 2 years had elapsed since the treatment; the rest were treated during the last 2 years (Table 2). Data from all 32 patients were available with a follow-up range of 22 to 61 months (median=31). One of these patients, who showed an insufficient effect after the initial treatment, was found to have lesions that were too lateral, and so SAHE was repeated after 13 months. Two years after the repeated treatment, this patient is seizure-free (Engel IA) and is included in Table 1 in the 2-year follow-up period. Another two patients, treated 2 and 3 years ago, had insufficient effect (Engel IVA) and were indicated for anteromedial temporal resection 1 and 2 years,

respectively, after SAHE. Both of these are recorded in the column for the 2-year follow-up and one of them also for the 3-year follow-up as Engel IVA. One patient, who had been completely seizure-free since SAHE, committed suicide 22 months after the procedure and is recorded in the column for 2-year follow-up as Engel IA.

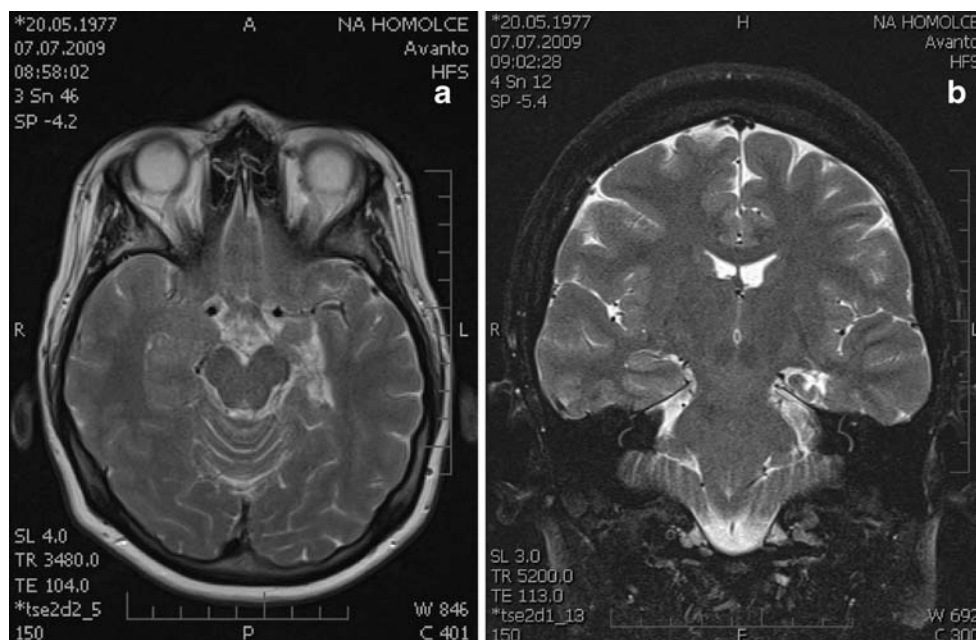
Discussion

The concept of stereotactic lesioning of the amygdalohippocampal complex was introduced by Talairach more than half a century ago [24, 25], and originally, the lesion was created by brachytherapy [26]. SAHE via the occipital approach along the long axis of the hippocampus with a single trajectory using a side string electrode was first published in our country three decades ago [28]. The senior author, V. Vladyka, who was inspired by Talairach's interstitial brachytherapy of amygdalohippocampal structures [25, 26], performed longitudinal radiofrequency ablation of the amygdalohippocampal complex in a group of 38 patients by 18 to 22 segmental coagulations, which created a fused lesion 10 mm in diameter and 25 to 30 mm long. In a group of 22 patients followed for at least 2 years, he observed no seizures in 50% of them, a significant improvement in 32% and no effect in 18%. Complications were recorded as follows: one bleeding, two abscesses, one hemiparesis and one homonymous hemianopsia. This treatment as a valuable approach was also published by Nadvornik et al. [14]. In 1997, Blume et al. [3] published the results of stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy as a therapy of MTLE in 14 patients. However, their technique was different. They made 4 to 11 discrete lesions (mean=6) in the amygdala and anterior hippocampus in the first five patients and confluent lesions (12 to 24, mean=19) in these structures in the subsequent nine patients. They introduced steel electrodes for lesioning through lateral approach. A temporal burr hole was placed over the middle temporal gyrus and the electrode was advanced to each target through

Table 2 Treatment results in a group of 32 patients 2–5 years after the treatment

Engel's classification		2 years		3 years		4 years		5 years	
		32 pat. (100%)		18 pat. (100%)		11 pat. (100%)		3 pat. (100%)	
Class I	A	13	78%	4	72%	4	91%	2	100%
	B	8		5		3			
	C	3		3		2			
	D	1		1		1		1	
Class II	A	2	16%	3	22%				
	B	3		1					
Class III	A		0%		0%		9%		
	B					1			
Class IV	A	2	6%	1	6%				

Fig. 4 Four years after radio-frequency thermo-lesion atrophy of the affected structures (TSE T2 WI): axial (a) and coronal (b)



a single cortical puncture and was angled anteriorly and posteriorly to reach the target sites [18]. During a median 17-month follow-up, 6 of the 14 patients were seizure-free, four patients had fewer and milder seizures after surgery, and four patients had persistent seizures with no improvement [3]. Parrent and Blume [18] in 1999 upgraded these results in a group of 19 patients, ten of which had a favourable seizure outcome, but only two patients (10%) were seizure-free. The only observed complication was a small asymptomatic temporal lobe hematoma in one patient. The size of the lesions produced in our study was significantly larger and our lesions also affected the parahippocampal gyrus.

Instead of radiofrequency lesioning, gamma knife radiosurgery to target the amygdalohippocampal complex was introduced by Regis [19, 20]. The onset of gamma knife treatment clinical seizure control effect is delayed by 3–18 months. The latest article by the Marseilles group [2] provides information concerning an 8-year follow-up of a group of 15 patients, nine of whom are seizure-free. After stereotactic radiosurgery, 60% of the patients required corticosteroid treatment for brain oedema causing intracranial hypertension. One patient died of sudden unexpected death during the first year after radiosurgery. We have evaluated our own long-term results of gamma knife radiosurgery for MTLE [29]. Up until 1999, 14 patients had undergone radiosurgical treatment of the amygdalohippocampal complex. The insufficient effect of irradiation led us to perform epilepsy surgery on seven patients an average of 63.5 months after radiosurgery. Seven patients who had not undergone an operation were classified at least 8 years after irradiation (average 116 months): one patient Engel class IB, three Engel class IIC, one Engel class IIIA and two Engel class IVB. Collateral oedema was observed in nine patients, which

started earlier and was more frequent in those irradiated with higher doses. We found partial upper lateral quadrant anopia as a permanent side effect in two patients. No significant memory change occurred in the group as a whole. The role of radiosurgery in the treatment of epilepsy has still to be established, and evaluation of the results continues.

Stereotactic amygdalohippocampectomy does not achieve complete removal of these structures, and we have studied the changes in the volume of these structures after the procedure and correlated them with the clinical outcomes in a group of 18 patients [11]. The early postoperative MRI scans showed uniform coagulation lesions encompassing a significant part of the amygdala, hippocampus and parahippocampal gyrus (Fig. 3). The lesions were characterised by typically heterogeneous signal intensity on both T1- and T2-weighted images. They contained haemorrhagic foci. After gadolinium contrast administration, peripheral ring enhancement occurred. Small vasogenic oedema caused by the breakdown of the blood–brain barrier was also typical. The size of lesions was 48.3 ± 5.6 mm in their long axis and 20.5 ± 3.6 mm in their short axis. MR images 1 year after the procedure showed post-necrotic oblong pseudocysts surrounded by atrophic tissue with gliosis (Fig. 4). We did not find any long-lasting vasogenic oedema or contrast enhancement on the scans 1 year after surgery. The mean size of pseudocysts was 32.2 mm in their long axis and 9.5 mm in their short axis. Hippocampal volume reduction of 50% or more was seen in 72% of all subjects, and amygdala volume reduction of 50% or more was seen in 61% of all subjects. A volume reduction in both structures of 50% or more occurred in 50% of the patients. The greater the destruction of the target structures, the better the clinical outcome in the initial 18

patients studied [11]. However, assessment of a larger patient cohort has not confirmed this finding, and the seizure outcome after SAHE was not worse even when compared to microsurgical amygdalohippocampectomy where more than 70% of the hippocampus was removed in all studied patients; up to 50% of the amygdala was removed in 60% of operated patients, and up to 70% of the amygdala was removed in 30% of treated patients [12].

The extent of resection has been discussed in the literature [1, 9, 13, 17, 22, 27, 32]. Wyler et al. [32] expected optimal seizure outcomes from temporal lobe resection if the majority or all of the hippocampus was removed; however, the amount of the resected tissues in a series varies considerably [16, 27]. A review and analysis of 53 studies addressing the extent of resection for temporal lobe epilepsy has been published by Schramm [21]. The studies varied in the relationship between the extent of mesial resection and freedom from seizures; most authors found no positive correlation with larger mesial resection, and seizure outcome in selective amygdalohippocampectomy was similar to that of temporal anteromedial resection [5, 21]. Our studies support these findings in that interrupting the connections in the network which build up the seizures can lead to a cure even when the targeted structures are not anatomically completely eradicated. However, more studies are needed to answer the question about the role of incompletely removed target structures in patients with unsatisfactory outcome. It seems reasonable and beneficial for the patient now to start with minimally invasive treatment when the chances of a cure are comparable to more extensive procedures. In case of insufficient effect, it is always possible to make another more extensive procedure.

In a series of selective amygdalohippocampectomy, there was evidence for better neuropsychological outcome compared to temporal lobe resection [21]. Neuropsychological outcome in our group of patients is being evaluated and will be published separately.

As in other studies [4, 18], we also have not detected any haemorrhage with permanent serious morbidity. The procedure was well tolerated by all patients, and the complications which followed the procedures were mostly minor and reversible in all cases. The problem of broken electrode tips is related to the repeated exertion and withdrawal of the active tip. In the beginning, we reused electrodes repeatedly because their mechanical reliability was not known. Now we know empirically that the electrode is highly likely to break if more than 150 lesions are made with exertion and withdrawal of the string tip. An electrode in our series broke when used with the fifth patient. Therefore, electrodes should not be used for more than three patients. Treating the electrode as a disposable item for use with only one patient would be optimal and

safe because not more than 38 lesions were performed on a single patient.

Conclusion

Stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy is a safe, minimally invasive method for the treatment of mesial temporal lobe epilepsy. The clinical outcome is comparable with classic microsurgical amygdalohippocampectomy and can be considered as an alternative method to an open surgery approach in selected patients with MTLE. In those cases where SAHE has not achieved a satisfactory result, there is still the opportunity to perform more extended temporal anteromedial resection.

References

- Awad IA, Katz A, Hahn JF, Kong AK, Ahl J, Luders H (1989) Extend of resection in temporal lobectomy for epilepsy. I. Interobserver analysis and correlation with seizure outcome. *Epilepsia* 30:756–762
- Bartolomei F, Hayashi M, Tamura M, Rey M, Fischer C, Chauvel P, Régis J (2008) Long-term efficacy of gamma knife radiosurgery in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 70:1658–1663
- Blume TW, Parrent AG, Kaibara M (1997) Stereotactic amygdalohippocampectomy and mesial temporal spikes. *Epilepsia* 38(8):930–936
- Catenoix H, Manguiere F, Guenot M, Ryvlin P, Bissery A, Sindou M, Isnard J (2008) SEEG-guided thermocoagulations: a palliative treatment of nonoperable partial epilepsies. *Neurology* 71:1719–1726
- Clusmann H, Schramm J, Kral T, Helmstaedter C, Ostertun B, Fimmers R, Haun D, Elger CE (2002) Prognostic factors and outcome after different types of resection for temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 97:1131–1141
- Dbaly V (2004) Epilepsy surgery of adults. Grada, Prague (in Czech)
- Engel J Jr, Van Ness PC, Rasmussen TB (1993) Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J Jr (ed) *Surgical treatment of the epilepsies*, 2nd edn. Raven, New York, pp 609–621
- Falconer MA (1965) The surgical treatment of temporal lobe epilepsy. *Nurochirurgia* 8:161–172
- Jack CR Jr, Sharbrough FW, Marsh WR (1988) Use of MR imaging for quantitative evaluation of resection for temporal lobe epilepsy. *Radiology* 169:463–468
- Kalina M, Liscak R, Vojtech Z, Adámkova E, Prochazka T, Mareckova I, Vladyka V (2007) Stereotactic amygdalohippocampectomy for temporal lobe epilepsy: promising results in 16 patients. *Epileptic Disord* 9(Suppl 1):68–77
- 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 MRI with clinical seizure outcome. *Epilepsy Res* 83:235–242
- 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

13. McKhann GM 2nd, Schoenfeld-McNeill J, Born DE, Haglund MM, Ojemann GA (2000) Intraoperative hippocampal electrocorticography to predict the extent of hippocampal resection in temporal lobe epilepsy surgery. *J Neurosurg* 93:44–52
14. Nadvornik P, Sramka M, Gajdosova D, Kokavek M (1975) Longitudinal hippocampectomy. A new stereotactic approach to the gyrus hippocampi. *Confin Neurol* 37:244–248
15. 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
16. Novak K, Czech T, Prayer D, Dietrich W, Serles W, Lehr S, Baumgartner C (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
17. Noulhiane M, Samson S, Clemenceau S, Dormont D, Baulac M, Hasboun D (2006) A volumetric MRI study of the hippocampus and the parahippocampal region after unilateral medial temporal lobe resection. *J Neurosci Methods* 156:293–304
18. Parrent AG, Blume WT (1999) Stereotactic amygdalohippocampectomy for the treatment of medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 40:1408–1416
19. Regis J, Peragut JC, Rey M, Samson Y, Levrier O, Porcheron D, Regis H, Sedan R (1995) First selective amygdalohippocampal radiosurgery for “mesial temporal lobe epilepsy”. *Stereotact Funct Neurosurg* 64(Suppl 1):193–201
20. Regis J, Rey M, Bartolomei F, Vladyka V, Liscak R, Schrottnr O, Pendl G (2004) Gamma knife surgery in mesial temporal lobe epilepsy: a prospective multicenter study. *Epilepsia* 45(5): 504–515
21. Schramm J (2008) Temporal lobe epilepsy surgery and the quest for optimal extent of resection: a review. *Epilepsia* 49(8):1296–1307
22. Siegel AM, Wieser HG, Wichmann W, Yasargil GM (1990) Relationships between MR-imaged total amount of tissue removed, resection scores of specific mediobasal limbic subcompartments and clinical outcome following selective amygdalohippocampectomy. *Epilepsy Res* 6:56–65
23. Spencer D, Insermi J (1991) Temporal lobectomy. In: Luders H (ed) *Epilepsy surgery*. Raven, New York, pp 533–545
24. Talairach J, Bancaud J, Szikla G, Bonis A, Geier S, Vedrenne C (1974) New approach to the neurosurgery of epilepsy. *Stereotaxic methodology and therapeutic results*. 1. Introduction and history. *Neurochirurgie* 20(Suppl 1):1–240
25. Talairach J, David M, Tournoux F (1958) *L’exploration chirurgicale stéréotaxique du lobe temporal dans l’épilepsie temporal*. Masson, Paris
26. Talairach J, Szikla G (1965) Destruction partielle amygdalohippocampique per l’yttrium 90 dans la traitement de certaines epilepsies à expression rhinencephalique. *Neurochirurgie* 11:236–240
27. Vajkoczy P, Krakow K, Stodieck S, Pohlmann-Eden B, Schmiedek P (1998) Modified approach for the selective treatment of temporal lobe epilepsy: transylvian–transcisternal mesial en bloc resection. *J Neurosurg* 88:855–862
28. Vladyka V (1978) Tactics in surgical treatment epilepsy and its realization in cases of temporal epilepsy. *Cesk Slov Neurol N* 41:95–106
29. Vojtech Z, Vladyka V, Kalina M, Nespor 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(9):2061–2071
30. Yasargil MG, Teddy PJ, Roth P (1985) Selective amygdalohippocampectomy. Operative anatomy and surgical technique. *Adv Tech Stand Neurosurg* 12:93–123
31. Yasargil MG, Wieser HG, Valavanis A, von Ammon K, Roth P (1993) Surgery and results of selective amygdala–hippocampectomy in one hundred patients with nonlesional limbic epilepsy. *Neurosurg Clin N Am* 4:243–261
32. Wyler AR, Hermann BP, Somes G (1995) Extent of mesial temporal resection on outcome from anterior temporal lobectomy: a randomized prospective study. *Neurosurgery* 37:982–990

Temporální epilepsie dospělých a možnosti neurochirurgické léčby: úloha magnetické rezonance

¹Hana Malíková, ²Roman Liščák, ³Zdeněk Vojtěch, ³Tomáš Procházka, ³Iva Marečková, ⁴Vladimír Dbalý, ¹Josef Vymazal, ³Miroslav Kalina, ²Vilibald Vladyka

¹Radiodiagnostické oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

²Oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie Nemocnice Na Homolce, Praha

³Neurologické oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

⁴Neurochirurgické oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

SOUHRN

Temporální epilepsie je nejčastějším typem fokální epilepsie u dospělých. Podle místa vzniku epileptické aktivity se rozděluje na mesální temporální epilepsii a laterální neokortikální temporální epilepsii. Diagnóza temporální epilepsie je stanovena na základě klinického projevu parciálních komplexních záchvatů, skalp video EEG monitoringu, nálezů na magnetické rezonanci (MR) a interiktální fluoro-deoxy-glukóza pozitronové emisní tomografii. Nejčastější nález na MR u mesální temporální epilepsie je mesální temporální skleróza. Temporální epilepsie je chirurgicky nejlépe řešitelný typ fokální epilepsie, dlouhodobě je chirurgická léčba úspěšná ve více než 70 %, přičemž efekt léčby mesální temporální epilepsie s detekovatelnou mesální temporální sklerózou je neúspěšnější. Kromě standardních mikrochirurgických resekcí, jako je přední temporální resektomie a selektivní amygdalohippokampektomie, se v našem epileptickém centru provádí rovněž stereotaktická termokoagulační amygdalohippokampektomie, která má při dvouletém klinickém sledování srovnatelné klinické výsledky s ohledem na redukci epileptických záchvatů jako klasická mikrochirurgická léčba. MR nemá význam pouze v diagnostice, ale i v neuronavigaci operačního výkonu, perioperační kontrole rozsahu výkonu a pooperačním sledování zejména při případném selhání chirurgické léčby.

Klíčová slova: temporální epilepsie, chirurgie, stereotaxe, termokoagulace, magnetická rezonance.

SUMMARY

Malíková H, Liščák R, Vojtěch Z, Procházka T, Marečková I, Dbalý V, Vymazal J, Kalina M, Vladyka V. Temporal lobe epilepsy in adults and possibilities of neurosurgical treatment: the role of magnetic resonance

Temporal lobe epilepsy is the most common type of focal epilepsy diagnosed in adult patients. According to the location of seizure generation it is classified as mesial temporal lobe epilepsy and neocortical lateral lobe epilepsy. Diagnosis of temporal lobe epilepsy can be proved by the combination of the clinical manifestation of partial complex seizures, scalp-video EEG monitoring, results of magnetic resonance imaging (MRI) and imaging of interictal fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography. Mesial temporal sclerosis is the most common finding on MRI. Temporal lobe epilepsy is the most surgically amenable diagnosis and results of surgery treatments are clearly superior to the prolonged medical therapy; surgical treatment of the mesial temporal epilepsy with mesial temporal sclerosis has the best clinical results. Except for standard microsurgical approaches such as anterior temporal resection and selective amygdalo-hippocampectomy, stereotactic thermocoagulation amygdalo-hippocampectomy is provided in our epilepsy centre. This alternative approach has comparable clinical outcome to the standard surgery approaches in 2 years clinical follow-ups. MRI is important not only in diagnostic procedures, but also in neuronavigation of surgery approaches, per operation control of the extent of resections and postoperative follow-ups, especially in failed epilepsy surgery.

Key words: temporal lobe epilepsy, surgery, stereotactic, thermocoagulation, magnetic resonance.

Ma.

Čas Lék čes 2011; 150: 254–259

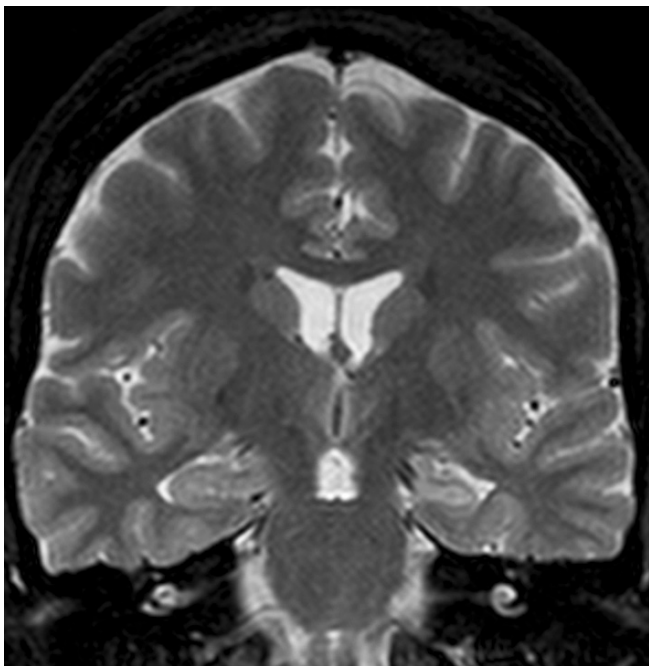
TEMPORÁLNÍ EPILEPSIE

Epilepsie je onemocněním definované opakovanými epileptickými záchvaty. Ačkoliv prevalence epilepsie v populaci je odhadována na 1,3–3,1 %, jeden epileptický záchvat v životě prodělá asi 1–10 % populace (1).

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Hana Malíková, Ph.D.
Radiodiagnostické oddělení Nemocnice Na Homolce
Roentgenova 2, 150 30 Praha 5
fax: +420 257 272 604, e-mail: hana.malikova@homolka.cz

Temporální epilepsie (TLE) je nejčastějším typem fokální epilepsie u dospělých pacientů. TLE je klasifikována jako lokalizačně vázaný epileptický syndrom a je obvykle rozdělována na dvě kategorie: mesální temporální epilepsie (MTLE) a laterální neokortikální temporální epilepsie (NTLE) (2). U MTLE záchvaty vycházejí z mediálních struktur temporálního laloku, u NTLE jsou záchvaty generovány laterálním neokortexem. Ovšem mezi oběma typy TLE se vyskytuje určitý přesah v symptomatologii, léčbě a etiologii záchvatů (3). Pokud nejsme schopni pomocí magnetické rezonance (MR) zobrazit jasnou patologii, pak bez možnosti invazivního EEG-monitoringu není možné oba typy TLE uspokojivě rozlišit (4). Nejčastěji MR detekovaným substrátem u MTLE je mesální temporální skleróza (MTS) (obr. 1). MTLE s MTS (5, 6) je chi-



Obr. 1. Levostranná MTLE s MTS
Levý hippocampus je menší a na T2 WI má zvýšený signál.

urgicky nejlépe léčitelný typ epilepsie a výsledky neurochirurgické terapie jednoznačně převyšují dlouhodobou farmakologickou léčbu (7, 8). Po chirurgické léčbě dochází k dlouhodobému odstranění záchvatů přibližně v 70 % případů (9, 10). Histologické zpracování resekovaných mesiálních struktur prokázalo úbytek a reorganizaci neuronů a gliové změny (11, 12). Studie Lencze et al. prokázala, že neuronální úbytek v oblasti hipokampální formace signifikantně koreluje s poklesem objemu hippocampu (13). Jiní autoři prokázali, že atrofie hippocampu koreluje s pooperační redukcí či odstraněním epileptických záchvatů (14). Strukturální a elektrofyziologické změny u MTLE jsou sice nejlépe poznány a popsány v oblasti hipokampální formace, avšak u MTLE dochází k rozsáhlejšímu poškození, které se týká rovněž dalších mediálních struktur temporálního laloku. Mediální temporální lalok u člověka se skládá kromě hipokampální formace ještě z amygdaly, která anatomicky patří mezi bazální ganglia, ale funkčně se řadí k limbickému systému a z okolních kortexů: entorhinálního kortexu (EC), perirhinálního kortexu (PRC), parahipokampálního kortexu a temporopolárního kortexu (15).

ZOBRAZOVACÍ METODY V DIAGNOSTICE TEMPORÁLNÍ EPILEPSIE

V současné době je MR jistě nejvýznamnější zobrazovací metodou v diagnostice TLE. Standardní epileptologický protokol používaný na našem pracovišti se skládá z následujících sekvencí: TSE T2/PD WI axiálně, T2* axiálně, T1 MPR 3D, T2 WI turbo FLAIR axiálně a koronárně, TSE T2 WI koronárně; koronární roviny zasazujeme kolmo na dlouhou osu hippocampu s maximálním úsilím o zachycení celého rozsahu amygdalohipokampálního komplexu (AHK).

Jak už bylo zmíněno výše, nejčastějším patologickým substrátem nacházeným na MR je MTS. MTS či rovněž hipokampální skleróza se projevuje zmenšeným objemem hipokampální formace s následnou dilatací temporálního rohu postranní komory a zvýšeným signálem na T2 WI (12). Zvýšený signál na T2 vážení je odrazem přítomné astrogliózy, úbytku neuronů a jejich reorganizace. Volumetrická data prováděná u pacientů s MTLE odhalila rovněž změny v objemech amygdaly, PRC a EC (16). Rovněž neuropatofyziologická vy-

šetření resekčních vzorků potvrdila histologické změny ve smyslu astrogliózy a neuronální ztráty v EC (17). Na MR spektroskopii mají u MTLE postižené struktury sníženou hladinu N-acetylaspartátu (NAA) (18).

Funkční zobrazování, jakožto významná součást diagnostiky MTLE, si také zaslouží krátké představení. Fluoro-deoxyglukóza pozitronová emisní tomografie (FDG-PET) mozku vykazuje interiktální hypometabolismus přibližně u 80 % pacientů s MTLE. Bylo prokázáno, že tento hypometabolismus postihuje oblast širší, než je vlastní epileptogenní zóna (19). Ačkoliv specifická 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. Patofyziologický základ FDG-PET hypometabolismu není sice objasněn, ale jasné je, že FDG-PET hypometabolismus excelentně koreluje s MTS zobrazenou na MR v určení lateralizace epileptické zóny. Řada studií se ovšem shoduje v názoru, že závažnost hypometabolismu slabě nebo vůbec nekoreluje s MR volumetrií (20, 21). Carne et al. našli v zaslepené vizuální analýze rozsáhlejší hypometabolismus v oblasti temporálního laloku u pacientů na MR MTS negativních než u pacientů na MR MTS pozitivních (22). Úskalím této studie byla samozřejmě vizuální analýza, bez přítomnosti objektivnější kvantifikace.

Z důvodu výše zmíněného překrývání symptomatologie, etiologie a léčby TLE někteří autoři (23) preferují jiné rozlišení TLE do více kategorií na a) mesiální temporální epilepsii rozuměno s přítomností MTS, b) na kryptogenní TLE bez přítomnosti jakékoli detekovatelné léze na MR a na c) lesionální TLE s detekcí jiné patologie na MR než je MTS. V případě lesionální TLE jsou neoplazie zodpovědné za asi 10–15 % TLE, vrozené vývojové vady za přibližně 20 % a konečně traumata za asi 5–10 % TLE (11). 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 a může se jednat o vrozené vývojové vady, jako jsou poruchy organizace a diferenciací (dylplázie a dystopie šedé hmoty), cévní malformace (kavernomy a arteriovenózní malformace) a jiné příčiny jako např. tumory (24). Přítomnost duální patologie a její klinické podcenění či nediagnostikování může být příčinou selhání epileptochirurgické léčby.

Ačkoliv je MR jistě jednou z nejdůležitějších zobrazovacích metod v průkazu TLE, nelze se spolehnout pouze na ni. Klinická diagnóza TLE 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 soulase, pak se protokol nezřídko doplňuje ještě invazivní EEG monitorací stereotakticky zavedenými hlubokými elektrodami k rozlišení obou typů TLE. Nezbytnou součástí epileptologické diagnostiky je rovněž neuropsychologické vyšetření a zejména před plánovaným epileptochirurgickým výkonem i WADA testy s intraarteriálním podáním methohexalalu.

MOŽNOSTI CHIRURGICKÉ LÉČBY TEMPORÁLNÍ EPILEPSIE

Resekce temporálního laloku byly po řadu let nejčastěji používanou chirurgickou léčbou TLE. Standardní přední temporální lobektomie (ATL), jak byla popsána Spencerem a Invernim, zahrnuje obvykle resekci hippocampu, amygdaly a parahipokampálního gyru včetně laterálního neokortexu 3–3,5 cm od temporálního pólu se zachováním horního temporálního gyru (25). Tento typ resekce se používá u obou typů TLE. Je známo, že po temporálních resekcích často dochází ke zhoršení neuropsychologických funkcí (26, 27), 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 la-

loku u pacientů s MTLE. Již v roce 1958 Niemeyer představil selektivní transkortikální amygdalohipokampektomii (AHE) (28). Cílem tohoto chirurgického přístupu bylo odstranit mesiální struktury temporálního laloku, tj. hippocampus, amygdalu a část parahipokampálního gyru, a co nejvíce minimalizovat neokortikální resekci. Po Niemeyerovi, Yasargil et al. navrhli striktně mesiální typ resekce transsylvijským přístupem (29). V literatuře se objevila řada studií, které potvrdily srovnatelné klinické výsledky s ohledem na kontrolu epileptických záchvatů po ATL i AHE (25, 30–33). Ovšem v literatuře rovněž bylo popsáno, že díky kolaterálním pooperačním změnám je AHE méně selektivní, než se očekávalo (34). Ve studiích srovnávající neuropsychologické postoperační výsledky po ATL a AHE bylo zjevně prokázáno, že neuropsychologické výsledky jsou po AHE lepší než po ATL (30–33).

I přes úspěch neurochirurgické klasické resekční 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 20. století. Průkopníci stereotaktické AHE naráželi 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 ventrikulografií. Logickou konsekvencí této metodologie bylo, že cílové struktury byly často stereotaktickým instrumentáři minuty. Kromě toho léčba narážela i na nedostatečnou diagnostiku MTLE, tudíž řada případů byla jistě poddiagnostikována. Důsledkem výše zmíněných úskalí bylo časté selhání této léčby, jejíž výsledky nedosahovaly úrovně klasické chirurgické léčby. K průkopníkům stereotaktických neurochirurgických metod ve světě patří Talairach (35–37) a rovněž český neurochirurg a propagátor stereotaktické léčby v našich zemích Vladyka (38). Talairach et al. prováděli stereotaktické léze pomocí brachyterapie. Vladyka se touto metodou inspiroval, ale zvolil okcipitální přístup s jednou trajektorií probíhající v dlouhé ose hippocampu a místo brachyterapie zvolil termokoagulaci amygdalohipokampálního komplexu (AHK) (38).

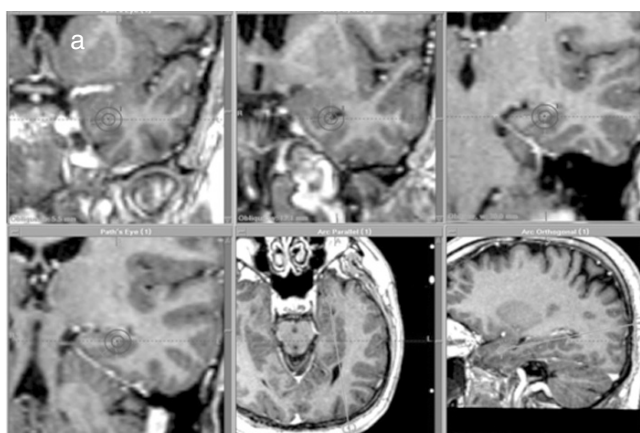
K stereotaktické radiofrekvenční AHE se v roce 1999 vrátili Parent a Blume, kteří již disponovali veškerými diagnostickými možnostmi. Tito autoři provedli 22 stereotaktických operací u 19 pacientů. Parent a Blume používali laterální (temporální) přístup s řadou trajektorií a termokoagulační léze prováděli rovnou a zakřivenou sondou. Jejich klinické výsledky léčby byly celkově neuspokojivé: pouze přibližně 10 % pacientů bylo po léčbě bez přítomnosti epileptických záchvatů. Z tohoto důvodu od léčby ustoupili (39).

V naší nemocnici se stereotaktická radiofrekvenční AHE (SAHE) provádí od roku 2004. Naši neurochirurgové zvolili oproti Parrentovi a Blumovi jinou přístupovou cestu z okcipitální krajiny a termokoagulační léze provádějí pouze z jedné trajektorie v dlouhé ose AHK. K této technice je ovšem třeba speciální instrumentárium, u kterého má termokoagulační elektroda flexibilní konec, jenž umožňuje v jednom segmentu provádět několik lézí. Klinicky je tato modifikovaná léčba úspěšná a klinické výsledky po dvouletém sledování jsou srovnatelné s otevřenými mikrochirurgickými přístupy (40–42).

U lesionálních typů TLE (tumory, malformace atd.) je chirurgická léčba modifikována dle velikosti a typu patologické léze.

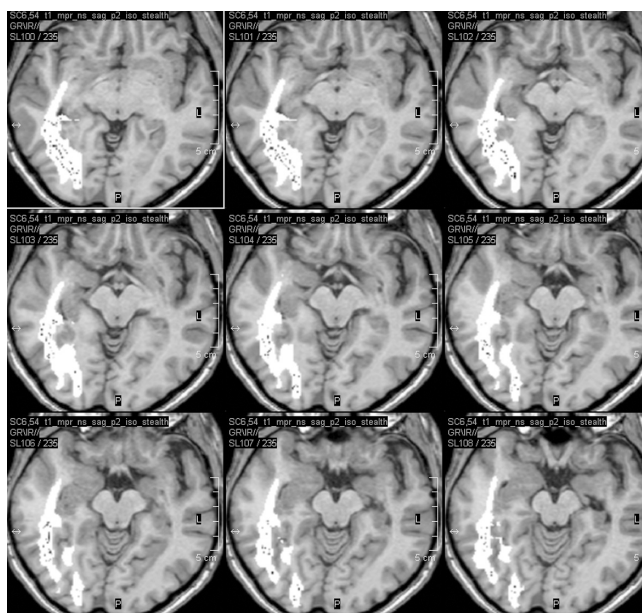
MOŽNOSTI PERIOPERAČNÍ A POSTOPERAČNÍ MR

Je známým faktem, že rozsah resekce se u takzvaných standardních operací značně liší mezi jednotlivými epileptickými centry i uvnitř center samotných. Rovněž je známo, že jedna věc je zamýšlený rozsah resekce a druhá opravdový rozsah výkonu (43).



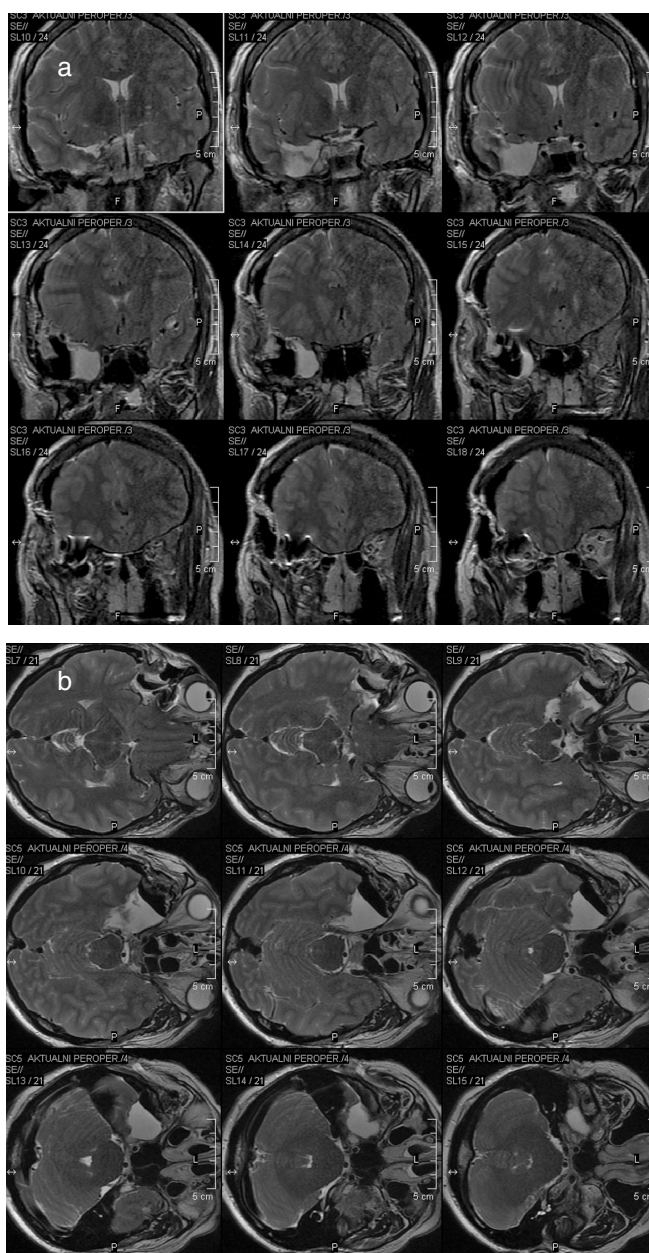
Obr. 2. Plánování trajektorie SAHE

a – jediná trajektorie SAHE je plánována z okcipitálního přístupu tak, aby procházela středem AHK a ventrálně začínala v oblasti amygdaly; b – ilustrační obrázek stereotaktického rámu s vyznačením místa „entry“



Obr. 3. Fúze optické traktografie do neuronavigačního vyšetření před pravostrannou ATL

Rozvoj MR výrazně zlepšil přesnost a efektivnost neurochirurgických výkonů obecně. Její význam nespočívá pouze v diagnostickém vyšetření, ale rovněž v možnosti zaměřovacích vyšetření, které jsou používány pro plánování a vlastní provedení chirurgických výkonů za použití neuronavigačních neurochirurgických a stereotaktických systémů. Veškeré neu-



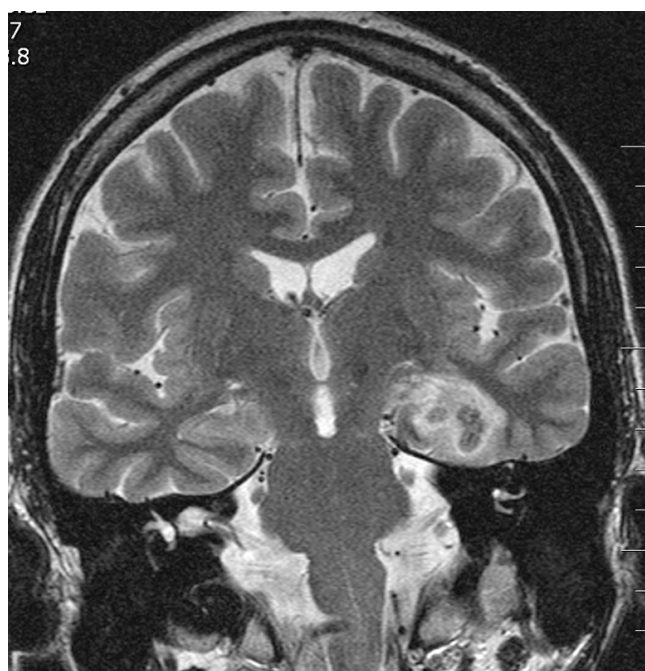
Obr. 4. Perioperační MR

a – vyšetření v TSE T2 WI koronární rovině, b – vyšetření stejnou sekvencí v transverzální rovině (zobrazen je čerstvý operační defekt po právě provedené ATL vpravo vyplněný tekutinou a vzduchem)

rochirurgické operace jsou v současné době prováděny pod kontrolou neuronavigačního systému, ke kterému je obvykle používáno T1 MPR 3D zobrazení po aplikaci gadoliniové kontrastní látky intravenózně.

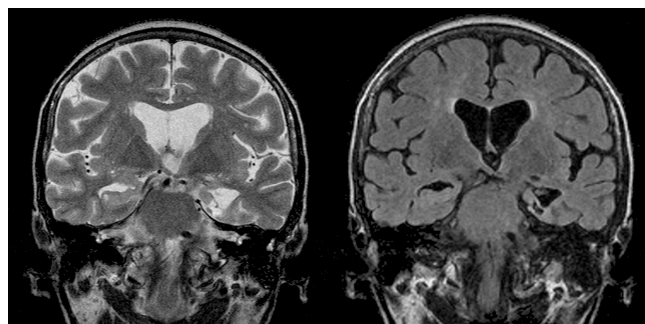
SAHE je plánována a prováděna podle individuální anatomie pacienta, tj. dle zaměřovacího postkontrastního T1 3D vyšetření (obr. 2). V praxi to znamená, že MR vyšetření je prováděno přímo se stereotaktickým rámem připevněným na hlavě pacienta. Plánování trajektorie termokoagulace je pak vysoce přesné a minutí cílových struktur je prakticky nemožné (40–42).

Před operacemi temporálního laloku je v současné době na našem pracovišti prováděna i optická traktografie, která je následně fúzována do navigačního T1 MPR 3D vyšetření (obr. 3). Domníváme se, že tímto postupem budeme schopni omezit procento pooperačního postižení zrakového pole, které nebývá po operacích temporálního laloku vzácné. Rozsah resekce temporálních struktur je rovněž v současné době (tj. od 9/2010) v našem epileptickém cent-



Obr. 5. Čerstvá termokoagulační léze po SAHE (odstup 4 dny po výkonu)

V koronární rovině v TSE T2 WI je přítomná prstencovitá kulovitá termokoagulační léze s malým vazogenním perifokálním edémem postihující levý AHK.



Obr. 6. Posttermokoagulační pseudocysta po proběhlé SAHE (zobrazena drobná postnekrotická pseudocysta v mediálním temporálním laloku vlevo s výraznou okolní atrofií – koronární rovina TSE T2 a FLAIR)

ru kontrolován přímo na operačním sále perioperační MR (obr. 4).

Kontrolní MR vyšetření po neurochirurgických výkonech je prováděno standardně v odstupu jednoho roku, pokud to klinický stav nevyžaduje dříve. Výjimkou jsou pacienti po SAHE, u nichž je prováděna časná MR kontrola 2.–6. den po výkonu. Na časně pooperační kontrole se na MR zobrazuje uniformní termokoagulační léze (obr. 5), která postihuje oblasti hippocampu, amygdaly a částečně i parahipokampálního gyru. Tato léze je typicky heterogenního signálu na T1 i T2 WI a obsahuje hemoragické složky. Po intravenózní aplikaci gadoliniové kontrastní látky dochází k jemnému perifernímu prstencovitému sytění při poruše hematoencefalické bariéry. Typický je malý vazogenní perifokální edém. Během jednoho roku se vytvoří nevelká postnekrotická pseudocysta (obr. 6) obklopená atrofickou tkání a gliózou. Cílové struktury, tj. hippocampus, amygdala a EC a PRC, jsou redukovány přibližně z 50 % (40, 41).

Při selhání chirurgické léčby se v zobrazení MR zaměřujeme na rozsah resekce či termokoagulace, ačkoliv se řada autorů domnívá, že rozsah resekce/termokoagulace u MTL ne- není podstatná pro klinický efekt operace (43, 44). V případě lesiotomie pátráme po možných zbytcích patologického lo-

žiska či ložisek. Jak již bylo zmíněno výše, možnou příčinou selhání epileptochirurgické léčby může být i duální patologie, která nebyla včas odhalena.

ZÁVĚR

Závěrem lze říci, že úloha MR v epileptologii je strategická. MR nemá význam pouze v diagnostice epileptogenních lézí, ale i v neuronavigaci operačního výkonu, perioperační kontrole rozsahu výkonu a pooperačním sledování zejména při případném selhání chirurgické léčby.

Zkratky

3D	– trojrozměrná
AHE	– amygdalohipokampektomie
AHK	– amygdalohipokampální komplex
ATL	– přední temporální lobektomie
EC	– entorhinální kortex
EEG	– elektroencefalografie
FDG	– fluorodeoxyglukóza
FLAIR	– fluid-attenuated inversion recovery
MPR	– multiplanární rekonstrukce
MR	– magnetická rezonance
MTLE	– mesální temporální epilepsie
MTS	– mediální temporální skleróza
NTLE	– neokortikální laterální temporální epilepsie
PET	– pozitronová emisní tomografie
PRC	– perirhinální kortex
SAHE	– stereotaktická amygdalohipokampektomie
SE	– spin-echo
SPECT	– jednoprotónová emisní tomografie
T1 WI	– T1 vážené obrazy
T2 WI	– T2 vážené obrazy
TLE	– temporální epilepsie
TR	– time-to-repeate
TSE	– turbo-spin-echo
WADA test	– intracarotid sodium amobarbital procedure

LITERATURA

1. **Trescher WH, Lesser RP.** The epilepsies. In: **Bradley W G, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD.** Neurology in clinical practice. Boston: Butterworth-Heinemann 1996; 1625–1654.
2. Commission on Classification and Terminology of the ILAE, Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389–399.
3. **Shorvon SD.** Introduction to epilepsy surgery and its presurgical assessment. In: *The Treatment of Epilepsy*, 2nd ed. Oxford: Blackwell 2004; 597–598.
4. **Madhavan D, Kuzniecky R.** Temporal lobe surgery in patients with normal MR. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 203–207.
5. **Engel J Jr.** Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1996; 261: 141–150.
6. **Sadler RM.** The syndrome of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: clinical features and differential diagnosis. *Adv Neurol* 2006; 97: 27–37.
7. **Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al.** A randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345: 311–318.
8. **Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG, et al.** Initial outcomes in the multicenter study of epilepsy surgery. *Neurology* 2003; 61: 1680–1685.
9. **McIntosh AM, Wilson SJ, Berkovic SF.** Seizure outcome after temporal lobectomy: current research practice and findings. *Epilepsia* 2001; 42: 1288–1307.
10. **Wieser HG, Ortega M, Friedman A, et al.** Long-term seizure outcomes following amygdalohippocampectomy. *J Neurosurg* 2000; 98: 751–763.
11. **Babb TL, Brown WJ.** Pathological findings in epilepsy. In: **Engel J Jr.** Surgical treatment of the epilepsies. New York: Raven Press 1987.
12. **Babb TL, Brown WJ, Pretorius J, et al.** Distribution of pyramidal cell density and hyperexcitability in epileptic human hippocampal formation. *Epilepsia* 1984; 25: 721–728.
13. **Lencz T, McCarthy G, Bronen RA.** Quantitative magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy: relationship to neuropathology and neuropsychological function. *Ann Neurol* 1992; 31: 629–637.
14. **Jack CR Jr, Sharbrough FW, Cascino GC, et al.** Magnetic resonance image-based hippocampal volumetry: correlation with outcome after temporal lobectomy. *Ann Neurol* 1992; 31: 138–146.
15. **Amaral DG, Insausti R.** The human hippocampal formation. In: **Paxinos G.** The Human Nervous System. San Diego, Calif: Academic Press 1990; 711–775.
16. **Bernasconi N, Bernasconi A, Caramanos Z, et al.** Mesial temporal damage in temporal lobe epilepsy: a volumetric MR study of the hippocampus, amygdala and parahippocampal region. *Brain* 2003; 126: 462–469.
17. **Yilmazer-Hanke DM, Wolf HK, Schramm J, et al.** Subregional pathology of the amygdala complex and entorhinal region in surgical specimens from patients with pharmacoresistant temporal lobe epilepsy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59: 907–920.
18. **Connelly A, Jackson GD, Duncan JS, et al.** Magnetic resonance spectroscopy in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1994; 44: 1411–1417.
19. **Engel J Jr, Kuhl DE, Phelps ME, Crandall PH.** Comparative localisation of epileptic foci in partial epilepsy by PET and EEG. *Ann Neurol* 1982; 12: 529–537.
20. **Henry TR, Babb TL, Engel J Jr, et al.** Hippocampal neuronal loss and regional hypometabolism in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1994; 36: 925–927.
21. **O'Brien JT, Newton MR, Cook MJ, et al.** Hippocampal atrophy is not a major determinant of regional hypometabolism in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 74–80.
22. **Carne RP, O'Brien TJ, Kilpatrick CJ, et al.** MR-negative PET-positive temporal lobe epilepsy: a distinct surgically remediable syndrome. *Brain* 2004; 127: 2276–2285.
23. **Riederer F, Lanzenberger R, Kaya H, et al.** Network atrophy in temporal lobe epilepsy. A voxel-based morphometry study. *Neurology* 2008; 71: 419–425.
24. **Salanova V, Markand O, Worth R.** Temporal lobe epilepsy: analysis of patients with dual pathology. *Acta Neurol Scand* 2004; 109: 126–131.
25. **Spencer D, Inserni J.** Temporal lobectomy. In: **Luders H.** Epilepsy surgery. New York: Raven Press 1991; 533–545.
26. **Helmstaedter C, Elger CE, Hufnagel A, et al.** Different Effects of Left Anterior Temporal Lobectomy, Selective Amygdalohippocampectomy, and Temporal Cortical Lesionectomy on Verbal learning, Memory, and Recognition. *J Epilepsy* 1996; 9: 39–45.
27. **Helmstaedter C, Kurthen M.** Memory and epilepsy: characteristics, course, and influence of drugs and surgery. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 211–216.
28. **Niemeyer P.** The transventricular amygdalohippocampectomy in temporal lobe epilepsy. In: **Baldwin M, Bailey P.** Temporal lobe epilepsy. Springfield: Charles C Thomas 1958; 461–482.
29. **Yasargil MG, Teddy PJ, Roth P.** Selective amygdalohippocampectomy. Operative anatomy and surgical technique. *Adv Tech Stand Neurosurg* 1985; 12: 93–123.
30. **Yasargil MG, Wieser HG, Valavanis A, et al.** Surgery and results of selective amygdalohippocampectomy in one hundred patients with nonlesional limbic epilepsy. *Neurosurg Clin North Am* 1993; 4: 243–261.
31. **Clusmann H, Schramm J, Kral T, et al.** Prognostic factors and outcome after different types of resection for temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 2002; 97: 1131–1141.
32. **Lacruz ME, Alarcon G, Akanuma N, et al.** Neuropsychological effects associated with temporal lobectomy and amygdalohippocampectomy depending on Wada test failure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 600–607.
33. **Hamberger MJ, Drake EB.** Cognitive functioning following epilepsy surgery. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006; 6: 319–326.
34. **Helmstaedter C, Richter S, Röske S, et al.** Differential effects of temporal pole resection with amygdalohippocampectomy versus selective amygdalohippocampectomy on material-specific memory in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49: 88–97.
35. **Talairach J, David M, Tournoux F.** L'exploration chirurgicale stéréotaxique du lobe temporal dans l'épilepsie temporal. Paris: Masson 1958.
36. **Talairach J, Szikla G.** Destruction partielle amygdalohippocampique per l'yttrium 90 dans la traitement de certaines epilepsies à expression rhinencephalique. *Neurochirurgie* 1965; 11: 236–240.

37. **Talairach J, Bancaud J, Szikla G, et al.** Approche nouvelle de la neurochirurgie de l'épilepsie: méthodologie stéréotaxique et resultants thérapeutiques. *Neurochirurgie* 1974; 20: 92–98.
38. **Vladyka V.** Surgical treatment of epilepsy and its application in temporal epilepsy. *Cesk Neurol Neurochir* 1978; 41: 95–106.
39. **Parrent AG, Blume WT.** Stereotactic amygdalohippocampotomy for the treatment of medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40: 1408–1416.
40. **Malikova H, Vojtech V, Liscak R, et al.** Stereotactic radiofrequency amygdalohippocampotomy for the treatment of mesial temporal lobe epilepsy: correlation of MR with clinical seizure outcome. *Epilepsy Res* 2009; 83: 235–242.
41. **Malikova H, Vojtech Z, Liscak R, et al.** Microsurgical and Stereotactic Radiofrequency Amygdalohippocampotomy for the Treatment of Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Different Volume Reduction, Similar Clinical Seizure Control. *Stereotact Funct Neurosurg* 2010; 88: 42–50.
42. **Liscak R, Malikova H, Kalina M, et al.** Stereotactic Radiofrequency Amygdalohippocampotomy in the Treatment of Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *Acta Neurochir* 2010; 152(8): 1291–1298.
43. **Schramm J.** Temporal lobe epilepsy surgery and the quest for optimal extent of resection: A review. *Epilepsia* 2008; 49(8): 1296–1307.
44. **McKhann GM 2nd, Schoenfeld-McNeill J, Born DE, et al.** Intraoperative hippocampal electrocorticography to predict the extent of hippocampal resection in temporal lobe epilepsy surgery. *J Neurosurg* 2000; 9: 44–52.

Zprávy

Plánované akce odborných složek ČLS JEP – květen 2011

KVETEN

4. května 2011

Edukační seminář „Melanom a kožní nádory“

Místo: Praha, PSP ČR
Pořadatel: Česká dermatovenerologická společnost ČLS JEP – Fotobiologická sekce

4. května 2011

327. pracovní schůze SNN

Místo: Praha 4, Apolinářská 4a
Pořadatel: Společnost pro návykové nemoci ČLS JEP

5. května 2011

Přednáška prof. Kyprose Nicolaidese „Otočení pyramidy prenatalní péče“

Místo: Zlín
Pořadatel: Spolek lékařů ČLS JEP Zlín – Uherské Hradiště – Vsetín Centrum fetální medicíny a lékařské genetiky KNTB, a.s. Zlín

5. května 2011

ORL problematika v ordinaci dětského lékaře

Místo: Ostrava
Pořadatel: Česká pediatriká společnost ČLS JEP

5. května 2011

Pigmentové névy

Místo: Lékařský dům Praha
Pořadatel: OS PDL ČLSJEP

6. května 2011

XXIII. kongres ČLS JEP s mezinárodní účastí

„Zobrazovací metody v medicíně II“
Místo: Praha
Pořadatel: Česká lékařská společnost JEP ve spolupráci se SLS, Českou radiologickou společností, Českou společností nukleární medicíny, SVL a OSPDL

10. května 2011

Balintovská skupina intenzivní medicíny

Místo: Praha
Pořadatel: Balintovská sekce ČPS ČLS JEP

10. až 12. května 2011

Mezikrajová konference epidemiologů 5 krajů

Místo: Jetřichovice, okres Děčín
Pořadatel: Společnost pro epidemiologii a mikrobiologii ČLS JEP

11. května 2011

ORL problematika v ordinaci dětského lékaře

Místo: Plzeň
Pořadatel: Česká pediatriká společnost ČLS JEP

12. května 2011

VI. traumatologický den

Místo: Praha
Pořadatel: ČCHS ČLS JEP

16. až 18. května 2011

XIV. konference O sexualitě a lidských vztazích

Místo: Uherské Hradiště
Pořadatel: Sexuologická společnost ČLS JEP

18. května 2011

372. přednáškový večer na téma: Podiatrie – nový obor české medicíny

Místo: Litomyšl, hotel Zlatá Hvězda
Pořadatel: Spolek lékařů Litomyšl

19. května 2011

ORL problematika v ordinaci dětského lékaře

Místo: Hradec Králové
Pořadatel: Česká pediatriká společnost ČLS JEP

19. až 21. května 2011

XVIII. česko-slovenská konference o tromboze a hemostáze s mezinárodní účastí

Místo: Hradec Králové
Pořadatel: Česká hematologická společnost ČLS JEP

20. května 2011

Makulární klub, 13. setkání

Místo: Pardubice
Pořadatel: ČOS při ČLS JEP, oční oddělení Pardubické krajské nemocnice, a.s.

20. a 21. května 2011

IX. mezinárodní kongres České společnosti refrakční a kataraktové chirurgie ČLS JEP

Místo: Ostrava
Pořadatel: Česká společnost refrakční a kataraktové chirurgie ČLS JEP

20. a 21. května 2011

3. česko-slovenské sympozium Umělecký hlas

Místo: Praha, Malostranské náměstí 13
Pořadatel: Česká společnost pro otolaryngologii a chirurgii hlavy a krku – laryngologická sekce

25. a 26. května 2011

RALLYE REJVÍZ 2011 – 15. ročník mezinárodního odborného metodického zaměstnání pro posádky zdravotnických záchranných služeb

Místo: Kouty nad Desnou a okolí
Pořadatel: Společnost urgentní medicíny a medicíny katastrof ČLS JEP

25. až 27. května 2011

Péče o pacienty s vysoce nakažlivými nemocemi (kurz)

Místo: Těchonín – Centrum biologické ochrany
Pořadatel: Česká společnost infekčního lékařství, Ústřední vojenský zdravotnický ústav – Centrum biologické ochrany Těchonín

26. května 2011

Význam laboratorního vyšetření vitamínu D

Místo: Praha
Pořadatel: Česká společnost klinické biochemie a ÚKBP 2. LF UK a FN Motol

26. května 2011

XVI. českolipský den astmatu a alergií

Místo: Nový Bor
Pořadatel: ČSAKI

30. května a 1. června 2011

XXIX. mezikrajové dny klinické biochemie Jihočeského, Královéhradeckého a Pardubického regionu

Místo: Seč u Chrudimi
Pořadatel: Česká společnost klinické biochemie ČLS JEP, OKB Chrudimská nemocnice, a.s.



ELSEVIER

journal homepage: www.elsevier.com/locate/epilepsyres



Stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy for the treatment of mesial temporal lobe epilepsy: Correlation of MRI with clinical seizure outcome

Hana Malikova^{a,*}, Zdenek Vojtech^b, Roman Liscak^c, Tomas Prochazka^b, Josef Vymazal^a, Vilibald Vladyka^c, Jiri Keller^a, Miroslav Kalina^b

^a Department of Radiology, Hospital Na Homolce, Roentgenova 2, 15000 Prague 5, Czech Republic

^b Department of Neurology, Hospital Na Homolce, Roentgenova 2, 15000 Prague 5, Czech Republic

^c Department of Stereotactic and Radiation Neurosurgery, Hospital Na Homolce, Roentgenova 2, 15000 Prague 5, Czech Republic

Received 31 March 2008; received in revised form 6 September 2008; accepted 19 November 2008

Available online 9 January 2009

KEYWORDS

Temporal lobe epilepsy;
Stereotactic surgery;
Volumetry;
MRI

Summary Stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy (AHE) has been reintroduced as an alternative treatment of mesial temporal lobe epilepsy. The aim of this study was to describe MRI changes after stereotactic AHE and to correlate the hippocampal and amygdalar volumes reduction with the clinical seizure outcome.

Eighteen patients after stereotactic AHE were included. Volumetry was calculated from pre-operative MRI and from MRI obtained 1 year after the operation. The clinical outcome was examined 1 and 2 years after the treatment.

Hippocampal volume decreased by $54 \pm 19\%$, and amygdalar volume decreased by $49 \pm 18\%$. One year after the procedure, 13 (72%) patients were classified as Engel's Class I (9 as Class IA), 4 (22%) patients as Class II and 1 (6%) patient as Class III. Two years after the operation, 14 patients (82%) were classified as Class I (7 as Class IA) and 3 patients (18%) as Class II. We found 3 surgical complications after the procedure: one small subdural hematoma, and twice a small electrode tip left in operation field (these patients were excluded from the study). In 3 patients, temporary meningeal syndrome developed.

Results of radiofrequency AHE are promising. The volume reduction of target structures after AHE is significantly related to the clinical outcome.

© 2008 Elsevier B.V. All rights reserved.

* Corresponding author. Tel.: +420 257 272 500.

E-mail address: hana.malikova@homolka.cz (H. Malikova).

Introduction

Temporal lobe epilepsy (TLE) is classified as a localization-related epileptic syndrome (Commission on Classification and Terminology of the ILAE, 1989), and is usually divided into two categories: mesial temporal epilepsy (MTLE) and lateral temporal neocortical epilepsy (NTLE). However, there is a marked overlap in etiologies, symptomatology and treatment (Shorvon, 2004). In the absence of MRI detectable pathology, it is difficult to non-invasively distinguish MTLE from NTLE (Madhavan and Kuzniecky, 2007). The most common substrate for MTLE is mesial temporal sclerosis (MTS). MTLE with MTS (Engel, 1996; Sadler, 2006) is the most surgically amenable epilepsy diagnosis and the results of epilepsy surgery are clearly superior to prolonged medical therapy (Wiebe et al., 2001; Spencer et al., 2003), with a seizure-free outcome in approximately 70% of cases (McIntosh et al., 2001; Spencer, 2002; Wieser et al., 2003). In a comparable population treated conservatively from a tertiary center only 11% of patients with MTS was seizure-free in the past year (Dlugos, 2001).

Nowadays, the most important imaging method in evaluation of MTLE is MRI. MTS causes increased T2 weighted signals in mesial temporal lobe structures and decreased size of the hippocampal formation (Fig. 1) (Babb et al., 1984). Analysis of the resected tissue shows neuronal loss, gliosis and also neuronal reorganization (Babb et al., 1984; Babb and Brown, 1987; Spencer and Inserni, 1991). Lencz et al. (1992) showed that neuronal loss from the resected hippocampus correlates significantly with decreased hippocampal volume on MRI. Hippocampal atrophy is also correlated with seizure control after surgery (Jack et al., 1992; Kuzniecky et al., 1993).

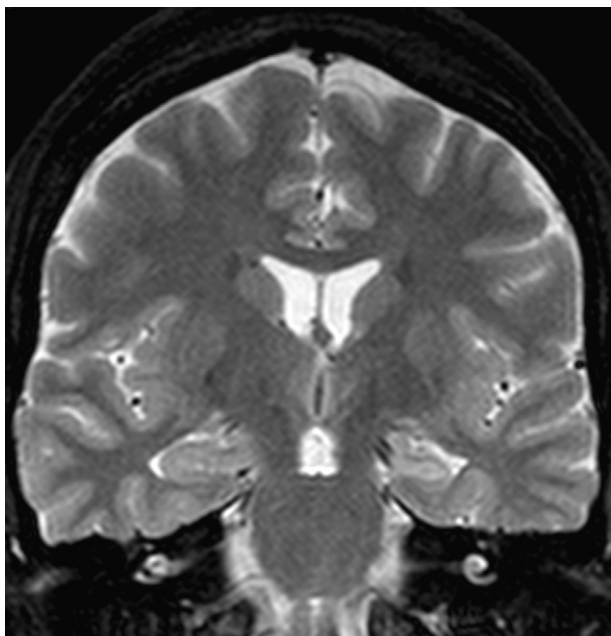


Figure 1 Left MTS: left hippocampus is smaller than right hippocampus and has higher signal on T2WI (TSE T2WI coronal plane).

Anterior temporal lobectomy (ATL) or selective amygdalohippocampectomy (AHE) are the most common surgery for intractable MTLE. Standard ATL usually involves resection of amygdala, hippocampus and parahippocampal gyrus, with a resection line in the temporal neocortex extending 3–3.5 cm from the temporal tip (Spencer and Inserni, 1991). AHE is a selective removal of the medial structure of temporal lobe with sparing lateral neocortex (Wieser and Yasargil, 1982; Wurm et al., 2000; Wieser et al., 2003).

Selective AHE was introduced by Niemeyer (1958). The goal of this procedure is to remove the medial structures of the temporal lobe: amygdala, hippocampus and parahippocampus, while minimizing neocortical resection. Several studies stated comparable seizure control after ATL and after selective AHE (Spencer and Inserni, 1991; Yasargil et al., 1993; Engel et al., 1993; Olivier et al., 1994). Other studies revealed better postoperative neuropsychological results after limited resections compared with standard ATL (Spencer and Inserni, 1991; Yasargil et al., 1993; Clusmann et al., 2002; Lacruz et al., 2004; Hamberger and Drake, 2006). There is, however, evidence that due to collateral damage, selective surgery can be less selective than suggested (Helmstaedter et al., 2008).

Despite the high success rate of the standard epilepsy surgery, novel surgical therapies for MTLE have been evaluated (Polkey, 2003; McKhann, 2004). Efforts to perform stereotactic epilepsy surgery have been made since the fifties. However, the methodology was limited by the inability of pre-operative evaluations to visualize target structures. The operation was at first based on stereotactic coordinates from anatomical atlas and ventriculography. Therefore, amygdalohippocampal complex (AHC) was often missed. Moreover, due to insufficient diagnostic work-up some cases were misdiagnosed. As a consequence, the clinical outcome was not satisfactory in the pioneer days of stereotactic epilepsy surgery (Talairach et al., 1974; Vladyka, 1978).

Stereotactic radiofrequency AHE, as an alternative therapy of MTLE, was reintroduced in a modern setup by the London–Ontario group (Parrent and Blume, 1999). However, the clinical outcomes were inferior to open surgical ATL (Parrent and Blume, 1999). In our hospital, stereotactic radiofrequency AHE has been used since 2004. First promising results have been already published (Kalina et al., 2007).

The aim of this study was to describe MRI changes after stereotactic AHE, to analyze the reduction of hippocampal and amygdalar volumes and its relation to the clinical outcome with respect to seizures.

Materials and methods

We retrospectively reviewed all medical records and MRI evaluations in patients, who underwent stereotactic radiofrequency AHE during the period 2004–2006.

Patient selection

Twenty consecutive patients with intractable MTLE underwent stereotactic AHE at the Stereotactic and Radiation Neurosurgery Department of Na Homolce Hospital, Prague, Czech Republic. Preoperatively, all patients were evaluated according to the standard protocol (MRI, FDG-PET, video-scalp EEG, Wada test using metho-

Table 1 Diagnostic characterization of included subjects.

Subject	Age	Sex	Treated side	MRI	FDG-PET	Video-scalp EEG	Intracranial video EEG	SPECT
1	27.5	F	L	L-MTS	L	Bilateral	L	—
2	64.7	F	L	L-MTS	L	L	—	—
3	29.5	M	L	L-MTS	L	L	—	—
4	36.4	M	L	L-MTS	L	L	—	—
5	19.9	F	L	L-MTS	L	L	—	—
6	38.4	M	L	Negative	L	L	—	—
7	28.1	F	L	L-MTS	L	L	—	—
8	43.2	F	L	L-MTS	L	L	—	—
9	47.5	M	L	Bilateral MTS	L	L	—	—
10	57.8	M	L	L-MTS	Bilateral	R	L	—
11	32.9	F	L	Negative	L	L	—	—
12	59.9	M	L	L-MTS	L	L	—	—
13	35.6	F	L	L-MTS	L	L	—	—
14	50.3	M	L	L-MTS	L	L	—	—
15	33.8	M	R	R-MTS	R	R	—	—
16	20.5	F	R	R-MTS	Bilateral	Bilateral	R	R
17	49.3	M	R	R-MTS	R	R	—	—
18	36.3	M	R	R-MTS	R	R	—	—

R = right, L = left, FDG-PET and SPECT—temporal hypometabolism, video-scalp EEG and intracranial video EEG—ictus onset.

hexical and neuropsychological assessment). In addition, 3 patients underwent invasive intracranial video EEG recordings and one SPECT. Most of included subjects had concordant MRI, FDG-PET and EEG results. See also [Table 1](#) for more details.

Follow-up MRI scans were performed in the following intervals: 3–7 days, 6 months, 12 months and 2 years after the operation.

Technique of stereotactic radiofrequency AHE

For the surgical procedure, the Leksell stereotactic system was used. The coordinate frame was attached to the patient's head under local anesthesia. MRI with an indicator box using 1T whole body MR system with a three-dimensional volume acquisition sequence with intravenous contrast enhancement to visualize cortical vessels, were performed. Single trajectory along the long axis of the hippocampus was planned on Surgi Plan (Elekta Instruments, Sweden). Entry point was placed in the occipital region to avoid cortical vessels being captured on MRI, and a percutaneous drill-hole under local anesthesia was performed. The target point of the trajectory was placed in the amygdala with maximal efforts to avoid ependymal surface of the ventricle. Thermo-coagulation of AHC was planned according to individual anatomy of the patient. Stereotactic AHE was carried out by string electrode with 10 mm bold active tip, and 17–30 (median 24) lesions were done using Neuro N50 (Fischer-Leibinger, Germany) system in all patients along the 32–37 mm (median 35 mm) trajectory in AHC. Local temperature was 75 or 88 °C depending on probe thickness. After the procedure, patients were hospitalized at a standard neurological ward.

MRI methods

MRI evaluations were performed on a 1T whole body MR system (Magnetom, Siemens). In addition to common sequences (TSE T2/PD WI axial, T2WI turbo FLAIR axial and coronal, TSE T2WI coronal and SE T1WI sagittal plane), a three-dimensional volume acquisition sequence (FLASH 3d, TR 25 ms, TE 5 ms, flip angle 37°, slice 1.3 mm, matrix size 256 × 256) were obtained. We provided MRI volumetry of the hippocampus and the amygdala from the pre-operative MRI and from MRI obtained 1 year after the therapy.

Hippocampal and amygdalar volumes were measured according to a well-defined protocol ([Cook et al., 1992](#); [Watson et al., 1997](#)). Right and left hippocampal volumes were measured separately from MRI scans obtained before stereotactic treatment and 1 year after treatment. One experienced rater, who was blinded to all clinical information, did each measurement twice and mean value of these measurements was used for the analysis. Anatomical hippocampal boundaries were determined on the following criteria ([MacMaster and Kusumakar, 2004](#)): The appearance of the mammillary bodies was used as a landmark to demarcate roughly where the amygdala starts to appear as one moves to the anterior of the brain from the posterior. As slices move anteriorly, amygdala gray matter begins to extend superior to the hippocampus with good resolution, the lateral ventricle can be seen between the hippocampus and amygdala. Sagittal views aided in this demarcation. The posterior border was demarcated by the clearest appearance of the fornix. The lateral border was defined by the temporal horn of the lateral ventricle and/or the white matter adjacent to the hippocampal gray matter. The inferior border was demarcated by the white matter of the parahippocampal gyrus.

We were not able to perform parahippocampal volumetry due to postoperative changes, which disabled precise segmentation of parahippocampus.

Clinical outcome with respect to seizures

The clinical outcome was assessed 1 and 2 years after the stereotactic operation.

Outcome data were classified using Engel's classification ([Engel et al., 1993](#)):

- Class I—seizure-free: (A) Completely seizure-free since surgery; (B) aura only since surgery; (C) some seizures after surgery, but seizure-free for at least 2 years; (D) atypical generalized convulsion with antiepileptic drug withdrawal only.
- Class II—rare seizures: (A) Initially seizure-free but has rare seizures now; (B) rare seizures since surgery; (C) more than rare seizures after surgery, but rare seizures for at

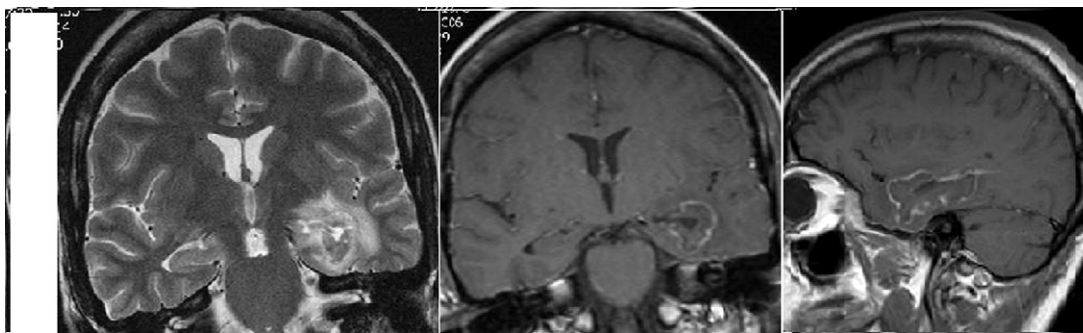


Figure 2 Early postoperative MRI: the typical thermo-coagulation lesion encompassing AHC (left panel: TSE T2WI coronal plane; middle panel: post-contrast SE T1WI coronal plane; right panel: post-contrast SE T1WI sagittal plane).

least 2 years; (D) nocturnal seizures only, which cause no disability.

Class III—worthwhile improvement: (A) Worthwhile seizures reduction; (B) prolonged seizure-free interval amounting to greater than half the follow-up period, but not less than 2 years.

Class IV—no worthwhile improvement: (A) Significant seizure reduction; (B) no appreciable change; (C) seizures worse.

Statistics

The intraobserver variability (repeatability) of the hippocampal volume quantification was assessed from the twins of the volume calculations in both unaffected and diseased hippocampi and amygdalas before and 1 year after the procedure. Repeatability was expressed as a coefficient of variation (CV) of 2 repeated measurements for each subject and was calculated using the formula $CV = |x_1 - x_2| \cdot \sqrt{2} / (x_1 + x_2) \cdot 100$, i.e. sample-based standard deviation divided by the mean of both measurements. Paired Student's *t*-test was used to estimate the significance of the hippocampal and amygdalar volumes reduction after the procedure. *p*-Value < 0.05 was considered as statistically significant. Data are presented as mean \pm SD.

Results

Twenty subjects (11 males and 9 females) were treated by stereotactic radiofrequency AHE. Two subjects were excluded because of a recent contraindication of MRI (a small tip of electrode left in operation field). We included 18 patients (10 males and 8 females—aged 39.5 ± 3.1 years) into the study. Four of them underwent right-sided procedure, others left-sided. Most of included subjects had MRI, FDG-PET and EEG recordings concordant evaluations, for details see Table 1. Volumetry had low variability in our hands: coefficient of variation of the volumetric calculations was 5.2%.

MRI description of lesions

The early postoperative MRI scans showed quite uniform coagulation lesions encompassing the region of amygdala, hippocampus and parahippocampal gyrus (Fig. 2). The lesions were characterized by typically heterogeneous signal intensity on both T1 and T2 weighted images. They contained hemorrhagic foci. After gadolinium contrast

administration, peripheral ring enhancement occurred. Small vasogenic edema caused by the breakdown of the blood–brain barrier was also typical. The size of lesions was 48.3 ± 5.6 mm in their long axis and 20.5 ± 3.6 mm in their short axis. During the year, the post-necrotic oblong pseudocysts developed, surrounded by atrophic tissue with gliosis (Fig. 3). We did not find any long lasting vasogenic edema nor contrast enhancement on the scans 1 year after surgery. The mean \pm SD size of pseudocysts was 32.2 ± 3.4 mm in their long axis and 9.5 ± 2.5 mm in their short axis. The size of pseudocysts did not change during the second year of the follow-up.

MRI volumetry data

Right-sided procedures (4 patients): before the operation, the size of the treated hippocampus was 1.90 ± 0.59 cm³ (median 1.84), and the size of the right amygdala was 1.77 ± 0.20 cm³ (median 1.80). One year after the procedure, the hippocampus size was 0.93 ± 0.37 cm³ (median 1.07), and the size of the right amygdala was 0.91 ± 0.33 cm³ (median 0.94). Therefore, the size of the right hippocampus decreased 1 year after the procedure by $48 \pm 29\%$, and the size of the right amygdala decreased by $49 \pm 16\%$ (statistical significance was not calculated because only 4 cases were available). Left hippocampal and amygdalar volumes did not change after the operation. See also Table 2 for more details.

Left-sided procedures (14 patients): before the operation, the size of the treated hippocampus was 2.05 ± 0.72 cm³ (median 1.96), and the size of the left amygdala was 2.03 ± 0.47 cm³ (median 1.94). Eleven patients from this group had MRI diagnosis of MTS, 2 patients were MRI negative a 1 patient had MRI bilateral MTS. One year after the procedure, left hippocampal volumes decreased to 0.90 ± 0.50 cm³ (median 0.71) (the volume reduction by $56 \pm 16\%$), $p < 10^{-5}$. One year after the operation left amygdalar volumes decreased to 1.06 ± 0.54 cm³ (median 0.86) (the volume reduction by $49 \pm 19\%$), $p < 10^{-7}$. Right hippocampal and amygdalar volumes did not change after the operation. See also Table 2 for more details.

The hippocampal volume reduction by 50% and more was seen in 72% of all subjects, and the amygdalar volume reduction by 50% and more was seen in 61% of all subjects. The

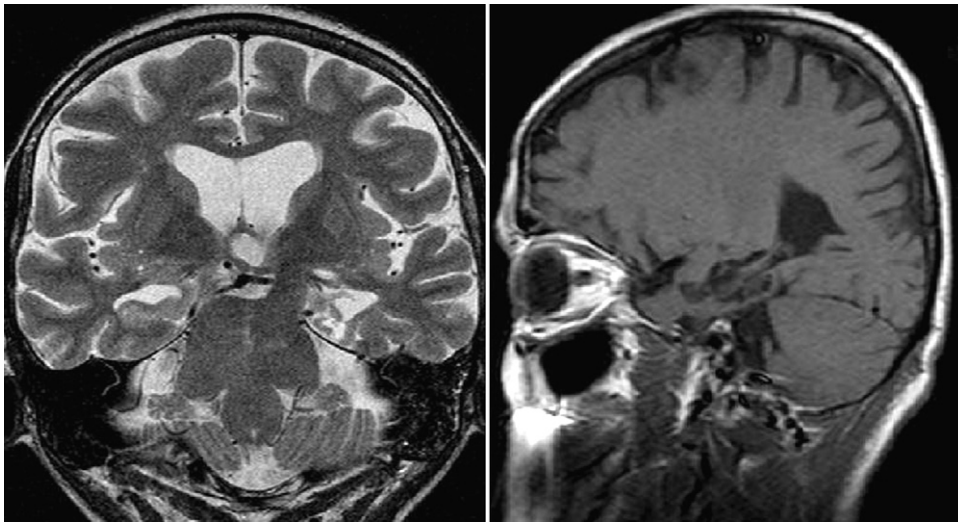


Figure 3 MRI 1 year after the stereotactic operation shows a typical post-necrotic pseudocyst (left panel: TSE T2WI coronal plane; right panel: SE T1WI sagittal plane).

volume reduction of both structures by 50% or more occurred in 9 of 18 patients (50%).

Clinical outcome with respect to seizures

One year after the operation, 13 patients (72%) were classified as Class I (9 patients as Class IA), 4 patients (22%) as Class II, and 1 patient (6%) as Class III; this patient was re-operated by the same method and excluded from the second year of the clinical follow-up. Two years after the operation, 14 patients (82%) were classified as Class I (7

patients as Class IA), and 3 patients (18%) were reported as Class II. See also [Table 3](#) for more details. (Two excluded patients were clinically evaluated as Class I/I and Class II/II, respectively.)

Complications of the procedure

There was zero procedure-related mortality.

Two excluded patients not amenable for MRI follow-up had a small tip of electrode left in operation field (after this experience repeated usage of electrodes were limited). In

Table 2 Hippocampal and amygdalar volumetry.

Subject	Treated side	Hippocampal volume (cm ³)		Hippocampal reduction (%)	Amygdalar volume (cm ³)		Amygdalar reduction (%)
		Baseline	1 year		Baseline	1 year	
1.	L	1.50	0.52	65.3	1.88	0.71	62.2
2.	L	3.17	0.51	83.9	2.08	0.95	54.3
3.	L	2.29	0.79	65.7	2.09	0.77	62.9
4.	L	1.79	1.29	28.1	2.05	0.92	55.2
5.	L	1.85	1.28	31.1	2.01	1.86	7.2
6.	L	3.31	1.80	45.7	2.42	1.30	46.2
7.	L	1.19	0.50	58.0	2.02	0.46	77.2
8.	L	1.32	0.47	64.2	1.85	1.48	20.3
9.	L	1.13	0.41	63.9	1.65	0.68	58.6
10.	L	1.67	0.62	62.6	1.43	0.59	58.8
11.	L	3.13	1.91	37.7	3.46	2.43	29.7
12.	L	2.18	0.97	55.5	1.81	1.12	37.9
13.	L	2.06	0.51	75.5	1.84	0.80	56.4
14.	L	2.06	1.03	50.0	1.82	0.81	55.6
15.	R	2.61	1.06	59.4	1.98	1.21	38.8
16.	R	2.15	1.07	50.2	1.80	1.16	35.5
17.	R	1.31	1.21	7.9	1.50	0.73	51.6
18.	R	1.53	0.39	74.6	1.80	0.55	69.7

Table 3 Relation between MRI volumetry changes and clinical seizure outcome.

Subject	Treated side	Vh dif. (%)	Va dif. (%)	Classification 1	Classification 2
1.	L	65.3	62.2	1A	2A
2.	L	83.9	54.3	1A	1B
3.	L	65.7	62.9	1A	1A
4.	L	28.1	55.2	1B	1B
5.	L	31.1	7.2	1B	1B
6.	L	45.7	46.2	2B	1C
7.	L	58.0	77.2	1A	1A
8.	L	64.2	20.3	1B	1B
9.	L	63.9	58.6	1A	1A
10.	L	62.6	58.8	1A	1A
11.	L	37.7	29.7	1B	1B
12.	L	55.5	37.9	1A	1A
13.	L	75.5	56.4	1A	1A
14.	L	50.0	55.6	1A	1A
15.	R	59.4	38.8	2B	2B
16.	R	50.2	35.5	2B	2B
17.	R	7.9	51.6	3A	Re-operated
18.	R	74.6	69.7	2B	1C

The hippocampal (Vh dif.) and amygdalar (Va dif.) volumes reduction is shown as the percent change in comparison to pre-operative volume. The classification 1 and 2 means the clinical classification according to Engel's scale 1 and 2 years after the procedure.

one subject, we found a small subdural hematoma (thickness 5 mm) in the site of the entry. No other surgical complications occurred.

Meningeal syndrome developed in 3 subjects and resolved within 4–6 days of antibiotic therapy. In one of these patients, the pulmonary embolism complicated meningeal syndrome; this patient suffers from hereditary coagulopathy. More clinical details were published in the previous paper (Kalina et al., 2007).

Predictors of clinical outcome

To determine the relation of hippocampal volume decrease to the clinical outcome, we merged left- and right-sided procedures into 1 group. As logically expected, the greater destroy of the target structures was associated with better clinical outcome: 1 year after the procedure, Engel's Class I was reached in 77% and 82% of patients, whose hippocampus or amygdala, respectively, was destroyed by more than a half. Engel's Class IA occurred in 69% and 73% of such subjects, respectively. Of 9 patients, whose both structures were reduced by more than a half, 8 of them had Engel's Class IA (=89%), 1 patient had Engel's Class IIB. Two years after the procedure the percentage of Engel's Class I remained the same in the latter subgroup, but Engel's Class IA occurred only in 67%. On the contrary, patients whose both structures were NOT reduced by more than half, reached Engel's Class I in 56% and in 67% 1 and 2 years after AHE, respectively.

Discussion

Our study showed that stereotactic radiofrequency AHE causes partial destruction of AHC and leads to the significant

reduction of hippocampal and amygdalar volumes, which is related to the promising clinical outcome.

MRI volumetry has been proved to be a valuable tool to assess group data as well as to explore differences between individual patients in a post-operative MRI-based follow-up in epilepsy surgery patients (Noulhiane et al., 2006). We used this method to document the hippocampal and amygdalar volumes reduction after stereotactic radiofrequency AHE and found a significant reduction of target volumes postoperatively. However, stereotactic approach may cause only partial destruction of target structures. In our study, we found 50% and more the hippocampal destruction in 72% of treated patients and 50% and more the amygdalar volume reduction in 61% of treated patients. Therefore, we conclude that MRI changes were mirrored by improved clinical seizure control. However, we do not know anything about the capability of the remaining hippocampus, amygdala and parahippocampal gyrus for generating seizures during the next years.

Surgical treatment of any partial epilepsy is based on removal of an appropriately identified region, which is sufficient to generate seizures. In case of MTLE, the pathological substrate is predominantly reflected into neuronal loss, neuronal reorganization and gliosis of mesial temporal lobe structures. Thus, effective surgical treatment of MTLE is based on removal of mesial temporal lobe structures especially hippocampal tissue (Spencer and Inserni, 1991).

The first condition of a successful surgery therapy is a good selection of surgery candidates. It is known, that hippocampal atrophy is correlated with seizure control after surgery. The presence of concordantly localized EEG and hippocampal atrophy predicts satisfactory seizure control in over 90% of patients undergoing temporal lobectomy (Jack et al., 1992; Kuzniecky et al., 1993). In the study of Radhakrishnan et al. (1998), the likelihood of excellent long-

term seizure control after temporal lobectomy in patients who had MRI-detected MTS, was 4 times greater than in those without these findings. We believe, that patients in our group were carefully selected; despite of 2 MRI negative patients a 1 patient with bilateral MTS. MRI negative subjects had apparent mesiotemporal hypometabolism on FDG-PET and 1 MTS bilateral subject had clear unilateral FDG-PET hypometabolism and EEG ictus onset.

Stereotactic radiofrequency AHE is an alternative method to an open surgery approach. Parrent and Blume (1999), performed 22 stereotactic AHE in 19 patients. First, they produced in 5 patients relatively few stereotactic lesions (mean 6.4). Then, they changed their technique for the next 15 patients and produced more lesions (mean 26). Seizure frequency in patients with fewer lesions was reduced in all cases, but no patient was seizure-free. Patients with more lesions had on MRI follow-up confluent lesions involving amygdala and hippocampus, measuring in mean 21.5 mm in long axis. In this group, seizures were reduced in 14 patients, but only 2 patients were seizure-free. The size of lesions produced in our study was significantly larger. The hippocampal and amygdalar volumes reduction was not calculated in the study of Parrent and Blume, so we cannot compare their volume reduction with our data. The clinical outcome with respect to seizures was better in our study. Every stereotactic approach has some risk of intracranial bleeding, but similarly to the study by Parrent and Blume, we did not detected any serious hemorrhage.

Gamma knife epilepsy surgery for TLE is the next stereotactic method, which was reported in 1996 (Regis et al., 1996). They produced radiosurgical lesions in amygdala, hippocampus and in entorhinal cortex of four patient with TLE. (A dose of 25 Gy was administered at the 50% isodose line.) Seizure reduction occurred in a delayed fashion over 3–18 months in all patients. A subsequent multicenter study by the same authors and by the same technique included 21 patients (Regis et al., 2004). The published results were promising. At the two-year follow-up, 13 of the 20 patients reached Engel's Class I, 6 of the 20 reached Engel's Class II. However, the onset of gamma knife clinical seizure control effect was prolonged by 3–18 months with the period of increased seizures frequency and severity (Regis et al., 2004). Opposed to gamma knife, the onset of a stereotactic radiofrequency AHE is immediate. The side effects of gamma knife were far from being negligible (Regis et al., 1996, 2004). About 1 year after radiation, 62% of the subject developed substantial temporal lobe edema with required corticosteroid treatment for an average of 73 days, and 3 subjects required hospitalization for intravenous anti-edema treatment due to intracranial hypertension syndrome (Regis et al., 2004).

The clinical seizure outcome of stereotactic radiofrequency AHE in our study was better than we expected. Two years after the operation, 82% of subjects reached Engel's Class I. Therefore, the clinical outcome in our study is comparable to standard open surgery techniques (ATL and AHE) (Engel et al., 2003; Tellez-Zenteno et al., 2005). We believe that the good clinical outcome in our study was caused by the careful selection of the candidates and excellent reaching the target structures, hippocampus, amygdala and parahippocampal gyrus. However, we should emphasize

that there has not been done any direct comparison of stereotactic radiofrequency AHE with standard (and widely used) temporal lobe microsurgery. This is a topic for the further research.

Our study has, of course, some limitations. First, the group size was relatively small, so these data represent real first experience. Second, our study was retrospective, so only standard MRI recordings were available. Finally, the clinical follow-up is relatively short. Further research is needed to confirm clinical effectiveness of stereotactic radiofrequency AHE. The detailed neuropsychological outcome after stereotactic AHE will be demonstrated in a separate paper.

References

- Babb, T.L., Brown, W.J., 1987. Pathological findings in epilepsy. In: Engel Jr., J. (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.
- 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.
- 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.
- Dlugos, D.J., 2001. The early identification of candidates for epilepsy surgery. *Arch. Neurol.* 58, 1543–1546.
- Engel Jr., J., Van Ness, P.C., Rasmussen, T.B., et al., 1993. Outcome with respect to seizures. In: Engel Jr., J. (Ed.), *Surgical Treatment of the Epilepsies*, 2nd ed. Raven Press, New York, pp. 609–621.
- Engel Jr., J., 1996. Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 261, 141–150.
- Engel Jr., J., Wiebe, S., French, J., et al., 2003. Practice parameter: 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 Surgeons. *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., 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.
- Jack Jr., C.R., 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.
- Kalina, M., Liscak, R., Vojtech, Z., et al., 2007. Stereotactic amygdalohippocampectomy for temporal lobe epilepsy: promising results in 16 patients. *Epileptic Disord.* 9 (Suppl. 1), 68–77.
- 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.

- 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, 629–637.
- MacMaster, F.P., Kusumakar, V., 2004. Hippocampal volume in early onset depression. *BMC Med.* 2, 2.
- McIntosh, A.M., Wilson, S.J., Berkovic, S.F., 2001. Seizure outcome after temporal lobectomy: current research practice and findings. *Epilepsia* 42, 1288–1307.
- Madhavan, D., Kuzniecky, R., 2007. Temporal lobe surgery in patients with normal MRI. *Curr. Opin. Neurol.* 20, 203–207.
- McKhann, G.M., 2004. Novel surgical treatments for epilepsy. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 4, 335–339.
- 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.
- Noulhiane, M., Samson, S., Clemenceau, S., et al., 2006. A volumetric MRI study of the hippocampus and the parahippocampal region after unilateral medial temporal lobe resection. *J. Neurosci. Methods* 156, 293–304.
- Olivier, A., Palomino-Torres, X., Olivier, N., et al., 1994. Modalities of resection in temporal lobe epilepsy. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 62, 253.
- Parrent, A.G., Blume, W.T., 1999. Stereotactic amygdalohippocampectomy for the treatment of medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 40, 1408–1416.
- Polkey, C.E., 2003. Alternative surgical procedures to help drug-resistant epilepsy—a review. *Epileptic Disord.* 5, 63–75.
- Radhakrishnan, K., So, E.L., Sibert, P.L., et al., 1998. Predictors of outcome of anterior temporal lobectomy for intractable epilepsy: a multivariate study. *Neurology* 51, 465–471.
- 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.
- Sadler, R.M., 2006. The syndrome of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: clinical features and differential diagnosis. *Adv. Neurol.* 97, 27–37.
- 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 Neurol.* 1, 375–382.
- 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., Bancaud, J., Szikla, G., et al., 1974. Approche nouvelle de la neurochirurgie de l'épilepsie: méthodologie stéréotaxique et resultants thérapeutiques. *Neurochirurgie* 20, 92–98.
- 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.
- 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.
- 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, 445–457.
- Wurm, G., Wies, W., Schnizer, M., et al., 2000. Advanced surgical approach for selective amygdalohippocampectomy through neuronavigation. *Neurosurgery* 46, 1377–1382.
- 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. N. Am.* 4, 243–261.

FULL-LENGTH ORIGINAL RESEARCH

Stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy: Does reduction of entorhinal and perirhinal cortices influence good clinical seizure outcome?

*†Hana Malikova, ‡Roman Liscak, §Zdeněk Vojtech, §Tomas Prochazka, *¶Josef Vymazal, ‡Vilibald Vladyka, and †#Rastislav Druga

*Department of Radiology, Hospital Na Homolce, Prague, Czech Republic; †Institute of Anatomy, 2nd Medical Faculty, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic; Departments of ‡Stereotactic and Radiation Neurosurgery and §Neurology, Hospital Na Homolce, Prague, Czech Republic; ¶Department of Neurology, 1st Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic; and #Institute of Anatomy, 1st Medical Faculty, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic

SUMMARY

Purpose: Stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy (SAHE) has been modified recently in our center for the therapy of mesial temporal epilepsy (MTLE). It has promising clinical results comparable with microsurgical amygdalohippocampectomy despite smaller volume reduction of the hippocampus. We hypothesized that the extent of perirhinal and entorhinal cortex (PRC, EC) reduction could explain the clinical outcome. Therefore, we performed, retrospectively, volumetric analysis of PRC and EC and compared it with the seizure control.

Methods: Twenty-six consecutive patients with MTLE treated by SAHE were included. PRC and EC volumes were measured from magnetic resonance imaging (MRI) records obtained before and 1 year after SAHE. The clinical outcome was assessed each year after SAHE using Engel's classification.

Key Findings: Twenty-six patients were analyzed. The volume of PRC decreased by $46 \pm 17\%$ ($p < 10^{-12}$); EC volume decreased by $56 \pm 20\%$ ($p < 10^{-10}$). Two years after the procedure, 73% of patients were classified as Engel's I, 19% as Engel's II; in 2 (8%) the treatment failed (were reoperated). Eighteen patients finished 3 years follow-up; 72% of them were classified as Engel's I, 17% as Engel's II, and in 2 (11%) above-mentioned patients the treatment failed. Thirteen patients finished 4 years of follow-up, 11 of them as Engel's I. There was no significant correlation of the clinical outcome to PRC and EC volume reductions.

Significance: The clinical effect of SAHE is not clearly explained by the volume reductions of PRC and EC (nor of the hippocampus and the amygdala). It promotes opinion that the extent of resection/destruction is not important for seizure outcomes.

KEY WORDS: Temporal lobe epilepsy, Surgery, MRI, Volumetry.

Temporal lobe epilepsy (TLE) is the most common form of focal epilepsies. The large majority of TLE originates from the medial part of the temporal lobe—mesial temporal epilepsy (MTLE), the other part of TLE originates from the lateral neocortex – lateral temporal neocortical epilepsy. TLE is also classified into TLE with hippocampal sclerosis or mesial temporal sclerosis (MTS), lesional TLE due to pathologic changes other than MTS, and cryptogenic TLE or magnetic resonance imaging (MRI)–negative TLE. The surgical therapy of drug-resistant MTLE is more effective than the prolonged medical therapy (Wiebe et al., 2001;

Spencer et al., 2003). The classical neurosurgical approach varies from so-called standard anterior lobectomies (ATLs) through more restricted variants of the temporal resection to a strictly mesial resection type. Except for classical neurosurgical approaches minimally invasive alternative techniques have been sought for years (Talairach et al., 1974; Vladyka, 1978; Parrent & Blume, 1999). Stereotactic radiofrequency AHE (SAHE) is an alternative therapy of MTLE. In our hospital SAHE has been used since 2004 (Liscak et al., 2010). The first clinical seizure results have already been published (Kalina et al., 2007; Malikova et al., 2009, 2010; Liscak et al., 2010).

As mentioned above, the large majority of TLE originates from the medial part of the temporal lobe. The human medial temporal lobe is composed of the hippocampus, the amygdala, and the surrounding cortex including entorhinal cortex (EC), perirhinal cortex (PRC), parahippocampal

Accepted February 1, 2011; Early View publication March 31, 2011.

Address correspondence to Hana Malikova, Department of Radiology, Hospital Na Homolce, Roentgenova 2, 150 00 Prague 5, Czech Republic. E-mail: hana.malikova@homolka.cz

Wiley Periodicals, Inc.

© 2011 International League Against Epilepsy

cortex, and temporopolar cortex (Amaral & Insausti, 1990). Structural and electrophysiologic changes associated with MTLE are best understood in the hippocampus. However, volumetric studies have revealed volume reduction changes also in the amygdala, PRC, and EC (Bernasconi et al., 2003). In addition, the neuropathology examination of the surgically resected tissue has revealed neuronal loss and astrogliosis in EC (Yilmazer-Hanke et al., 2000). It is obvious that the epileptic zone is broad and several limbic structures must be involved in the epileptic phenomena.

The parahippocampal region includes the EC, PRC, and parahippocampal cortex. The EC (area 28 of Brodmann, 1909) is bordered dorsomedially by the periamygdaloid cortex and caudomedially by the presubiculum and the parasubiculum. Laterally, it is bordered by PRC. EC is the principal input station of the hippocampal formation, and most of the input from the neocortical fields reaches the hippocampus via projections from PRC and parahippocampal cortices to EC. EC consecutively relays signals received to the hippocampus (Amaral & Insausti, 1990). PRC is divided into several cytoarchitectonically distinct subfields. Area 35 of PRC follows the collateral sulcus along its full rostrocaudal extent and occupies chiefly the fundus and the medial bank of the sulcus. Most of PRC is composed of the area 36 of Brodmann (1909), which lies medially to area 20 of Brodmann (1909). Anteriorly, PRC is continuous with the rostral-most portion of the temporal pole (area 38 of Brodmann, 1909).

In our previous study (Malikova et al., 2009, 2010) we were searching for a correlation between the good clinical seizure outcome after SAHE and the reduction of hippocampal and the amygdalar volumes. We did not find any significant and convincing relations. Therefore, we aimed our attention to the parahippocampal region. The topic of this retrospective volumetric study was to describe the thermo-coagulation extent of the EC and PRC by the MRI volumetry and to compare volumetric results with the clinical seizure outcomes.

MATERIALS AND METHODS

Patient selection

From April 2004 to September 2007, 29 consecutive patients with intractable MTLE (13 female and 16 male) underwent SAHE at the Stereotactic and Radiation Neurosurgery Department. All subjects gave informed consent. SAHE technique was approved by the local Ethical Committee. All patients were operated on by the same neurosurgeon.

Three subjects were excluded from the study, two of them due to recent contraindications for MRI follow-up and one due to previous stereotactic therapy approximately 30 years ago. Therefore, we included 26 patients (14 male and 12 female—aged 39 ± 12 years) into this retrospective study. Five of them underwent the right-sided procedure and the

others left-sided. Preoperatively, all patients were evaluated according to the standard protocol [MRI, fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET), video-scalp electroencephalography (EEG), and Wada test using methohexal and neuropsychological assessment]. In addition, three patients underwent invasive stereotactic intracranial video EEG recordings (SEEG), and one underwent single photon emission computed tomography (SPECT). Diagnostic clinical data of patients are summarized in Table 1. All included patients underwent MRI follow-up performed in the following intervals: 3–7 days and then every 1 year after SAHE.

Technique of SAHE

Technical details of the stereotactic technique were described in a separate paper (Liscak et al., 2010). Briefly, stereotactic procedures were done under local anesthesia and mild sedation. The Leksell stereotactic system was used. The coordinate frame was attached to the patient's head under local anesthesia. MRI with an indicator box was performed using a 1T wholebody MRI system with a three-dimensional (3D) volume acquisition sequence after an intravenous contrast agent administration to mark cortical

Table 1. Clinical characterization of included subjects

Subject	Sex	Age (y)	Treated side	MRI 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	R	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	R	R	R	R		
23.	F	21	R	R	BILAT	BILAT	R	R
24.	M	49	R	R	R	R		
25.	M	36	R	R	R	R		
26.	F	54	R	NEG	R	R		

R, right; L, left; MRI bas (before therapy), MRI signs of MTS; FDG-PET and SPECT, temporal hypometabolism; video-scalp EEG and SEEG, ictus onset; BILAT, bilateral; NEG, negative.

vessels. The entry point was placed in the occipital region and the single trajectory was planned on Surgi Plan (Elekta Instruments, Stockholm, Sweden). A percutaneous drill-hole was made in the patient's skull. The target point of the trajectory was placed in the amygdala and trajectory itself passing through the hippocampal head with efforts made to avoid the ependymal surface of the ventricle and cortical vessels. The thermocoagulation of the amygdalohippocampal complex was planned according to the individual anatomy of the patient. SAHE was carried out using a string electrode with a flexible 10-mm active tip. The active tip was exerted and heated to 75–88°C depending on the probe thickness for 60 s. After the thermocoagulation the active tip was inserted, the electrode was rotated by 45 degrees according to the treatment plan, and the tip was exerted to create another lesion. Usually two to four lesions were made in one segment. After the lesions were finished in one segment, the probe was withdrawn by 5 mm and the process was repeated in the next segment. The thermocoagulation was performed usually in seven to eight segments. Altogether 17–30 lesions were made using the Neuro N50 (Fischer-Leibinger, Freiburg, Germany) system along a 32–37 mm trajectory in the amygdalohippocampal complex.

MRI methods

MRI scanning was performed on a 1.5 T whole-body MRI system. In addition to common sequences [TSE T2/PD WI axial, T₂ WI turbo FLAIR axial and coronal, TSE T₂ WI coronal and SE T₁ WI sagittal plane; coronal planes were orientated perpendicular to the long axis of the hippocampus], a 3D volume acquisition sequence (fast low angle shot [FLASH] 3D, TR 25 ms, TE 5 ms, flip angle 37degrees, slice 1.3 mm, matrix size 256 × 256) was obtained. We performed MRI volumetry of EC and PRC from the preoperative MRI and from MRI obtained 1 or 2 years after the therapy. Data from 3D volume acquisition sequence were reconstructed into contiguous sections (2-mm thick) orientated perpendicular to the line drawn between the anterior and the posterior commissures at the midsagittal level. For volumetry, the images were magnified and interpolated fourfold, which resulted in an effective pixel size of 0.25 mm. This procedure greatly reduces the error in tracing the boundary of the cortex. The volumes were calculated with software developed in house for a standard work console. The volumes of EC and PRC in all patients were measured by hand by one investigator twice and mean value of these measurements were used for the analysis. The examiner was blinded to all clinical data. The cases were analyzed in random order.

Anatomic boundaries of both cortices were determined on the criteria and landmarks, which were proposed by Insausti et al. (1998): The limen insulae is a useful landmark of PRC; the tip of PRC is a few millimeters anterior to the limen insulae. Rostrally, PRC replaces the temporopolar cortex, and caudally, in the ventromedial temporal lobe as

well. At more caudal levels, PRC surrounds all but the most medial aspect of EC. Another useful landmark is the collateral sulcus, where the temporopolar cortex is replaced by PRC in most cases. Typically, the collateral sulcus appeared one to two sections rostrally to the limen insulae. The first section containing PRC usually revealed the rostral extreme of the collateral sulcus. In these cases, the ventrolateral border of PRC is defined at the lateral edge of the collateral sulcus. The rostrocaudal extent of PRC is bordered laterally by the neocortex of the inferior temporal gyrus. The transition from PRC to the inferotemporal cortex usually occurs within the lateral bank of the collateral sulcus. However, the collateral sulcus has a highly variable shape and length and may be asymmetric in the left and right hemispheres; therefore, the location of the PRC border depends on the depth of the collateral sulcus. In the most cases the collateral sulcus is “regular” (depth between 1 and 1.5 cm) and the border of the PRC is at the lateral edge of the collateral sulcus. In cases of the “shallow” sulcus (depth < 1 cm), the PRC extends up to the midpoint of the occipitotemporal gyrus. In cases of the “deep” sulcus (depth ≥ 1.5 cm), the border of the PRC is at the midpoint of the lateral bank of the collateral sulcus. Medially, the PRC borders EC. The posterior portion of PRC surrounds EC caudally for an average distance of 2.9 mm, where it is replaced by the posterior parahippocampal cortex. Briefly, the caudal limit of PRC is situated two sections behind the end of the uncus. The most rostral section containing the EC is on average 2 mm behind the limen insulae. At this level, the EC borders with the PRC and periamygdaloid cortices. A reliable landmark in identifying the medial border of EC is the ventral border of the gyrus semilunaris, that is, the fundus of the sulcus semiannularis. The medial portion of EC forms the gyrus ambiens, which extends caudally to the anterior limit of the hippocampal fissure. Caudally, the end of EC is located usually one section behind the gyrus intralimbicus. Laterally, the EC borders with the PRC. The border of both cortices depends on the depth of the collateral sulcus. If the collateral sulcus is “regular,” the border is at the midpoint of the medial bank of the sulcus. In the case of “shallow” sulcus, the border is situated in the fundus of the sulcus. If the sulcus is “deep,” the lateral border of the EC is defined at the medial edge of the collateral sulcus. For graphical details see also Figures 1 and 2.

Clinical outcome with respect to seizures

The clinical outcome was assessed independently by an experienced neurologist. The independent neurologist assessed the full clinical examination including EEG monitoring, laboratory tests, and MRI, and studied the patients' seizure diaries. The clinical seizure outcomes were assessed each year after the operation using the Engel's classification (Engel et al., 1993). Every included patient had finished 1 and 2 years of follow-up; 18 patients had finished 3 years of follow-up. Only 13 patients had finished 4 years of follow-up. Two patients, who were reoperated due to poor outcome

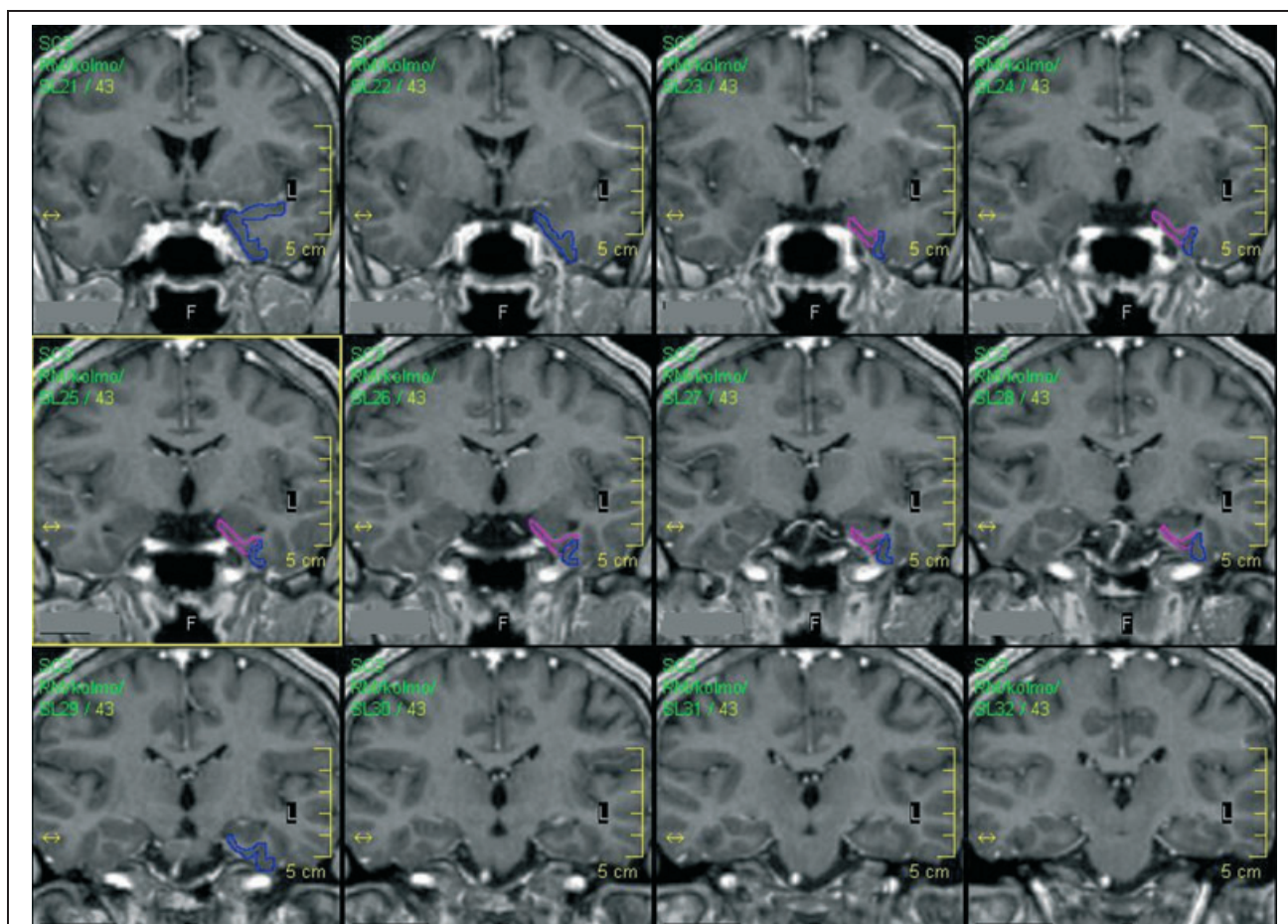


Figure 1.

The segmentation of EC (pink) and PRC (blue) in the patient with left MTLE before SAHE.

Epilepsia © ILAE

of SAHE (Engel classes III and IV), were kept in the clinical outcome analysis to avoid putatively better results.

Statistics

The statistical significance of the differences in ERC and PRC volumes were tested using paired *t*-test. The difference was considered significant if the *p*-value was below 0.05. Results are presented as mean \pm standard deviation (SD) (median). The intraobserver variability (repeatability) was assessed from the twins of the volume calculations of the analyzed structures. Repeatability was expressed as a coefficient of variation (CV) of two repeated measurements for each subject.

RESULTS

Volumetric data

Right TLE patients

Before the operation. The mean volume of the right PRC was $1.96 \pm 0.50 \text{ cm}^3$ (median 2.08 cm^3) and the right EC

was $0.77 \pm 0.33 \text{ cm}^3$ (median 0.83 cm^3). The mean volume of the left PRC was $2.29 \pm 0.45 \text{ cm}^3$ (median 2.30 cm^3) and the left EC was $0.93 \pm 0.32 \text{ cm}^3$ (median 0.84 cm^3).

After the operation. The mean volume of the right PRC was $1.36 \pm 0.62 \text{ cm}^3$ (median 1.5 cm^3) and the right EC was $0.26 \pm 0.14 \text{ cm}^3$ (median 0.26 cm^3). Therefore, the size of the right PRC decreased after the procedure by $33.1 \pm 16.2\%$ (median 36.3% , $p = 0.005$) and the size of right EC decreased by $66.8 \pm 5.2\%$ (median 66.8% , $p = 0.004$). The left PRC and EC did not change after the operation.

Left TLE patients

Before the operation. The mean volume of the right PRC was $2.15 \pm 0.34 \text{ cm}^3$ (median 2.09 cm^3) and the right EC was $1.08 \pm 0.24 \text{ cm}^3$ (median 1.09 cm^3). The mean volume of the left PRC $1.94 \pm 0.28 \text{ cm}^3$ (median 2.01 cm^3) and the left EC was $0.80 \pm 0.17 \text{ cm}^3$ (median 0.77 cm^3).

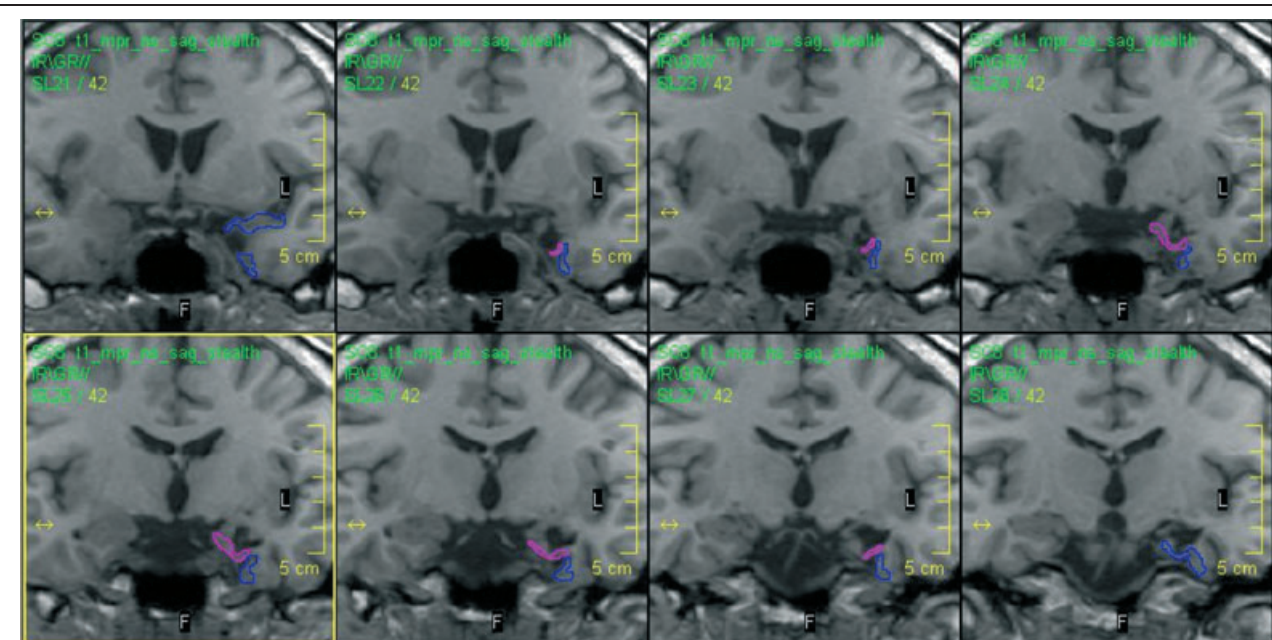


Figure 2.

One year after SAHE. The postthermococagulation pseudocyst in the left amygdalohippocampal complex reaches to EC and PRC. The segmentation of the rest of EC (pink) and the rest of PRC (blue) in the same patient as in Fig. 1.

Epilepsia © ILAE

After the operation. The mean volumes of the left PRC was $1.00 \pm 0.38 \text{ cm}^3$ (median 0.94 cm^3 , $p < 10^{-10}$) and the left EC was $0.36 \pm 0.14 \text{ cm}^3$ (median 0.38 cm^3 , $p < 10^{-7}$). Therefore, after the procedure the size of the left PRC decreased by $48.9 \pm 16.4\%$ (median 52.2%) and the size of left EC decreased by $52.8 \pm 21.3\%$ (median 57.1%). The mean volumes of the right PRC and EC did not change. For the complete volumetric data see also Table 2.

The CV of PRC volumetry was 3.76 ± 2.69 , $p = 0.049$. The CV of EC volumetry was 4.75 ± 4.01 , $p = 0.006$.

Clinical outcome with respect to seizures

All included patients (26) reached 1 and 2 years of follow-up. One year after the operation, 13 patients (50%) were classified as Engel's class IA, 5 patients (19%) as class IB, one patient (4%) as class ID, one (4%) as class IIA, and 4 (15%) as class IIB. In two patients (8%) the treatment failed (class IIIA and IVA); these patients were reoperated in the second year (the first by the same method and the second by ATL).

Two years after treatment, 10 patients (38.5%) reached Engel's class IA, 6 (23%) were assessed as Engel's class IB, 2 patients (7.7%) as Engel's class IC, one patient (3.8%) as Engel's class ID, 3 patients (11.5%) as Engel's class IIA, and 2 patients (7.7%) as Engel's class IIB; two above-mentioned patients (7.7%) were reoperated during the second year. For more data see also Table 2.

Three years after operation 18 patients were assessed: 3 (16.7%) of them were classified as Engel's class IA, 5 (27.8%) of them as Engel's class IB, 3 (16.7%) of them as Engel's class IC, 2 (11.1%) as Engel's class ID, and 3 patients (16.7%) as Engel's class IIA. Two above-mentioned patients (11.1%) were operated. One patient (classified as Engel's I in second year) committed suicide during the next (third) year. Four years of follow-up reached 13 patients; 11 of them were classified as Engel's class I.

Predictors of clinical outcome

To determine the correlation between the PRC and EC volume reduction and clinical seizure outcomes, we merged left- and right-sided procedures into one group. For clinical outcomes we used Engel's data from the finished second year of the clinical follow-up.

However, we did not find any statistically significant relation of volume reduction of PRC and EC to the clinical seizure outcome. In 13 treated patients (50%) we found reduction of PRC of $<50\%$ volume: 8 of them were assessed as Engel's class I, 3 as Engel's class II, and in 2 treatment failed. In eight treated patients (31%) we found a reduction of EC of $<50\%$; five of them were classified as Engel's class I, two of them as Engel's class II, and in one patient the treatment failed. Only in three patients (12%) did we find a reduction of PRC $>70\%$; all of them were classified as Engel's Class I. Only in four patients (15%) did we find a reduction of EC $>70\%$; three of them were classified as

Table 2. Volumetric data and the clinical seizure outcome

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

R, right; L, left; RE-ATL, reoperation by ATL; RE-SAHE, reoperation by SAHE.

Engel's class I and one of them as class II. Both cortices were reduced >50% only in seven patients (27%); six of them were assessed as Engel's class I and one of them as Engel's class II.

DISCUSSION

Our study showed that SAHE caused only partial destruction of PRC and EC. These findings are not surprising and are consistent with our previous studies, which proved similar partial destruction of the target amygdala and the hippocampus by SAHE (Malikova et al., 2009, 2010). Despite of only the partial destruction of target structures, clinical seizure outcomes were very good; 2 years after the operation 73% of treated patients were evaluated as Engel's class I. These clinical results are comparable with those of standard open surgery approaches (Engel et al., 2003; Tellez-Zenteno et al., 2005). However, we have to mention that the clinical seizure outcome after classical microsurgical operations is stable in long-term follow-up (Tellez-Zenteno et al., 2005). We do not know the long-term effects of this modification of SAHE because comparable numbers of patients have not reached long-term follow-up.

MRI volumetry has been used successfully in analyses of the mesial temporal lobe damage in patients with TLE as well as to assess postoperative changes after epilepsy surgery (Bernasconi et al., 2003; Noulhiane et al., 2006).

However, there are relatively few quantitative MRI studies of the parahippocampal region. In SAHE's pioneers days MRI was not available for clinical practice. Parrent and Blume (1999) did not use MRI volumetric control after SAHE (see below). Our studies are the first MRI volumetry controlled studies after SAHE (Malikova et al., 2009; Malikova et al., 2010). The volumetry in our hands has relatively low repeatability; the CV of PRC was 3.76 ± 2.69 and the CR of EC was 4.75 ± 4.01 .

Temporal lobe resections have been the most frequently used procedures for TLE for many years. ATL as was described by Spencer and Inserni (1991) usually involves the resection of the amygdala, the hippocampus, and the parahippocampal gyrus including the lateral neocortex 3–3.5 cm from the temporal tip with sparing of the superior temporal gyrus. However, neuropsychological deficits in patients with chronic TLE are frequently aggravated after temporal lobe surgery (Helmstaedter et al., 1996; Helmstaedter & Kurthen, 2001). This was one of the reasons that less destructive techniques have been sought for years. Niemeyer had introduced transcortical amygdalohippocampectomy already in 1958. This surgical approach was modified by Yasargil et al. (1985), who proposed transsylvian selective amygdalohippocampectomy. There are several studies demonstrating comparable seizure control after ATL and selective AHE in patients with MTLE (Clusmann et al., 2002; Paglioli et al., 2006).

The question of the resection extent of the temporal lobe has been discussed during past decades. There are a lot of studies with controversial conclusions. Unfortunately, not all studies used postoperative quantitative MRI or MRI control at all, and only a few of them are randomized. Some studies stated that for the good clinical seizure outcome it is necessary to remove the majority of the hippocampus (Wyller et al., 1995). Siegel et al. (1990) found a general tendency for better outcome in patients with larger general resection and correlation between the extent of the resection of the parahippocampal gyrus and the good clinical seizure outcome. Similarly, Bonilha et al. (2007) described a significant linear correlation between the extent of the resection of EC and of the hippocampus to the clinical seizure outcome, but they did not find correlation between overall size of resection and outcome. Conversely, there are studies concluding that the resection extent of the medial parts of the temporal lobe is not so important for the clinical seizure outcome. Jack et al. (1988) described that the total amount of resected tissue did not correlate with the clinical outcome. Their study used postoperative MRI control. Similarly, van Rijckevorsel et al. (2005) in the MRI postoperative control study in patients who underwent selective amygdalohippocampectomy, concluded that the extent of the hippocampal resection did not correlate with the clinical seizure outcome. Similar conclusions were referred by Jones-Gotman et al. (1997), Kanner et al. (1995), McKhann et al. (2000) and the next authors. This controversial situation in the literature was reviewed, analyzed, and discussed by Schramm (2008).

The problem of the extent of the resection must be comprehended on two levels. The first level is the intended extent of the resection and the second level is the real achieved extent of the resection. It is remarkable how variable the extent of the resection really is. It is known that the real extent of the resection is different between patients in one center and between different centers. This statement was proved by the study of Jones-Gotman et al. (1997). These authors compared three different types of operations of the temporal lobe provided in three institutions and they found considerable differences in the extent of the resection of the hippocampus and the amygdala in patients who were seizure free after the operation. In our institution we have similar experience. Patients who have undergone selective amygdalohippocampectomy had the uniform resection of the hippocampus, but the extent of the resection of the amygdala was variable (Malikova et al., 2010). Several authors who used postoperative MRI came to the same conclusion; the amount of resected tissue after operations in the temporal lobe varies considerably (Nayel et al., 1991; Novak et al., 2002).

SAHE is not a new method—the pioneer days of this method occurred in the 1970s. Talairach et al. (1974) provided the stereotactic treatment by brachytherapy. Vladyka (1978) treated TLE already by thermocoagulation. In these pioneer days stereotactic techniques were limited by the

insufficient imaging and diagnostic methods; therefore, clinical seizure outcomes were far from optimal. SAHE was reintroduced by Parrent and Blume (1999). They performed 22 SAHE procedures in 19 patients from the temporal access with several trajectories and produced several lesions in the hippocampus and the amygdala. However, their clinical seizures outcomes were clearly inferior to open surgical ATL; only about 10% of treated patients were seizure free. Unfortunately, they did not perform MRI volumetric control of the therapy. SAHE technique modified by Liscak et al. (2010) causes only partial destruction (about 50%) of the hippocampus, the amygdala, PRC, and EC as we proved in this and previous studies (Malikova et al., 2009, 2010). Postthermocoagulation lesions are small, they are situated in the long axis of the amygdalohippocampal complex, and they are surrounded by atrophy and gliosis. Postoperative changes in comparison with open surgical selective amygdalohippocampectomy are minimal (Malikova et al., 2010). Our studies promote the opinion that the extent of the resection/the destruction is not important for the seizure outcome. We are certain that the most important factor in the epileptology is a good selection of patients for the appropriate type of the operation. Failed cases can be attributed to involvement of lateral neocortical structures into ictogenesis, to misdiagnosed bilateral TLE, and to the generation of seizures by postoperative changes or the presence of dual pathology. In previous studies we tried to find the connection between the reduction of the amygdala and the hippocampus and the clinical seizure outcome in patients treated by SAHE. We did not find it. In this study we aimed at EC and PRC and again we did not find any correlation between the reduction of these cortices and the clinical seizure outcome. In 13 treated patients (50%), the reduction of PRC was <50% volume; despite this fact, eight of them were assessed as Engel's class I. Similarly, in eight patients (31%) we found the reduction of EC <50%, however, five of them were classified as Engel's class I.

We believe that the possible explanation of the good clinical seizure outcome of SAHE is in the occipital access of this modified technique. This access enables one to target the amygdalohippocampal complex in the longitudinal axis. The intrinsic hippocampal connections display the same orientation (Kondo et al., 2008, 2009). These connections maintain the functional integrity of the whole complex, and their desintegration could lead to the reduction of epileptic hyperactivities and their transmission to EC, PRC, and to the neocortex.

However, we are aware that the rest of these structures targeted by SAHE must be changed by gliosis and atrophy and we do not know anything about the viability of these structures.

Our study has several limitations. This is a retrospective single center study and it is not randomized. The ideal design for a further study would be a prospective, randomized multicenter study.

ACKNOWLEDGMENT

JV was supported by the Czech Ministry of Education (research program MŠMT 0021620849). RD was supported by the Grant Agency of the Czech Republic grant No. 309/07/1337.

DISCLOSURE

We confirm that none of the authors has any conflict of interest to disclose. We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

REFERENCES

- Amaral DG, Insausti R. (1990) The human hippocampal formation. In Paxinos G (Ed) *The human nervous system*. Academic Press, San Diego, Calif, pp. 711–775.
- Bernasconi N, Bernasconi A, Caramanos Z, Antel SB, Andermann F, Arnold DL. (2003) Mesial temporal damage in temporal lobe epilepsy: a volumetric MRI study of the hippocampus, amygdala and parahippocampal region. *Brain* 126:462–469.
- Bonilha L, Yasuda CL, Rorden C, Li LM, Tedeschi H, de Oliveira E, Cendes F. (2007) Does resection of the medial temporal lobe improve the outcome of temporal lobe epilepsy surgery? *Epilepsia* 48:571–578.
- Brodman K. (1909) *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Barth, Leipzig.
- Clusmann H, Schramm J, Kral T, Helmstaedter C, Ostertun B, Fimmers R, Haun D, Elger CE. (2002) Prognostic factors and outcome after different types of resection for temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 97:1131–1141.
- Engel J Jr, Van Ness PC, Rasmussen TB. (1993) Outcome with respect to epileptic 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 JM, Williamson P, Spencer D, Gummit R, Zahn C, Westbrook E, Enos B. (2003) Practice parameter: 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 Surgeons. *Neurology* 60:538–547.
- Helmstaedter C, Kurthen M. (2001) Memory and epilepsy: characteristics, course, and influence of drugs and surgery. *Curr Opin Neurol* 14:211–216.
- Helmstaedter C, Elger CE, Hufnagel A, Zentner J, Schramm J. (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.
- Insausti R, Juottonen K, Soininen H, Insausti AM, Partanen K, Vainio P, Laakso MP, Pitkanen A. (1998) MR volumetric analysis of the human entorhinal, perirhinal, and temporopolar cortices. *Am J Neuroradiol* 19:659–671.
- Jack CR Jr, Shalhough FW, Marsh WR. (1988) Use of MR imaging for quantitative evaluation of resection for temporal lobe epilepsy. *Radiology* 169:463–468.
- Jones-Gotman M, Zatorre RJ, Olivier A, Andermann F, Cendes F, Staunton H, McMackin D, Siegel AM, Wieser HG. (1997) Learning and retention of words and designs following excision from medial or lateral temporal-lobe structures. *Neuropsychologia* 35:963–973.
- Kalina M, Liscak R, Vojtech Z, Adamkova E, Prochazka T, Mareckova I, Vladyka V. (2007) Stereotactic amygdalohippocampectomy for temporal lobe epilepsy: promising results in 16 patients. *Epileptic Disord* 9(suppl 1):68–77.
- Kanner AM, Kaydanova Y, deToledo-Morrell L, Morrell F, Smith MC, Bergen D, Pierre-Louis SJ, Ristanovic R. (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 DG. (2008) Intrinsic connections of the macaque monkey hippocampal formation: I. Dentate gyrus. *J Comp Neurol* 511:497–520.
- Kondo H, Lavenex P, Amaral DG. (2009) Intrinsic connections of the macaque monkey hippocampal formation: II. CA 3 connections. *J Comp Neurol* 515:349–377.
- 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* 152:1291–1298.
- 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 MRI with clinical seizure outcome. *Epilepsy Res* 83:235–242.
- 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.
- McKhann GM 2nd, Schoenfeld-McNeill J, Born DE, Haglund MM, Ojemann GA. (2000) Intraoperative hippocampal electrocorticography to predict the extent of hippocampal resection in temporal lobe epilepsy surgery. *J Neurosurg* 93:44–52.
- Nayel MH, Awad IA, 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.
- Noulhiane M, Samson S, Clemenceau S, Dormont D, Baulac M, Hasboun D. (2006) A volumetric MRI study of the hippocampus and the parahippocampal region after unilateral medial temporal lobe resection. *J Neurosci Methods* 156:293–304.
- Novak K, Czech T, Prayer D, Dietrich W, Serles W, Lehr S, Baumgartner C. (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.
- Paglioli E, Palmi A, Portuguez M, Azambuja N, da Costa JC, da Silva Filho HF, Martinez JV, Hoeffel JR. (2006) Seizure and memory outcome following temporal lobe surgery: selective compared with nonselective approaches for hippocampal sclerosis. *J Neurosurg* 104:70–78.
- Parrent AG, Blume WT. (1999) Stereotactic amygdalohippocampectomy for the treatment of medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 40:1408–1416.
- Schramm J. (2008) Temporal lobe epilepsy surgery and the quest for optimal extent of resection: a review. *Epilepsia* 49:1296–1307.
- Siegel AM, Wieser HG, Wichmann W, Yasargil GM. (1990) Relationships between MR-imaged total amount of tissue removed, resection scores of specific mediobasal limbic subcompartments and clinical outcome following selective amygdalohippocampectomy. *Epilepsy Res* 6:56–65.
- Spencer D, Insemi J. (1991) Temporal lobectomy. In Luders H (Ed) *Epilepsy surgery*. Raven Press, New York, pp. 533–545.
- Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG, Sperling MR, Bazil CW, Shinnar S, Langfitt JT, Walczak TS, Pacia SV, Ebrahimi N, Frobish D. (2003) Initial outcomes in the multicenter study of epilepsy surgery. *Neurology* 61:1680–1685.
- Talairach J, Bancaud J, Szikla G, Bonis A, Geier S, Vedrenne C. (1974) New approach to the neurosurgery of epilepsy. Stereotactic methodology and therapeutic results. 1. Introduction and history. *Neurochirurgie* 20(suppl 1):1–240.
- Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. (2005) Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 128:1188–1198.
- van Rijckevoersel K, Grandin C, de Tourchaninoff M, Vaz G, Raftopoulos C. (2005) Selective amygdalo-hippocampectomy: seizure outcome in 26 consecutive cases compared to the amount of resection. *Epilepsia* 46:253–260.

- Vladyka V. (1978) Surgical treatment of epilepsy and its application in temporal epilepsy. *Cesk Neurol Neurochir* 41:95–106.
- Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. (2001) A randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *N Engl J Med* 345:311–318.
- Wyler AR, Hermann BP, 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 MG, Teddy PJ, Roth P. (1985) Selective amygdalohippocampectomy. Operative anatomy and surgical technique. *Adv Tech Stand Neurosurg* 12:93–123.
- Yilmazer-Hanke DM, Wolf HK, Schramm J, Elger CE, Wiestler OD, Blümcke I. (2000) Subregional pathology of the amygdala complex and entorhinal region in surgical specimens from patients with pharmacoresistant temporal lobe epilepsy. *J Neuropathol Exp Neurol* 59: 907–920.

Microsurgical and Stereotactic Radiofrequency Amygdalohippocampectomy for the Treatment of Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Different Volume Reduction, Similar Clinical Seizure Control

Hana Malikova^a Zdenek Vojtech^b Roman Liscak^c Tomas Prochazka^b
Josef Vymazal^{a, e} Iva Mareckova^b Miroslav Kalina^b Vladimir Dbaly^d
Jiri Keller^a Vilibald Vladyka^c

Departments of ^aRadiology, ^bNeurology, ^cStereotactic and Radiation Neurosurgery, and ^dNeurosurgery, Hospital Na Homolce, and ^eDepartment of Neurology, 1st Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

Key Words

Temporal lobe epilepsy · Stereotactic surgery · Volumetry · Magnetic resonance imaging

Abstract

We compared stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy (SAHE) with microsurgical amygdalohippocampectomy (AHE) in a group of 33 patients with mesial temporal lobe epilepsy in terms of hippocampal and amygdalar volume reductions and clinical outcome. In 23 subjects treated by SAHE, the hippocampal volume decreased by 58.0% (20.0; median, quartile range), with $p = 10^{-4}$, and the amygdalar volume decreased by 55.2% (23.8), with $p = 10^{-4}$. Two years after SAHE, 74% of patients were classified as class I, 22% as class II and 4% as class III. In 10 subjects treated by AHE, 83.5% (11.2) of the hippocampal and 53.1% (53.9) of the amygdalar volumes were removed ($p = 0.05$ and $p = 0.005$, respectively). Two years after the operation, 50% of the subjects were classified as class I, 30% as class II and 10% as class III and IV. To conclude, SAHE leads to a similar reduction of the amygdalar volume but to a significantly lower reduction of the hippocampal volume than AHE. The clinical outcome of SAHE is comparable with that of AHE.

Copyright © 2009 S. Karger AG, Basel

Introduction

Temporal lobe epilepsy is, in a broad sense, a microcosm of all localization-related epilepsy and is usually divided into two categories: mesial temporal epilepsy (MTLE) and lateral temporal neocortical epilepsy [1]. The clinical pictures of MTLE were defined by Wieser et al. [2]. The most common organic substrate for MTLE is mesial temporal sclerosis. MTLE with mesial temporal sclerosis is the most surgically amenable epilepsy diagnosis, and the results of epilepsy surgery are clearly superior to prolonged medical therapy, with a seizure-free outcome in approximately 70% of cases [3–7].

Temporal lobe resections have been the most frequently used surgical procedure for many years. Standard anterior temporal lobe resection (ATL) described by Spencer and Invernizzi [8] usually involves the resection of the amygdala, the hippocampus and the parahippocampal gyrus including the lateral neocortex 3–3.5 cm from the temporal tip with sparing of the superior temporal gyrus.

Selective transcortical amygdalohippocampectomy (AHE) was introduced by Niemeyer [9]. The goal of this procedure is to remove the medial structures of the temporal lobe, i.e. the hippocampus, the amygdala and the parahippocampus, while minimizing neocortical resec-

tion. After Niemeyer, Yasargil et al. [10, 11] have proposed a strictly mesial resection type transylvian selective AHE. There are several studies demonstrating comparable seizure control after ATL and selective AHE [12, 13]. However, other studies revealed better postoperative neuropsychological results after limited resections compared with standard ATL [11, 12, 14, 15]. There is, however, evidence that due to collateral damage, selective surgery can be less selective than suggested [16].

Despite the success of open surgery approaches, less invasive surgery methods have been looked into. Efforts to perform stereotactic epilepsy surgery have been made since the fifties. In the pioneer days of stereotactic epilepsy surgery, the methodology of stereotactic approaches was limited by the inability to visualize target structures. The stereotactic operation was at first based on stereotactic coordinates from an anatomical atlas and ventriculography [17]. This methodology was not completely sufficient and the amygdalohippocampal complex (AHC) could have been missed. Moreover, some cases were misdiagnosed due to restricted diagnostic workup.

In 1999 stereotactic radiofrequency AHE (SAHE) was reintroduced by Parrent and Blume [18] as an alternative therapy of MTLE. However, the clinical seizure outcomes were inferior to open surgical approaches; only about 10% of treated patients were seizure free [18]. It was the reason why we have modified the technique of the stereotactic procedure. In our hospital SAHE has been used since 2004. First results have already been published [19, 20].

The aim of this study was to compare volumes of residual hippocampal and amygdalar structures after SAHE and after open microsurgical selective AHE by means of MRI volumetry and to compare MRI volumetry with clinical seizure outcomes.

Material and Methods

We reviewed all digital MRI examinations and medical records of patients, who underwent SAHE (group A) or open microsurgical AHE (group B) at the epilepsy center at Na Homolce Hospital in Prague during the period 2004–2007. During these years, both methods were suggested to the patients and the patients could choose one. All subjects were fully informed orally and literally and gave informed consent. The SAHE technique was approved by the local Ethical Committee.

Patient Selection

Group A – SAHE. Twenty-five consecutive patients (14 males and 11 females) underwent SAHE for intractable MTLE at the Stereotactic and Radiation Neurosurgery Department. Two subjects were excluded from the study due to recent contraindications

for MRI follow-up. We included 23 patients (13 males and 10 females – aged 39.8 ± 12.4 years) into the study. Five of them underwent right-sided, the others left-sided procedures. Preoperatively all patients were evaluated according to the standard protocol (MRI, FDG-PET, video scalp EEG, Wada test using methohexital and neuropsychological assessment). In addition, 3 patients underwent invasive stereotactic intracranial video EEG recordings (SEEG) and 1 SPECT. All patients were diagnosed as having MTLE. Sixteen subjects had fully concordant data from MRI, FDG-PET and video-scalp EEG recordings. Three patients were MRI negative and PET positive. In 1 patient MRI showed bilateral mesial temporal sclerosis with otherwise concordant data for the left-sided MTLE. One patient had bilateral seizure onset with otherwise concordant findings for the left-sided MTLE. Two patients had bilateral mesiotemporal hypometabolism and 1 of them also had a bilateral scalp ictal pattern. In these patients SEEG was performed (table 1). MRI follow-ups were performed in the following intervals: 3–7 days, 6 months and 12 months after the operation.

Group B – Microsurgical AHE. Thirteen consecutive patients (8 males and 5 females) with the same diagnosis as group A underwent microsurgical AHE at the Neurosurgery Department. Three subjects were excluded: 1 had undergone an unsuccessful gamma knife therapy for MTLE before the resection and 2 patients have refused all clinical and MRI follow-ups. Therefore, we included 10 patients (7 males and 3 females – aged 36.6 ± 12.5 years). Three of them underwent right-sided, the others left-sided procedures. Preoperatively all patients were evaluated according to the same standard protocol as group A. In addition, 4 patients underwent video-SEEG recordings and 1 SPECT. Five patients had concordant data from MRI, PET and EEG recordings. Four of 5 patients with nonconcordant data underwent video-SEEG monitorings for verifying seizure origin; see table 1 for more details and the section 'Individual analysis of unsuccessful therapy'. MRI follow-ups were performed 1 year after the operation.

Technique of SAHE

Stereotactic procedures were done under local anesthesia and mild sedation. The Leksell stereotactic system was used. The coordinate frame was attached to the patient's head under local anesthesia. MRI with an indicator box was performed using a 1-tesla whole-body MRI system with a 3-dimensional volume acquisition sequence after an intravenous contrast agent administration to mark cortical vessels. The entry point was placed in the occipital region and the single trajectory was planned on Surgi Plan (Elekta Instruments, Sweden). A percutaneous drill hole was made in the patient's skull. The target point of the trajectory was placed in the amygdala and the trajectory itself passing through the hippocampal head with making efforts to avoid the ependymal surface of the ventricle and cortical vessels. Thermocoagulation of the AHC was planned according to the individual anatomy of the patient. SAHE was carried out using a string electrode with a flexible 10-mm active tip. The active tip was exerted and heated to 75 or 88°C depending on the probe thickness for 60 s. After thermocoagulation the active tip was inserted, the electrode was rotated by 45° according to the treatment plan and the tip was exerted to create another lesion. Usually 2–4 lesions were made in 1 segment. After the lesions had been finished in a segment, the probe was withdrawn by 5 mm, and the process was repeated in the next segment. Thermocoagulation was performed usually in

7–8 segments. Altogether 17–30 (median 24) lesions were made using the Neuro N50 (Fischer-Leibinger, Germany) system along a 32–37 mm (median 35 mm) trajectory in AHC.

Technique of Open Microsurgical AHE

Standard well-established microsurgical transcortical AHE was provided under the MRI neuronavigation system, and 3 cm of the ventral portion of the hippocampus was resected [9].

MRI Methods

MRI scanning was performed on a 1-tesla whole-body MRI system. In addition to common sequences (turbo spin echo, TSE, T2-/proton-density-weighted imaging axial, T2-weighted imaging turbo fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR, axial and coronal, TSE T2-weighted imaging coronal and spin echo, SE, T1-weighted imaging sagittal plane; coronal planes were orientated perpendicularly to the long axis of the hippocampus), a 3-dimensional volume acquisition sequence (FLASH 3 dimensions, TR 25 ms, TE 5 ms, flip angle 37°, slice 1.3 mm, matrix size 256 × 256) was obtained. We performed MRI volumetry of the hippocampus and of the amygdala from the preoperative MRI and from the MRI obtained 1 year after the therapy.

Hippocampal and amygdalar volumes were measured according to a well-defined protocol [21, 22]. Volumetry was performed by an experienced radiologist who was unaware of all clinical information. Volumes were measured from preoperative 3-dimensional scans obtained on the day of the operation or several days before and from the scans obtained 1 year after treatment. Anatomical hippocampal boundaries were determined on the following criteria [23]: the appearance of the mammillary bodies was used as a landmark to demarcate roughly where the amygdala starts to appear as one moves to the anterior of the brain from the posterior. As slices move anteriorly, amygdala gray matter begins to extend superior to the hippocampus with good resolution, the lateral ventricle can be seen between the hippocampus and amygdala. Sagittal views aided in this demarcation. The posterior border was demarcated by the clearest appearance of the fornix. The lateral border was defined by the temporal horn of the lateral ventricle and/or the white matter adjacent to the hippocampal gray matter. The inferior border was demarcated by the white matter of the parahippocampal gyrus. The segmentation of anatomical boundaries was done manually with a tracker-ball-driven cursor.

Intraobserver variability of the volumetric analysis is low in our hands, as we have already proved in the previous paper [20].

Clinical Outcome with Respect to Seizures

The clinical outcome was independently assessed by an experienced neurologist 2 years after the operation. The independent neurologist assessed the full clinical examination including EEG monitoring, laboratory tests, MRI and studied the patients' seizure diaries. The outcomes were assessed using Engel's classification [24].

Statistics

Data distribution was tested and found to be nongaussian in all volumetric variables, gaussian in others. Therefore, nonparametric statistics were used: Mann-Whitney and Wilcoxon matched-paired tests as appropriate. *p* values <0.05 were considered as significant. Variables are expressed as median (with quartile range), others (age, size of lesions) as means ± SD.

Table 1. Diagnostic characterization of included subjects

Subject	Sex	Age	Treat- ed side	MRI base	FDG- PET	EEG	SEEG	SPECT
<i>Group A</i>								
A1	F	27.5	L	L	L	bilateral	L	
A2	F	64.7	L	L	L	L		
A3	M	29.5	L	L	L	L		
A4	M	36.4	L	L	L	L		
A5	F	19.9	L	L	L	L		
A6	M	38.4	L	negative	L	L		
A7	F	28.1	L	L	L	L		
A8	F	43.2	L	L	L	L		
A9	M	47.5	L	bilateral	L	L		
A10	M	57.8	L	L	bilateral	R		L
A11	F	32.9	L	negative	L	L		
A12	M	59.9	L	L	L	L		
A13	F	35.6	L	L	L	L		
A14	F	50.3	L	L	L	L		
A15	M	28.4	L	L	L	L		
A16	F	45.5	L	L	L	L		
A17	M	30.4	L	L	L	L		
A18	M	46.7	L	L	L	L		
A19	M	33.8	R	R	R	R		
A20	F	20.5	R	R	bilateral	bilateral	R	R
A21	M	49.3	R	R	R	R		
A22	M	36.3	R	R	R	R		
A23	F	53.8	R	negative	R	R		
<i>Group B</i>								
B1	M	47.7	L	L	R	R		L
B2	F	31.6	L	L	L	L		
B3	F	24.7	L	L	L	L		
B4	F	34.7	L	negative	L	L		L
B5	M	56.7	L	L	L	L		
B6	M	37.7	L	bilateral	L	L		L
B7	M	18.6	L	negative	L	L		bilateral
B8	M	47.2	R	R	R	R		
B9	M	45.0	R	negative	bilateral	L		R
B10	M	22.1	R	R	R	R		

Group A = SAHE; group B = microsurgical AHE; R = right; L = left; MRI base = MRI before therapy; FDG-PET and SPECT = temporal hypometabolism; video scalp EEG and SEEG = ictus onset.

Results

MRI Description of Lesions

Group A – SAHE. The early postoperative MRI scans showed fresh coagulation lesions encompassing the region of the amygdala, hippocampus and partially also parahippocampal region (fig. 1). More details were published in the previous paper [20]. During the year the

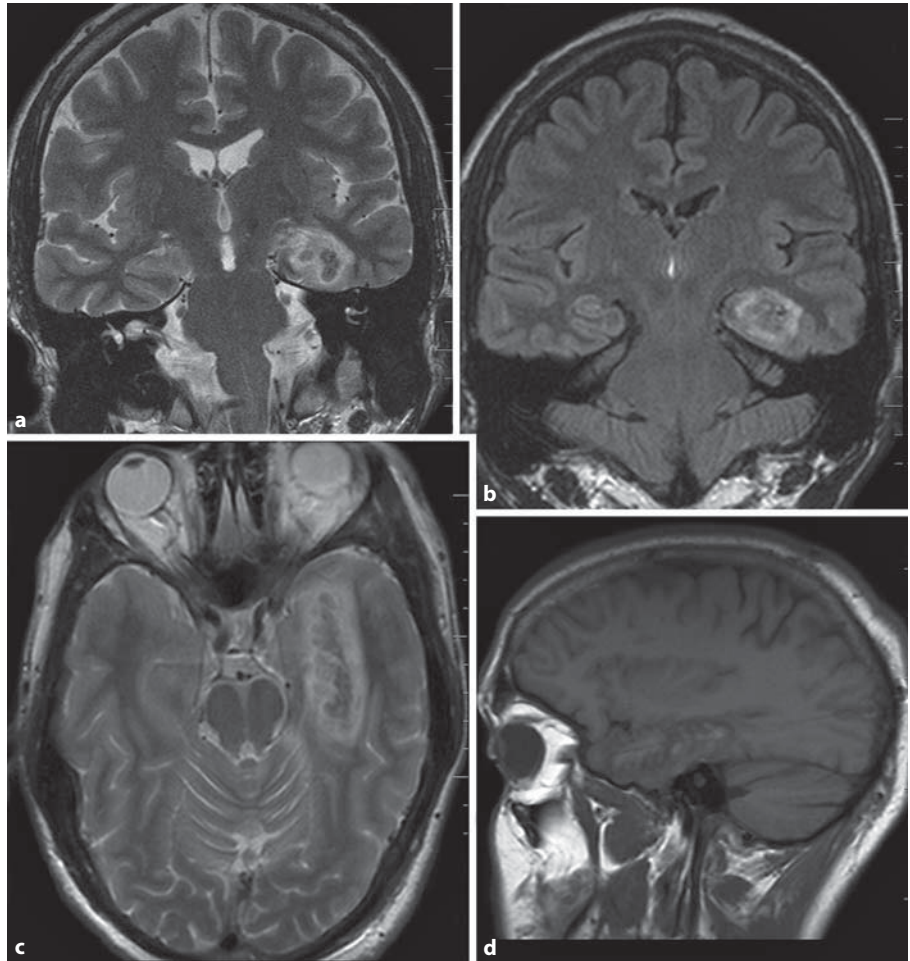


Fig. 1. The fresh thermocoagulation lesion after SAHE: the typical thermocoagulation lesion encompassing the AHC. **a, b** TSE T2-weighted imaging and FLAIR coronal plane. **c, d** TSE T2-weighted axial plane and SE T1-weighted imaging sagittal plane.

postnecrotic pseudocysts developed surrounded by atrophic tissue with gliosis (fig. 2). We did not find any long-lasting vasogenic edema on the scans 1 year after the surgery. The mean \pm SD sizes of pseudocysts were 36 ± 4 mm in their long axis and 10 ± 2 mm in their short axis.

Group B – Microsurgical AHE. One year after the operation, MRI demonstrated that the incision began 20 ± 5 mm behind the anterior tip of the temporal pole. The length of the pseudocyst was 32 ± 4 mm, the width was 43 ± 5 mm and the height was 11 ± 5 mm. The middle temporal gyrus was damaged by the postoperative pseudocyst, but in all the subjects we found postoperative changes also in the adjacent superior and inferior temporal gyruses (fig. 3).

Complications of the Procedures

There was zero procedure-related mortality in both therapeutic methods.

Group A – SAHE. We found the following surgical complications: 2 excluded patients not amenable to MRI follow-up had a small tip of electrode left in the operation field. In 1 subject, we found a small asymptomatic subdural hematoma at the site of entry and in 1 patient we found a small clinically silent intracerebral hematoma in the occipital region under the site of entry. From other complications, we recorded meningeal syndrome in 3 subjects, but only 1 patient had confirmed meningitis. More details were published in the previous papers [19, 20].

Group B – Microsurgical AHE. None of the microsurgically treated patients had any clinically apparent early complications. However, we did not routinely perform either CT or MRI scans in the early postoperative period.

MRI Volumetric Data

Group A – SAHE. Before the operation the size of the treated hippocampus was 1.85 cm^3 (0.94). One year after the procedure the hippocampus size was 0.79 cm^3 (0.67).

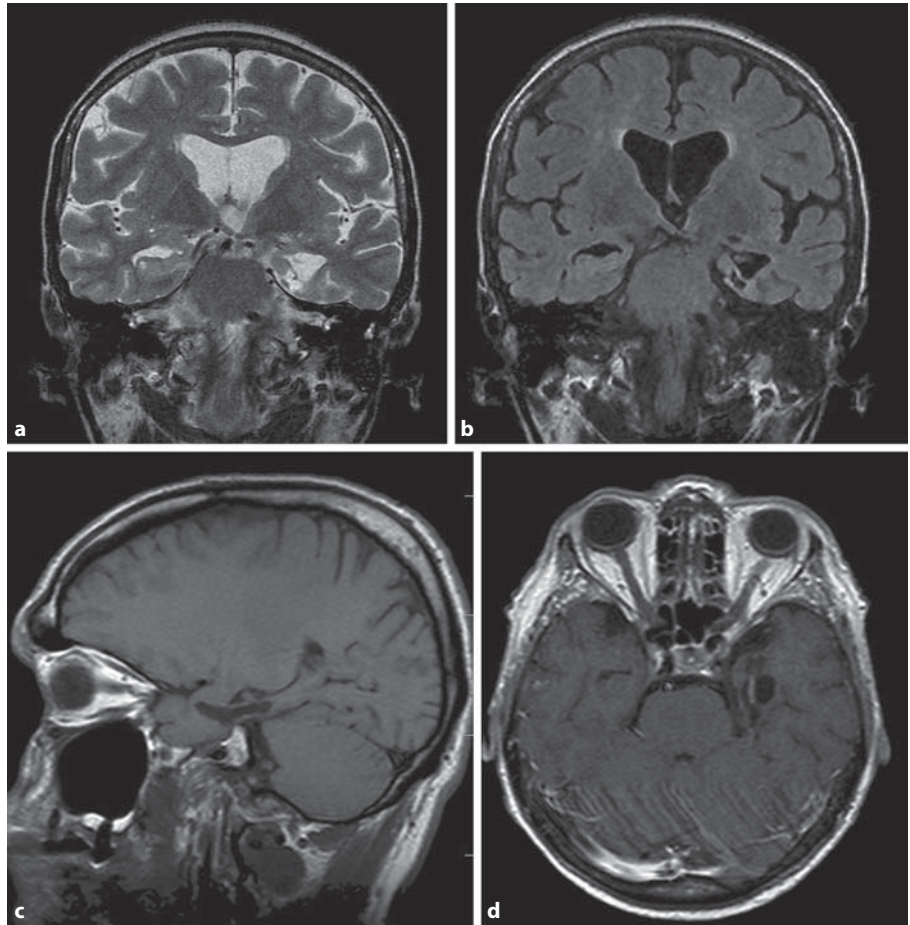


Fig. 2. The late thermocoagulation lesion in the AHC with the pseudocyst surrounded by gliosis and atrophy. **a, b** TSE T2-weighted imaging and FLAIR coronal plane. **c, d** SE T1-weighted imaging sagittal plane and SE T1-weighted imaging axial plane.

Therefore, the volume of the hippocampus decreased 1 year after the procedure by 58.0% (20.0), with $p = 10^{-4}$. The size of the treated amygdala was 1.87 cm^3 (0.28) before the operation. One year after the procedure the size of the amygdala was 0.81 cm^3 (0.53); the amygdalar volume decreased by 55.2% (23.8), with $p = 10^{-4}$.

Hippocampal volume reduction by $\geq 50\%$ was seen in 74% of all subjects, but reduction by $\geq 70\%$ was seen only in 22% of treated subjects. Amygdalar volume reduction by $\geq 50\%$ was seen in 61% of all subjects; however, reduction of the amygdalar volume by $\geq 70\%$ we found only in 1 (4%) of all treated patients (table 2).

Group B – Microsurgical AHE. Before the microsurgical operation the size of the treated hippocampus was 1.48 cm^3 (1.46). The residual hippocampal volume 1 year after microsurgical AHE was 0.31 cm^3 (0.15). Therefore, 83.5% (11.2) of the hippocampal volume was surgically removed ($p = 0.05$). The amygdalar size before the operation was 1.68 cm^3 (0.68) and the residual amygdalar vol-

ume 1 year after the operation measured 0.77 cm^3 (0.71). Therefore, 53.1% (53.9) of the amygdalar volume was surgically removed ($p = 0.005$).

More than 70% of the hippocampus was removed in all of the operated subjects. Amygdalar volume reduction by $\geq 50\%$ was seen in 60% of operated subjects, and $\geq 70\%$ of the amygdala was resected in 30% of the treated patients (table 3).

Clinical Outcome with Respect to Seizures

Group A – SAHE. Two years after the operation, 17 patients (74%) were classified as class I (10 patients as class IA), 5 patients (22%) as class II. One patient (4%) was classified as class III after the first year of the clinical evaluation and was reoperated by the same method during the second year after the first stereotactic procedure (table 2).

Group B – Microsurgical AHE. Two years after the operation, 5 patients (50%) were classified as class I, 3 pa-

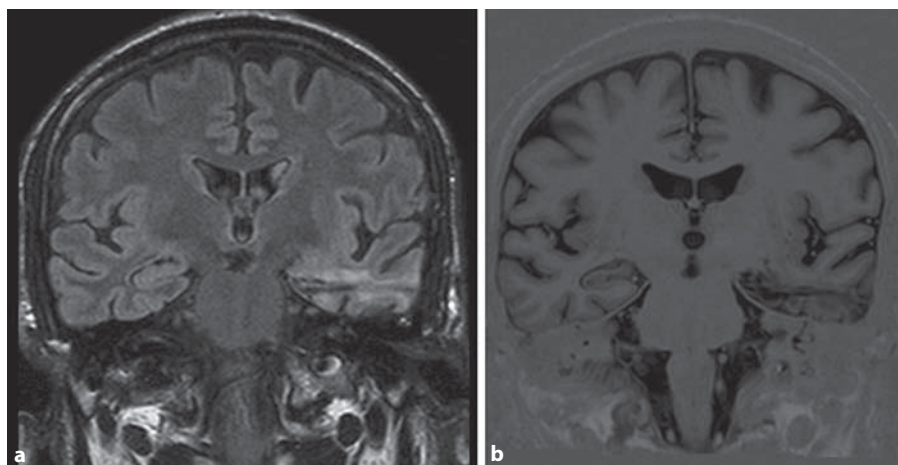


Fig. 3. Postoperative changes after microsurgical AHE (FLAIR and T1 inversion recovery, coronal plane).

tients (30%) as class II, 1 patient (10%) as class III and 1 patient (10%) as class IV (table 3).

Predictors of Clinical Outcome

Similarly to our previous study [20], there was a trend to better clinical outcome after more pronounced volume reduction in subjects treated by SAHE. Two years after the procedure, Engel's class I was reached in 76 and 86% of subjects whose hippocampus or amygdala were reduced by >50%, respectively. Both structures were reduced by >50% in 12 patients; 11 of them (92%) were classified as Engel class I. However, even after the increase in the studied group size, we did not find any statistically significant relation of volume(s) reduction to the clinical seizure outcome.

In subjects treated by microsurgical AHE, no similar analysis could be done. In this small group all but one hippocampi were reduced by >75%. Amygdalas were resected by different extents, but no clear relation to the clinical seizure outcome was apparent.

Individual Analysis of Unsuccessful Therapy

Group A – SAHE. Only 1 patient treated by SAHE was classified as class III, an unsatisfied therapy. In this subject, the size of the hippocampus changed by a negligible amount after the stereotactic operation. The amygdalar volume was reduced by about 50%. Preoperative data from MRI, scalp video-EEG and FDG-PET were fully concordant. Because the hippocampus was nearly missed during the operation, the patient was advised to retake the procedure. After the reoperation, this patient was seizure free (class I), but the clinical follow-up has not reached 2 years.

Group B – Microsurgical AHE. The clinical seizure outcome in 2 (20%) patients was unsuccessful. In one of them (patient B1 classified as class IV), both hippocampus and amygdala were removed by more than 80%. Preoperative data (MRI, FDG-PET, a scalp video-EEG) were not concordant. Furthermore, neuropsychological evidence of bilateral temporal damage was evident. Despite preoperative video-SEEG, which clearly depicted the onset of seizures from the left temporal lobe, we thought the epilepsy was bilateral and indicated AHE only as a palliative operation. In the second patient (patient B5 classified as class III), the hippocampus was resected by nearly 80%, but the amygdalar volume was only reduced by 20%. Preoperative data (MRI, FDG-PET and scalp video-EEG) was fully concordant; this patient did not undergo preoperative video-SEEG. In both patients, postoperative EEG monitoring clearly revealed the contralateral onset of seizures. Our conclusion is that both suffered from bilateral MTL, and due to this reoperation was not advised.

Discussion

Our study demonstrated that SAHE surprisingly leads to a similar reduction of the amygdalar volume but expectably to a significantly lower reduction of the hippocampal volume than microsurgical AHE. However, despite these volumetric differences, the clinical outcome of SAHE 2 years after the therapy is comparable with the classic microsurgical AHE. Postoperative changes of the adjacent structures after SAHE depicted on MRI scans are less destructive than after open microsurgical approaches. According to our study SAHE is a minimally

Table 2. Group A (SAHE): relation between MRI volumetric data and clinical seizure outcome

Sub- ject	Treated side	Hippocampal volume, cm ³		Amygdalar volume, cm ³		Volume reduction, %		Engel's class after 2 years
		basal	1 year	basal	1 year	hippo- campus	amyg- dala	
A1	L	1.5	0.5	1.9	0.7	65.3	62.2	IIA
A2	L	3.2	0.5	2.1	1.0	83.9	53.3	IB
A3	L	2.3	0.8	2.1	0.8	65.7	62.9	IA
A4	L	1.8	1.3	2.0	0.9	28.1	55.2	IB
A5	L	1.9	1.3	2.0	1.9	31.1	7.2	IB
A6	L	3.3	1.8	2.4	1.3	45.7	46.2	IC
A7	L	1.2	0.5	2.0	0.5	58.0	77.2	IA
A8	L	1.3	0.5	1.9	1.5	64.2	20.3	IB
A9	L	1.1	0.4	1.6	0.7	63.9	58.6	IA
A10	L	1.7	0.6	1.4	0.6	62.6	58.8	IA
A11	L	3.1	1.9	3.5	2.4	38.9	29.7	IB
A12	L	2.2	1.0	1.8	1.1	55.5	37.9	IA
A13	L	2.1	0.5	1.8	0.8	75.5	56.4	IA
A14	L	2.1	1.0	1.8	0.8	50.0	55.6	IA
A15	L	1.4	1.2	2.1	1.5	15.6	28.0	IIA
A16	L	1.2	0.3	1.9	0.6	72.1	67.5	IA
A17	L	2.1	0.9	2.2	1.0	57.3	55.7	IA
A18	L	1.1	0.5	1.6	0.6	56.9	61.7	IA
A19	R	2.6	1.1	2.0	1.2	59.4	38.8	IIB
A20	R	2.1	1.1	1.8	1.2	50.2	35.5	IIB
A21	R	1.3	1.2	1.5	0.7	7.9	51.6	IIIA
A22	R	1.5	0.4	1.8	0.5	74.6	69.7	IC
A23	R	2.3	0.6	1.4	0.8	71.5	42.9	IIA

Table 3. Group B (microsurgical AHE): relation between MRI volumetric data and clinical seizure outcome

Sub- ject	Treated side	Hippocampal volume, cm ³		Amygdalar volume, cm ³		Volume reduction, %		Engel's class after 2 years
		basal	1 year	basal	1 year	hippo- campus	amyg- dala	
B1	L	1.8	0.3	1.7	0.2	82.7	85.6	IVB
B2	L	1.6	0.3	1.5	0.5	78.4	64.3	IA
B3	L	1.2	0.1	2.0	0.9	90.1	55.8	IA
B4	L	3.0	1.0	2.0	1.8	65.7	10.1	IB
B5	L	1.4	0.3	1.7	1.4	76.0	18.0	IIIA
B6	L	1.0	0.2	1.3	0.7	84.2	50.5	IIB
B7	L	3.5	0.3	2.3	0.7	91.4	71.9	IIA
B8	R	1.3	0.2	1.3	0.2	85.8	84.3	IA
B9	R	2.6	0.3	1.8	1.3	87.2	30.7	IIA
B10	R	1.1	0.3	1.2	1.0	75.4	12.3	IA

invasive alternative method to microsurgical AHE for the treatment of MTLE.

Stereotactic operations and partial destruction of target AHC question the appropriate extent of resection. The extent of resection of mesial temporal structures has frequently been discussed since the randomized study of Wyler et al. [25] and their statement that there is 'a growing opinion that optimal seizure outcome from temporal lobe resection can be expected if the majority or all hippocampus is removed'. However, Wyler et al. did not use a postoperative MRI for the control of the surgical resection extent. The question of the resection extent should be considered on two levels: first, the considered extent of resection of certain structures and second, how much of the intended resection volume was really removed [26, 27]. MRI has been proved to be a valuable tool to assess group data as well as to explore differences between individual patients in a postoperative MRI-based follow-up in epilepsy surgery patients. Several papers published MRI volumetric postoperative data. Most of them calculated the whole volume of the resected tissues from the temporal lobe or the length of the hippocampal resection [28, 29]. Authors who performed MRI volumetry analysis often came to the conclusion that the amount of the resected tissues varies considerably [28, 30]. Detailed volumetry of the hippocampus and of the parahippocampal region was published by Noulhiane et al. [31] after ATL and AHE. Their volumetric results were similar to ours from the group of subjects treated surgically. In the literature we can find a lot of papers with controversial statements on the appropriate extent of surgical resections. Some authors stated that a larger extent of resection has influence on better seizure control [32, 33]. Others have stated that the extent of resection is not the most important factor for the clinical seizure outcome [26, 34, 35]. This situation was well analyzed and commented in the critical review by Schramm [36]. Our study supports the opinion that the complete removal of the AHC is not necessary for a good postoperative outcome. This is even more evident from the variable extent of the amygdalar resection/reduction, which does not correlate with the clinical outcome. Our results lead to the suggestion that it is not important to completely remove/destroy mesio-basal structures of the temporal lobe but that it would be enough to do partial resection/destruction of these structures and that partial destruction is sufficient for the interruption of the network between mesio-basal structures. Thus, it could be sufficient to interrupt connections in the network which builds up seizures [36]. However, we must notice that the residual structures after SAHE are

different from residual structures after microsurgical AHE. After SAHE they must be at least partially changed by gliosis and atrophy. Furthermore, we have no evidence of the amount of viable tissues of the AHC after SAHE. Also we do not know anything about the capability of the remaining partially changed hippocampus, amygdala and parahippocampal region for generating seizures during the next years.

Parrent and Blume [18] reintroduced SAHE in 1999. They performed 22 SAHE procedures in 19 patients. Differently to us, they used the lateral (temporal) access, several trajectories and produced the lesions by straight and curved electrodes with fixed tips [18]. Our technique is different; we use the occipital access, only 1 trajectory and produce lesions in the long axis of the AHC using an electrode with a flexible tip. The sizes of the lesions produced in our study were significantly larger. Hippocampal and amygdalar volume reduction was not calculated in the study of Parrent and Blume [18], so we cannot compare their volume reduction with our data. The clinical outcome 2 years after the procedure was clearly better in our study and was comparable with the open surgery approaches [36–38].

Another alternative procedure was recently published by Catenoix et al. [39]. They provided SEEG thermocoagulation in different types of epilepsies. SEEG thermocoagulation means thermocoagulation by electrodes implanted for SEEG diagnostic monitoring after the local-

ization of epileptic zones. The authors noted the best results in patients with dysplasia or heterotopia with seizure reduction over 50% in 67% of the treated patients. They suggested that SEEG-guided thermocoagulation should only be used as a palliative method for the drug-resistant epileptic patients for whom conventional resection surgery is risky or contraindicated. Thus, their technique is completely different from ours.

Every stereotactic approach has some risk of intracranial bleeding, but similarly to the other studies [18, 39], we did not detect any serious hemorrhages. All patients tolerated the procedure well. Complications after the procedure were mostly minor and reversible in all cases [19, 20].

Our study has several limitations. First, the group size was relatively small, because the study was conducted as a single-center study. Secondly, our study was not randomized. Finally, 2 years is a relatively short period for clinical follow-ups and we have not yet had sufficient data for neuropsychological outcomes. The ideal design for a further study would be a prospective randomized multi-center study.

Acknowledgment

J.V. was supported by the Czech Ministry of Education (research program MŠMT 0021620849).

References

- Spencer SS: When should temporal-lobe epilepsy be treated surgically? *Lancet Neurol* 2002;1:375–382.
- Wieser HG, Engel JJ, Williamson PD: Surgical remediable temporal lobe syndromes; in Engel J (ed): *Surgical Treatment of the Epilepsies*, ed 2. New York, Raven Press, 1993, pp 49–63.
- Engel J Jr: Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1996;261:141–150.
- Sadler RM: The syndrome of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: clinical features and differential diagnosis. *Adv Neurol* 2006;97:27–37.
- Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M: A randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001;345:311–318.
- Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG, Sperling MR, Bazil CW, Shinnar S, Langfitt JT, Walczak TS, Pacia SV, Ebrahimi N, Frobish D: Initial outcomes in the multicenter study of epilepsy surgery. *Neurology* 2003;61:1680–1685.
- Wieser HG, Ortega M, Friedman A, Yonekawa Y: Long-term seizure outcomes following amygdalohippocampectomy. *J Neurosurg* 2003;98:751–763.
- Spencer D, Inarni J: Temporal lobectomy; in Luders H (ed): *Epilepsy Surgery*. New York, Raven Press, 1991, pp 533–545.
- Niemeyer P: The transventricular amygdalohippocampectomy in temporal lobe epilepsy; in Baldwin M, Bailey P (eds): *Temporal Lobe Epilepsy*. Springfield, Thomas, 1958, pp 461–482.
- Yasargil MG, Teddy PJ, Roth P: Selective amygdalohippocampectomy: operative anatomy and surgical technique. *Adv Tech Stand Neurosurg* 1985;12:93–123.
- Yasargil MG, Wieser HG, Valavanis A, von Ammon K, Roth P: Surgery and results of selective amygdala-hippocampectomy in one hundred patients with nonlesional limbic epilepsy. *Neurosurg Clin North Am* 1993;4:243–261.
- Clusmann H, Schramm J, Kral T, Helmstaedter C, Ostertun B, Fimmers R, Haun D, Elger CE: Prognostic factors and outcome after different types of resection for temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 2002;97:1131–1141.
- Paglioli E, Palmieri A, Portuguez M, Azambuja N, da Costa JC, da Silva Filho HF, Martinez JV, Hoeffel JR: Seizure and memory outcome following temporal lobe surgery: selective compared with nonselective approaches for hippocampal sclerosis. *J Neurosurg* 2006;104:70–78.
- Lacruz ME, Alarcon G, Akanuma N, Lum FC, Kissani N, Koutroumanidis M, Adachi N, Binnie CD, Polkey CE, Morris RG: Neuropsychological effects associated with temporal lobectomy and amygdalohippocampectomy depending on Wada test failure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:600–607.
- Hamberger MJ, Drake EB: Cognitive functioning following epilepsy surgery. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006;6:319–326.

- 16 Helmstaedter C, Van Roost D, Clusmann H, Urbach H, Elger CE, Schramm J: Collateral brain damage, a potential source of cognitive impairment after selective surgery for control of mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:323–326.
- 17 Vladyka V: Surgical treatment of epilepsy and its application in temporal epilepsy. *Cesk Neurol Neurochir* 1978;41:95–106.
- 18 Parrent AG, Blume WT: Stereotactic amygdalohippocampotomy for the treatment of medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1999;40:1408–1416.
- 19 Kalina M, Liscak R, Vojtech Z, Adamkova E, Prochazka T, Marecková I, Vladyka V: Stereotactic amygdalohippocampotomy for temporal lobe epilepsy: promising results in 16 patients. *Epileptic Disord* 2007;9(suppl 1):68–77.
- 20 Malikova H, Vojtech V, Liscak R, Prochazka T, Vymazal J, Vladyka V, Keller J, Kalina M: Stereotactic radiofrequency amygdalohippocampotomy for the treatment of mesial temporal lobe epilepsy: correlation of MRI with clinical seizure outcome. *Epilepsy Res* 2009;83:235–242.
- 21 Cook MJ, Fish DR, Shorvon SD, Straughan K, Stevens JM: Hippocampal volumetric and morphometric studies in frontal and temporal lobe epilepsy. *Brain* 1992;115:1001–1015.
- 22 Watson C, Jack CR, Cendes F: Volumetric magnetic resonance imaging: clinical applications and contributions to the understanding of temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1997;42:1521–1531.
- 23 MacMaster FP, Kusumakar V: Hippocampal volume in early onset depression. *BMC Med* 2004;29:2.
- 24 Engel J Jr, Van Ness PC, Rasmussen TB: Outcome with respect to epileptic seizures; in Engel J Jr (ed): *Surgical Treatment of the Epilepsies*, ed 2. New York, Raven Press, 1993, pp 609–621.
- 25 Wyler AR, Hermann BP, Somes G: Extent of mesial temporal resection on outcome from anterior temporal lobectomy: a randomized prospective study. *Neurosurgery* 1995;37:982–990, discussion 990–991.
- 26 Jack CR Jr, Sharbrough FW, Marsh WR: Use of MR imaging for quantitative evaluation of resection for temporal lobe epilepsy. *Radiology* 1988;169:463–468.
- 27 Awad IA, Katz A, Hahn JF, Kong AK, Ahl J, Luders H: Extent of resection in temporal lobectomy for epilepsy. I. Interobserver analysis and correlation with seizure outcome. *Epilepsia* 1989;30:756–762.
- 28 Vajkoczy P, Krakow K, Stodieck S, Pohlmann-Eden B, Schmiedek P: Modified approach for the selective treatment of temporal lobe epilepsy: transsylvian-transcisternal mesial en bloc resection. *J Neurosurg* 1998;88:855–862.
- 29 McKhann GM 2nd, Schoenfeld-McNeill J, Born DE, Haglund MM, Ojemann GA: Intraoperative hippocampal electrocorticography to predict the extent of hippocampal resection in temporal lobe epilepsy surgery. *J Neurosurg* 2000;93:44–52.
- 30 Novak K, Czech T, Prayer D, Dietrich W, Serles W, Lehr S, Baumgartner C: 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* 2002;96:464–473.
- 31 Noulhiane M, Samson S, Clemenceau S, Dormont D, Baulac M, Hasboun D: A volumetric MRI study of the hippocampus and the parahippocampal region after unilateral medial temporal lobe resection. *J Neurosci Methods* 2006;156:293–304.
- 32 Bonilha L, Kobayashi E, Mattos JP, Honorato DC, Li LM, Cendes F: Value of extent of hippocampal resection in the surgical treatment of temporal lobe epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62:15–20.
- 33 Nayel MH, Awad IA, Luders H: Extent of mesial resection determines outcome after temporal lobectomy for intractable complex partial seizures. *Neurosurgery* 1991;29:55–60, discussion 60–61.
- 34 Renowden SA, Matkovic Z, Adams CB, Carpenter K, Oxybury S, Molyneux AJ, Anslow P, Oxybury J: Selective amygdalohippocampotomy for hippocampal sclerosis: postoperative MR appearance. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:1855–1861.
- 35 van Rijckevorsel K, Grandin C, de Tourtchaninoff M, Vaz G, Raftopoulos C: Selective amygdalo-hippocampotomy: seizure outcome in 26 consecutive cases compared to the amount of resection. *Epilepsia* 2005;46:253–260.
- 36 Schramm J: Temporal lobe epilepsy surgery and the quest for optimal extent of resection: a review. *Epilepsia* 2008;49:1296–1307.
- 37 Engel J Jr, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, Gumnit R, Zahn C, Westbrook E, Enos B: Practice parameter: 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 Surgeons. *Neurology* 2003;60:538–547.
- 38 Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S: Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 2005;128:1188–1198.
- 39 Catenoux H, Manguiere F, Guenet M, Ryvlin P, Bissery A, Sindou M, Isnard J: SEEG-guided thermocoagulations: a palliative treatment of nonoperable partial epilepsies. *Neurology* 2008;71:1719–1726.



Cognitive outcome after stereotactic amygdalohippocampectomy

Zdeněk Vojtěch^{a,e,*}, Lenka Krámská^b, Hana Malíková^c, Kateřina Seltenreichová^a, Tomáš Procházka^a, Miroslav Kalina^a, Roman Liščák^d

^a Department of Neurology, Na Homolce Hospital, Prague, Czech Republic

^b Department of Psychology, Na Homolce Hospital, Prague, Czech Republic

^c Department of Radiology, Na Homolce Hospital, Prague, Czech Republic

^d Department of Stereotactic and Radiation Neurosurgery, Na Homolce Hospital, Prague, Czech Republic

^e Department of Neurology, 3rd Medical Faculty, Charles University, Prague, Czech Republic

ARTICLE INFO

Article history:

Received 27 November 2011

Received in revised form 20 February 2012

Accepted 21 February 2012

Keywords:

Stereotactic neurosurgery

Temporal lobe epilepsy

Epilepsy surgery

Neuropsychology

Memory

Intelligence

ABSTRACT

Purpose: We sought to determine the neuropsychological outcome after stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy performed for intractable mesial temporal lobe epilepsy.

Methods: The article describes the cases of 31 patients who were evaluated using the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised and the Wechsler Memory Scale-Revised prior to, and one year after, surgery.

Key findings: Patients showed increases in their mean Full Scale, Verbal and Performance IQ scores of 4, 3 and 4 IQ points respectively ($p < .05$). 5 (17.2%), 4 (13.8%) and 4 (13.3%) patients improved in their Full-scale, Verbal and Performance IQ respectively. No significant changes were found in memory performance – with a mean increase of 1, 3 and 0 MQ points in Global, Verbal and Visual memory respectively ($p < .05$). Global memory improved in 3 (10.3%) patients, verbal memory in 1 (3.4%) and 1 patient (3.3%) showed deterioration in visual memory.

Significance: Our results provide evidence for unchanged memory in patients with MTLE after the procedure. No verbal memory deterioration was detected in any of our patients, while improvements were found in intellectual performance. The results suggest that stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy could be superior to open surgery in terms of its neurocognitive outcomes. A larger randomised trial of these approaches is justified.

© 2012 British Epilepsy Association. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Surgery has become a treatment option for some patients with intractable epilepsy. Mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) with mesial temporal sclerosis (MTS) is the most surgically amenable epilepsy diagnosis. The results of epilepsy surgery are clearly superior to prolonged medical therapy.^{1,2} However, patients who could benefit from the procedure might be deterred from undergoing surgical evaluation due to concerns regarding surgery-induced memory deficits.^{3,4}

The most frequently performed surgery for MTLE is anterior temporal lobectomy. During this procedure white matter tracts may be transected or functional tissue that is not necessarily epileptogenic may be removed. Sparing these structures may be

important in terms of memory preservation. Results of some studies suggest that selective ablation of mesial temporal lobe structures (amygdalohippocampectomy) is an alternative to anterior temporal lobectomy with respect to seizure control.⁵ Neuropsychological outcomes are reported to be somewhat better in more restricted procedures.^{6–8} However, the minimal extent of mesial temporal resection necessary to obviate adverse neuropsychological outcomes with an equal chance of postoperative seizure freedom remains unclear.⁹

Stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy (SAHE) is an alternative therapy for MTLE.¹⁰ It was reintroduced in a modern setup by the London-Ontario group.¹¹ Stereotactic thermo-lesion of amygdalo-hippocampal complex (AHC) using a modified technical approach has been used at our institution since 2004 and studies describing the favorable epileptological outcome of this procedure have been published.^{12,13}

We hypothesized that the less complete destruction of mesial temporal structures compared to microsurgical resection could preserve postoperative memory functions. The aim of this study is to summarize the neuropsychological results after SAHE.

Abbreviations: AHC, amygdalo-hippocampal complex; MTLE, mesial temporal lobe epilepsy; MTS, mesial temporal sclerosis; SAHE, stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy.

* Corresponding author at: Department of Neurology, Roentgenova 2, 150 30 Prague 5-Motol, Czech Republic. Tel.: +420 2 5727 2556; fax: +420 2 5727 3314.

E-mail address: zdenek.vojtech@homolka.cz (Z. Vojtěch).

2. Methods

2.1. Patient selection

We prospectively studied neuropsychological changes in 31 patients who underwent SAHE (25 left-sided) at the Department of Stereotactic and Radiation Surgery at our institution during the period from 2004 to 2009. Only those who had been neuropsychologically evaluated by one neuropsychologist (LK) and followed up at our center were included. We excluded 8 patients who had been diagnosed and followed up elsewhere and 3 otherwise eligible patients who had failed to complete a neuropsychological evaluation one year after surgery (one seizure-free patient committed suicide, one Class II patient died due to an accident and one seizure-free subject refused to participate). 3 patients who have not had a two-year follow-up and 6 patients who have both not had sufficient follow-up and were followed-up elsewhere were also excluded.

Demographic data and the results of the diagnostic evaluation are summarized in [supplementary material \(Table A1\)](#). These patients are a subset of 51 patients on whom SAHE has been performed in our institution to date. There were 15 men and 16 women with a mean age at the time of operation of 37.7 (SD 11.2, 18–65) years and an illness duration of 22.1 (SD 11.1, 6–37) years. The mean duration of formal education was 11.8 (SD 2.1, 7–17) years. Mean seizure frequency 6 months prior to the operation was 5 per month (SD 4.5, 1–20). 24 patients were right-handed, 3 left-handed and 4 were ambidexterous. The larger proportion of left-sided patients is certainly a referral bias as referring physicians tend to send patients at risk for postoperative memory decline to our center for a procedure which, in the event of failure, could be followed by standard surgery.

Preoperatively ([supplementary material, Table A2](#)), patients underwent a standard non-invasive evaluation protocol (magnetic resonance imaging – MRI, interictal and ictal scalp video-electroencephalography – video-EEG, ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography – PET, Wada test, visual field and complex neuropsychological assessment). In one patient, the MRI showed right-sided MTS but PET hypometabolism and the ictal EEG pattern were bilateral. This patient was evaluated using a combination of depth and subdural electrodes. In two patients, the MRI was normal but temporal hypometabolism and the ictal pattern colocalized to the same temporal lobe. In one patient, the ictal pattern was bilateral but the MRI showed MTS and the PET confirmed this. In two patients, PET was not performed. In one patient, a more widespread mesiotemporal dysplastic lesion on the same side as the mesial temporal sclerosis was evident. All patients were subsequently diagnosed with intractable MTL.

After completion of the preoperative evaluation, the patients were informed of their treatment options and SAHE was mentioned as one of these. If they chose SAHE, they signed an informed consent form. The methodology for this study was approved by our hospital's ethics committee.

2.2. Surgical technique

The surgical procedure used in this study has been described in detail in our previous paper.¹³ The Leksell stereotactic system was used to plan a single trajectory along the long axis of the hippocampus, avoiding the ependymal surface of the ventricles. A percutaneous drill-hole was performed under local anesthesia at the entry point in the occipital region. The target point was placed in the amygdala. Thermo-coagulation of the amygdalohippocampal complex (AHC) and part of the parahippocampal gyrus, depending on the individual anatomy of the patient, was carried out using a string electrode with a 10 mm bold active tip. A mean of

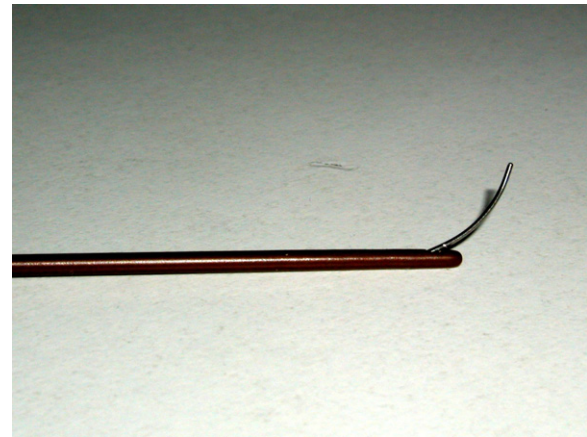


Fig. 1. Therapeutic electrode with a telescopic tip. During the procedure the active tip is exerted 8 mm from the guiding tube (external diameter 1.8 mm). After the coagulation is accomplished the tip is retracted, the guiding tube is rotated 45° and the tip is exerted again to make another lesion. After lesioning is complete in one position the probe is withdrawn by 55 mm and another series of thermolesions is performed.

26.4 lesions (17–38) were placed in each patient along the trajectory in AHC ([Fig. 1](#)). The local temperature was 75 °C or 88 °C, depending on the probe thickness.

We have reported the radiological results elsewhere.^{13–15} For the purpose of this article, it may be important to mention that only part of the confluent lesion seen on MRI scans obtained on the day following surgery ([Fig. 2a](#)), was converted into a pseudocyst one year after operation ([Fig. 2b](#)).

2.3. Neuropsychological evaluation

All patients underwent neuropsychological assessment preoperatively and 12 months after surgery. They were tested in two sessions over two consecutive days, each lasting 60–90 min. During the first day a psychological interview was performed and WAIS-R presented. Memory, verbal functions and quality of life were assessed using WMS-R, a Verbal Fluency Test (standardized Czech versions) and a Quality of Life Questionnaire (Qolie-89) respectively, on the second day (the Qolie-89 and the Verbal Fluency Test were not used in this study). The patients were informed of the test results at the end of the session.

2.4. Statistics

We compared Full-Scale (FS-IQ), Verbal (VIQ) and Performance IQ (PIQ), all subtests of the WAIS-R, Global, Verbal and Visual Memory Quotients (MQ), and all WMS-R subtests in the pre- and postoperative sessions.

Changes at group level were assessed using paired *t*-tests. We also tried to estimate the operation benefit at an individual level and employed the Reliable Change Index (RCI) classification.^{16,17}

Using this classification, patients were divided into groups according to whether they demonstrated a significant postoperative improvement when performing the task, deterioration or no change.

We used test-retest reliability coefficients for each test score from which the standard error (SE) of difference was derived. From this we calculated a 95% confidence interval (CI) for the change. Score changes which fell within the specific CI would represent changes that could occur by chance 95% of the time. Score changes outside the CI would represent a statistically reliable change that would occur <2.5% of the time in patients without surgical intervention. The RCI classification is based on the extent of the

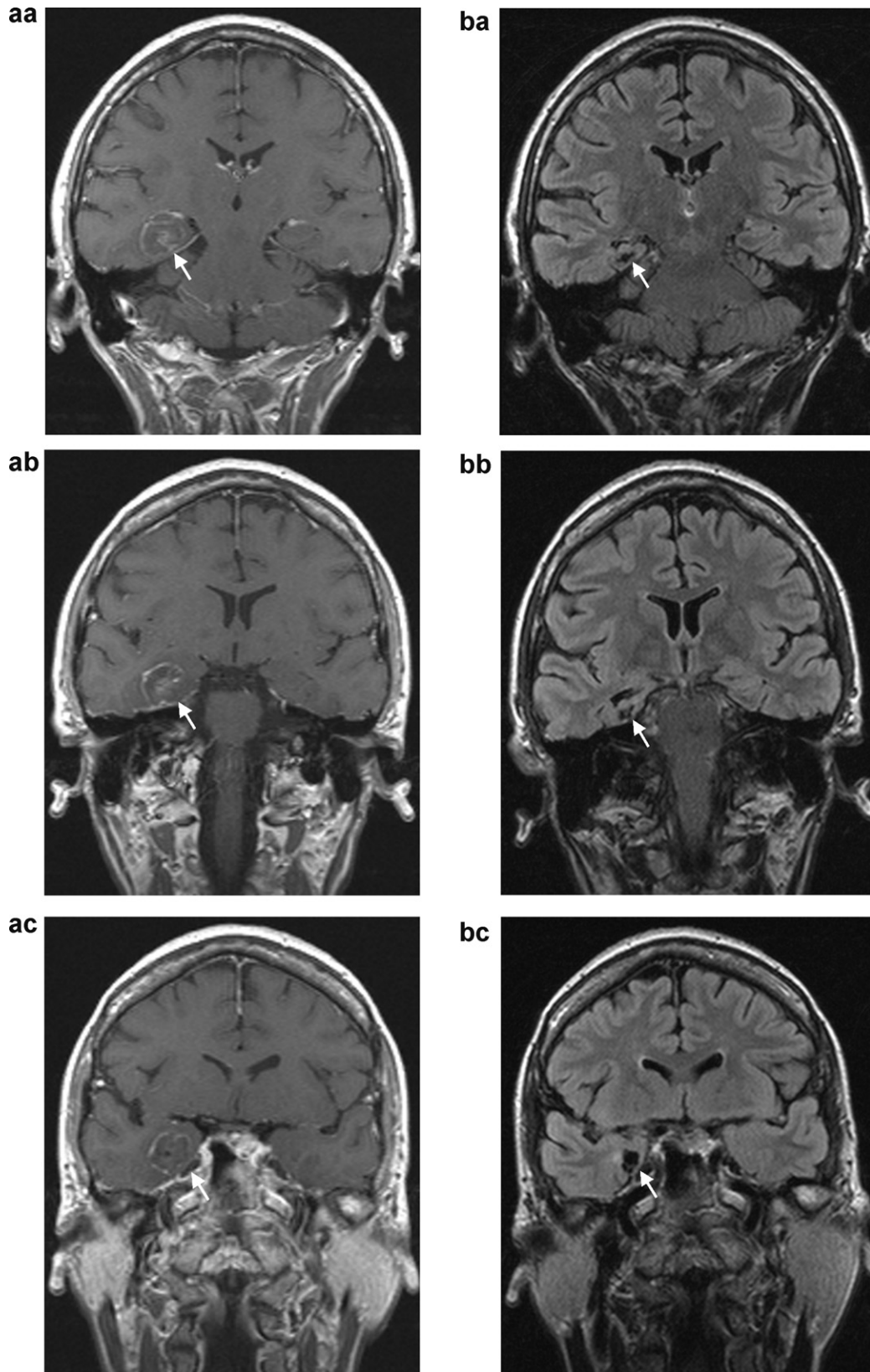


Fig. 2. Coronal sections, FLAIR weighted MR images on the second day after operation (a) and 1 year postoperatively (b). Coronal sections, FLAIR weighted MR images on the second day after operation (a) and 1 year postoperatively (b) (arrows). Post-contrast enhancement in the right hippocampus, amygdala and parahippocampal gyrus alongside a slight vasogenic oedema caused by breakdown of the blood–brain barrier could be seen shortly after operation (a). 1 year after operation a small pseudocyst formation, atrophy and collateral hyperintensity (presumably gliosis) are present in the target area (b).

individual change, while both the general variance of the data and instrument reliability are also considered.

3. Results

3.1. Surgical results

At last follow-up, 23 (74.2%) patients were Engel class I, 5 (16.1%) Class II, 1 (3.2%) Class III and 2 (6.5%) Class IV. Postoperatively, 16 patients reported headaches and 10 of these had signs of meningeal irritation (nuchal rigidity, Kernig's sign, Brudzinski's sign). These symptoms rapidly resolved after symptomatic treatment. We feel that proper postoperative care with preventive administration of antibiotics and painkillers and bed rest is important as patients who were transported to another hospital after the procedure experienced a slightly elevated rate of adverse events.¹³ Aseptic meningitis, a small asymptomatic subdural hematoma and a small asymptomatic intracerebral hematoma in the electrode trajectory were diagnosed, each in one patient. All these patients recovered without any permanent sequelae. In one patient, an electrode fragment was found in the hippocampus. Although he was asymptomatic, postoperative MRI control could not be performed. Due to the postoperative persistence of seizures (II A, II A and IV A) one repeated SAHE and 2 anteromesial temporal lobectomies were performed with a I A outcome for all.

3.2. WMS-R and WAIS-R scores

The following tables summarize our results. Tables 1 and 2 show test–retest means, SD and mean performance changes, test–retest reliabilities and significance levels for the whole group. Changes in memory outcome are presented in Table 1 (WMS) while intellectual outcome is illustrated in Table 2 (WAIS-R). Significant differences are outlined in bold print in Table 2. Table 3 shows intraindividual changes according to reliable change indices for both memory and intelligence. Thus, no significant memory changes could be demonstrated in Table 1 and significant improvement in Full-scale, Verbal and Performance IQ scores can be seen in Table 2.

3.3. Memory outcome

In the group as a whole there were no statistically reliable changes in Global, Verbal and Visual MQ ($p = 0.635$; 0.318 and 0.855 respectively) and all other memory subtests.

At an individual level (Table 3 and supplementary material Table A3), 3 (10%) patients showed significant improvement in global memory performance, 1 (4%) patient deteriorated and 25 (86%) did not change. 1 patient (3%) demonstrated reliable improvement and none showed deterioration in their verbal

memory performance, while 28 (97%) were unchanged. In visual memory performance, there was one patient with reliable deterioration, none improved and 29 (97%) of patients were unchanged. Reliable improvement in attention was shown in 4 (13%), deterioration in 1 (3%) and no change in 25 (84%) patients. A relatively high rate of reliable deterioration (4 patients, 17.5%), but also the highest rate of reliable improvement (4 patients, 17.5%), were observed in Delayed recall.

The patient who deteriorated in global memory (No. 8) was a right-handed, left-sided speech and memory dominant person, operated on her left. She did not have MTS and was not rendered seizure-free (Engel IIIB).

All those who improved in global memory were operated on the non-dominant side. 2 were right-handed left-side language dominant, operated on their right, 1 left-handed operated on the left side. According to the Wada test, memory results were inconclusive in the left-hander. Memory was localized in the right temporal lobe in one of the right-handers. This patient (No. 30) also improved in verbal memory. Interestingly, based on the Wada test, surgery may not have been recommended to him (because he failed the memory tests after a right-sided injection and the operation was planned, and finally performed, on the right side). In all those whose global memory improved (Nos. 6, 22, 30), MTS was diagnosed and their postoperative course was favorable (Engel IC, IA and IB, respectively).

The patient who showed significantly deterioration in visual memory (No. 17) was a right-handed person with left-sided speech and memory dominance who was operated on the left side. He had left-sided MTS and was Engel Class IB. Preoperative memory performance of both deteriorated patients was above average.

Delayed recall significantly deteriorated in one left-hander operated on the left side and 3 right-handers operated on the right. Among those who improved were 2 ambidexterous, 1 left-handed and 1 right-handed patient, all operated on the left side.

3.4. Intellectual outcome

There was a small, but statistically significant improvement in Verbal, Performance and Global intellectual performance ($p = 0.001$, 0.002 and 0.004 respectively) in our group of patients. Patients showed significant improvement in Subtests Information ($p = 0.028$), Vocabulary ($p = 0.018$) and Object Assembly ($p < 0.0001$).

At an individual level (Table 3 and supplementary material Table A4), 5 (17%) patients improved in Global intellectual performance, and 83% of patients remained unchanged. Verbal IQ improved in 4 (14%) patients and Performance IQ in 4 (13%) patients; no deterioration was found.

The pattern of patients with intellectual gain after surgery is not clear. 4 left- and 1 right-sided patients had improved FS-IQ (Nos. 7, 21, 22, 29, 30) and their seizure outcome was favorable (4 with IA

Table 1
The WMS-R scores – Global, Verbal and Visual Memory Quotients and all subtests.

WMS-R	Before surgery	1 year after surgery	Mean change	Test–retest reliability	Significance level p
Global MQ	92.7 (17.7)	93.8 (17.3)	–1.13	0.81	0.635
Verbal MQ	90.0 (19.1)	92.5 (17.9)	–2.50	0.77	0.318
Visual MQ	97.8 (15.4)	98.2 (11.9)	–0.39	0.70	0.855
Attention	81.13 (18.97)	81.10 (17.30)	0.03	0.90	0.990
Delayed recall	89.33 (14.10)	91.54 (25.04)	–0.46	0.77	0.648
Figural memory	6.65 (1.50)	6.74 (1.37)	–0.10	0.44	0.708
Logical Memory I	21.07 (9.32)	23.65 (8.16)	–2.58	0.74	0.067
Visual Paired Associates I	12.16 (4.20)	11.1 (3.96)	1.07	0.58	0.072
Verbal Paired Associates I	16.03 (6.27)	15.71 (5.92)	0.32	0.60	0.710
Visual Reproduction I	34.07 (4.65)	35.00 (3.97)	–0.94	0.59	0.107
Logical Memory II	16.46 (7.75)	21.33 (19.3)	–4.88	0.75	0.255
Visual Paired Associates II	5.17 (1.13)	8.83 (19.72)	–3.67	0.59	0.379

Table 2Test–retest means, SD, mean difference score, test–retest reliability and significance level of the *t*-test.

WAIS-R	Before surgery	1 year after surgery	Mean change	Test–retest reliability	Significance level <i>p</i>
Full-Scale IQ	89.8 (12.9)	94.5 (14.5)	–3.69	0.94	0.001
Verbal IQ	90.9 (12.7)	93.5 (14.7)	–2.62	0.96	0.002
Performance IQ	89.9 (13.8)	94.2 (14.4)	–4.33	0.90	0.004
Information	7.83 (3.12)	8.59 (3.76)	–0.76	0.86	0.028
Digit span	7.27 (3.36)	7.33 (3.14)	–0.07	0.83	0.883
Vocabulary	8.47 (2.66)	9.00 (2.98)	–0.53	0.91	0.018
Arithmetic	9.35 (3.19)	9.62 (3.41)	–0.28	0.80	0.433
Comprehension	9.04 (2.38)	9.35 (2.55)	–0.31	0.65	0.403
Similarities	8.53 (2.21)	9.10 (3.13)	–0.57	0.65	0.271
Picture completion	8.48 (2.68)	8.83 (2.69)	–0.36	0.74	0.329
Picture arrangement	8.36 (2.01)	8.46 (1.76)	–0.10	0.58	0.777
Block design	10.26 (3.78)	10.90 (3.26)	–0.65	0.91	0.053
Object assembly	7.50 (2.81)	8.87 (3.04)	–1.37	0.81	0.000
Digit symbol	8.48 (2.80)	9.16 (2.34)	–0.68	0.90	0.055

Significant differences ($p < 0.05$) are outlined in bold print.

and 1 with IB). VIQ improvement (Nos. 2, 22, 30, 31) was seen twice after left- and twice after right-sided procedures. Seizure outcome was good for 3 patients (IC, IA and IB, respectively) and poor (Engel Class IVB) for 1. PIQ improved in 3 left- and 1 right-sided operated patients and seizure outcome was consistently good (3 with IA and 1 with IB).

Gender, age of onset, presence of risk factors, seizure frequency and epilepsy duration did not differ in those with significant memory or intellectual changes and mean group values.

4. Discussion

Mesial temporal structures (hippocampus, perirhinal area, entorhinal area, parahippocampus) and the temporal neocortex are key areas supporting memory (beside extratemporal structures such as the thalamus, lateral frontal cortex and associative cortices).¹⁸ This system cooperates with the neocortex to establish and maintain long-term memory. The aim of surgery for MTLE is the removal of the mesiotemporal areas (amygdala, hippocampus, and parahippocampal gyrus). It follows that severe problems in memory may result. The consequences of surgical intervention on the cognitive functions of patients with MTLE remain controversial. ATL may result in material-specific memory impairment, typically verbal memory decline following left¹⁹ and visual memory decline after right²⁰ temporal lobe resection. Although most surgical epilepsy patients do not notice post-operative changes in their memory function,²¹ a small proportion of patients do experience negative effects in their everyday life.²² Verbal memory functions are particularly at risk after left-sided resections in patients with mild mesial temporal sclerosis and normal presurgical verbal memory.²³ However, some studies have shown that successful surgery can stop or reverse the cognitive decline

caused by intractable epilepsy. Results of other studies provide evidence for further decline of verbal memory functions up to 2 years after left-sided operations, which does not worsen thereafter.^{24,25} However, some studies found progressive memory impairment even later after the operation.^{3,26} Most studies (although not all) find improved verbal memory after left-sided selective amygdalohippocampectomy compared with anteromesial temporal resection.⁹

Several approaches have been developed to avoid unnecessary damage to the lateral temporal neocortex – namely transsylvian, subtemporal, and transcortical (trans-middle temporal gyrus) selective AHE. Some authors report no significant postoperative decline of verbal memory or even a slight improvement on the language-dominant side.^{27,28} Others advocate amygdalohippocampectomy in patients who fail the contralateral Wada test. Nevertheless, there is evidence that some neuropsychological consequences may be due to collateral damage even in these selective approaches.²⁹ Furthermore, some authors claim that even limited approaches can lead to memory impairments.³⁰

We developed SAHE to avoid any damage to the temporal lobe neocortex and white matter tracts. We have shown that it is safe and efficient with respect to seizure outcome in our previous work. The aim of the present study was to show the neuropsychological results of this procedure. Notably, it can be repeated or the patient can be referred to conventional surgery in case of failure.

Cognitive outcome after resective surgery can be affected by numerous variables, e.g. antiepileptic drugs administration, baseline test values, seizure outcome, etc. We did not change the antiepileptic drug regimen in any of our patients postoperatively. Volume reduction of mesial temporal structures varies widely and is regionally complex and we therefore chose to correlate volume reduction and neuropsychological outcome in a later work.

Our main finding is that at the group level our patients showed slight intellectual improvement and no memory change. We would like to stress that there were more improved than deteriorated patients in both the memory and intelligence domains. It is worth noting that we did not find any case of significant worsening of verbal memory.

The lack of postoperative memory improvement on the group level could be due to the destruction of nonpathological functional tissue³¹ as SAHE attacks the same structures as conventional epilepsy surgery methods. One cannot expect consistent functional improvement after the destruction of a structure responsible for this function. As group statistics are of limited value,³² and due to the small sample size, we should like to take the opportunity to discuss possible reasons for postoperative gains and losses in individual patients, where our results are also consistent with

Table 3

Intra-individual changes according to reliable change indices.

	Improvement N (%)	No change N (%)	Deterioration N (%)
WMS-R			
Global MQ	3 (10)	25 (86)	1 (4)
Verbal MQ	1 (3)	28 (97)	0 (0)
Visual MQ	0 (0)	29 (97)	1 (3)
Attention	4 (13)	25 (84)	1 (3)
Delayed recall	4 (17.5)	15 (65)	4 (17.5)
WAIS-R			
Full-Scale IQ	5 (17)	24 (83)	0 (0)
Verbal IQ	4 (14)	25 (86)	0 (0)
Performance IQ	4 (13)	26 (87)	0 (0)

Some patients did not complete all the subtests pre- or postoperatively.

previously published microsurgical amygdalohippocampectomy studies.

In the patient (No. 8) whose global memory deteriorated, there were several unfavorable prognostic factors. She was operated on her speech- and memory-dominant side, her preoperative memory was above average and she was non-lesional. In this situation invasive recording might have been considered prior to surgery.³³ However, a similar cumulative presence of negative prognostic factors was present in our other non-lesional right-sided patient (No. 12), who is Engel IB and without cognitive deficit. This illustrates the well-known fact that operating on the speech-dominant side is always risky and preoperative brain MRI is critical for the selection of these patients.³⁴ This case also shows that decline in memory function is associated with a poor surgical outcome.³⁵ In all patients who improved in global memory (1 of them also improved in verbal memory) after the operation, their preoperative memory function decreased in comparison to the norm on the operated side. They had been lesional, were operated on the non-dominant side and their postoperative course was favorable. This is in agreement with published data that operating on the language non-dominant hemisphere might improve memory functions.³⁶ Taken together, these findings are consistent with the “functional adequacy” model.³⁷

The cause of visual memory deterioration in one patient (No. 17) is unclear as she was operated on her left side and seizure outcome was favorable (IB). It seems that no predictive model can be 100% accurate.

The cause of postoperatively improved IQ is not clear. However, this is a consistent finding in most studies.³⁶ In some previous reports,^{24,32} the long-term positive course in the IQ variables was interpreted as being due to practice effects. This could be the case in our study, even though we used the reliable change indices method in the interpretation of our results which should eliminate these effects. Even using this instrument we cannot exclude the possibility that test–retest effect played some role. Interestingly, although most patients who improved intellectually after the procedure had favorable seizure outcomes, intellectual improvement occasionally also occurred in surgical failures.

Significant improvement was found in some subtests in WAIS-R (Information, Vocabulary and Object Assembly). We did not specifically evaluate remote memory (episodic and semantic), but these subtests do sample a range of remote memory. It is therefore possible that SAHE, by sparing temporal neocortical structures and their connections to other cortical regions, could improve some aspects of intellectual performance and remote memory functions.

Because most studies⁹ show a certain deterioration in verbal memory at group level, even after left-sided selective amygdalohippocampectomy, our conclusion is that SAHE may be a more suitable alternative to standard epileptosurgical procedures in terms of neurocognitive outcomes.

Our study has several limitations:

- (1) The number of treated patients is too small and the number of comparisons of various parameters extremely large (increasing the risk of false positive findings).
- (2) The length of postoperative observation is quite short. We cannot draw any conclusions with regard to the accelerated memory loss reported in some studies.
- (3) The neuropsychological battery is limited and mostly focused on anterograde memory. Therefore, no conclusion can be made regarding remote and long-term memory, for example, which could be of particular relevance to our topic.
- (4) Most of our patients were left-sided. This could be an advantage as most concerns regarding temporal lobe epilepsy surgery deal with dominant side surgery. But it certainly is a

bias reflecting physicians' worries about verbal memory expressed in patient/physician communication.

- (5) We do not have a control group of open surgery patients and untreated patients (to confirm the test–retest effects). Our cohort is also not entirely homogenous, although MTLE has been diagnosed in all patients.

Further randomized studies (ideally comparing SAHE with transylvian⁷ or subtemporal³⁸ selective amygdalohippocampectomy, where improvements in certain aspects of verbal memory have been found) and extended observational periods using a wider range of neuropsychological methods are needed.

Conflict of interest statement

None of the authors has any conflict of interest to disclose.

We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

We are indebted to Mrs. Carey Vosecká, MA, LLB for help with English editing.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.seizure.2012.02.008.

References

1. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M, Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001;**345**:311–8.
2. Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG, Sperling MR, Bazil CW, Shinnar S, et al. Initial outcomes in the multicenter study of epilepsy surgery. *Neurology* 2003;**61**:1680–5.
3. Rausch R, Kraemer S, Pietras CJ, Le M, Vickrey BG, Passaro EA. Early and late cognitive changes following temporal lobe surgery for epilepsy. *Neurology* 2003;**60**:951–9.
4. Alpherts WC, Vermeulen J, van Rijen PC, da Silva FH, van Veelen CW. Dutch Collaborative Epilepsy Surgery Program. Verbal memory decline after temporal epilepsy surgery? A 6-year multiple assessments follow-up study. *Neurology* 2006;**67**:626–31.
5. Wieser HG. Selective amygdalohippocampectomy: indications and follow-up. *Can J Neurol Sci* 1991;**18**(4 Suppl.):617–27.
6. Yaşargil MG, Wieser HG, Valavanis A, von Ammon K, Roth P. Surgery and results of selective amygdala-hippocampectomy in one hundred patients with non-lesional limbic epilepsy. *Neurosurg Clin N Am* 1993;**4**:243–61.
7. Morino M, Ichinose T, Uda T, Kondo K, Ohfuji S, Ohata K. Memory outcome following transylvian selective amygdalohippocampectomy in 62 patients with hippocampal sclerosis. *J Neurosurg* 2009;**110**:1164–9.
8. Little AS, Smith KA, Kirilin K, Baxter LC, Chung S, Maganti R, et al. Modifications to the subtemporal selective amygdalohippocampectomy using a minimal-access technique: seizure and neuropsychological outcomes. *J Neurosurg* 2009;**111**:1263–74.
9. Schramm J. Temporal lobe epilepsy surgery and the quest for optimal extent of resection: a review. *Epilepsia* 2008;**49**:1296–307.
10. Patil AA, Andrews R, Torkelson R. Stereotactic volumetric radiofrequency lesioning of intracranial structures for control of intractable seizures. *Stereotact Funct Neurosurg* 1995;**64**:123–33.
11. Parrent AG, Blume WT. Stereotactic amygdalohippocampectomy for the treatment of medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1999;**40**:1408–16.
12. Kalina M, Liscak R, Vojtech Z, Adamkova E, Prochazka T, Mareckova I, et al. Stereotactic amygdalohippocampectomy for temporal lobe epilepsy: promising results in 16 patients. *Epileptic Disord* 2007;**9**(Suppl. 1):S68–74.
13. Liscak R, Malikova H, Kalina M, Vojtech Z, Prochazka T, Marusic P, et al. Stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy in the treatment of mesial temporal lobe epilepsy. *Acta Neurochir (Wien)* 2010;**152**:1291–8.
14. Malikova H, Vojtech Z, Liscak R, Prochazka T, Vymazal J, Mareckova I, et al. Microsurgical and stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy for the treatment of mesial temporal lobe epilepsy: different volume reduction, similar clinical seizure control. *Stereotact Funct Neurosurg* 2010;**88**:42–50.
15. Malikova H, Vojtech Z, Liscak R, Prochazka T, Vymazal J, Vladyka V, et al. Stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy for the treatment of mesial temporal lobe epilepsy: correlation of MRI with clinical seizure outcome. *Epilepsy Res* 2009;**83**:235–42.

16. Jacobson NS, Truax P. Clinical significance: a statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research. *J Consult Clin Psychol* 1991;**59**:12–9.
17. Evans C, Margison F, Barkham M. The contribution of reliable and clinically significant change methods to evidence-based mental health. *Evidence Based Mental Health* 1998;**1**:70–2.
18. Frankland PW, Bontempi B. The organization of recent and remote memories. *Nat Rev Neurosci* 2005;**6**:119–30.
19. Tanriverdi T, Dudley RW, Hasan A, Al Jishi A, Al Hinai Q, Poulin N, et al. Memory outcome after temporal lobe epilepsy surgery: corticoamygdalohippocampectomy versus selective amygdalohippocampectomy. *J Neurosurg* 2010;**11**:1164–75.
20. Barkas LJ, Henderson JL, Hamilton DA, Redhead ES, Gray WP. Selective temporal resections and spatial memory impairment: cue dependent lateralization effects. *Behav Brain Res* 2010;**208**:535–44.
21. Williams J, Martin M, McGlone J. The patient's experience of memory change after elective temporal lobe resection. *Can J Neurol Sci* 2009;**36**(Suppl. 2):S46–50.
22. Hamberger MJ, Drake EB. Cognitive functioning following epilepsy surgery. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006;**6**:319–26.
23. Baxendale S, Thompson P, Harkness W, Duncan J. The role of the intracarotid amobarbital procedure in predicting verbal memory decline after temporal lobe resection. *Epilepsia* 2007;**48**:546–52.
24. Alpherts WC, Vermeulen J, Hendriks MP, Franken ML, van Rijen PC, Lopes da Silva FH, et al. Long-term effects of temporal lobectomy on intelligence. *Neurology* 2004;**62**:607–11.
25. Andersson-Roswall L, Engman E, Samuelsson H, Malmgren K. Cognitive outcome 10 years after temporal lobe epilepsy surgery: a prospective controlled study. *Neurology* 2010;**74**:1977–85.
26. Butler CR, Zeman AZ. Recent insights into the impairment of memory in epilepsy: transient epileptic amnesia, accelerated long-term forgetting and remote memory impairment. *Brain* 2008;**131**:2243–63.
27. Paglioli E, Palmmini A, Portuguese M, Paglioli E, Azambuja N, da Costa JC, et al. Seizure and memory outcome following temporal lobe surgery: selective compared with nonselective approaches for hippocampal sclerosis. *J Neurosurg* 2006;**104**:70–8.
28. Baxendale S, Thompson PJ, Duncan JS. Improvements in memory function following anterior temporal lobe resection for epilepsy. *Neurology* 2008;**71**:1319–25.
29. Helmstaedter C, Van Roost D, Clusmann H, Urbach H, Elger CE, Schramm J. Collateral brain damage, a potential source of cognitive impairment after selective surgery for control of mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;**75**:323–6.
30. Helmstaedter C, Reuber M, Elger CC. Interaction of cognitive aging and memory deficits related to epilepsy surgery. *Ann Neurol* 2002;**52**:89–94.
31. Helmstaedter C, Roeske S, Kaaden S, Elger CE, Schramm J. Hippocampal resection length and memory outcome in selective epilepsy surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;**82**:1375–81.
32. Engman E, Andersson-Roswall L, Samuelsson H, Malmgren K. Serial cognitive change patterns across time after temporal lobe resection for epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006;**8**:765–72.
33. Cukiert A, Sousa A, Machado E, Buratini JA, Vieira J, Ferreira V, et al. Results of surgery in patients with bilateral independent temporal lobe spiking (BITLS) with normal MRI or bilateral mesial temporal sclerosis (MTS) investigated with bilateral subdural grids. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;**58**:1009–13.
34. Cascino GD. Surgical treatment for epilepsy. *Epilepsy Res* 2004;**60**:179–86.
35. Baxendale S, Thompson PJ, Duncan JS. Neuropsychological function in patients who have had epilepsy surgery: a long-term follow-up. *Epilepsy Behav* 2012;**23**:24–9.
36. Sherman EM, Wiebe S, Fay-McClymont TB, Tellez-Zenteno J, Metcalfe A, Hernandez-Ronquillo L, et al. Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery: systematic review and pooled estimates. *Epilepsia* 2011;**52**:857–69.
37. Chelune GJ. Hippocampal adequacy versus functional reserve: predicting memory functions following temporal lobectomy. *Arch Clin Neuropsychol* 1995;**10**:413–32.
38. Takaya S, Mikuni N, Mitsueda T, Satow T, Taki J, Kinoshita M, et al. Improved cerebral function in mesial temporal lobe epilepsy after subtemporal amygdalohippocampectomy. *Brain* 2009;**132**:185–94.



ELSEVIER

journal homepage: www.elsevier.com/locate/epilepsyres



Stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy for the treatment of temporal lobe epilepsy: Do good neuropsychological and seizure outcomes correlate with hippocampal volume reduction?

Hana Malikova^{a,e,*}, Lenka Kramska^b, Roman Liscak^c, Zdenek Vojtech^b, Tomas Prochazka^b, Iva Mareckova^b, Jiri Lukavsky^d, Rastislav Druga^e

^a Department of Radiology, Na Homolce Hospital, Roentgenova 2, 150 00 Prague 5, Czech Republic

^b Department of Neurology, Na Homolce Hospital, Roentgenova 2, 150 00 Prague 5, Czech Republic

^c Department of Stereotactic and Radiation Neurosurgery, Na Homolce Hospital, Roentgenova 2, 150 00 Prague 5, Czech Republic

^d Institute of Psychology, Academy of Sciences of the Czech Republic, Politických veznu 936/7, 110 00 Prague 1, Czech Republic

^e Institute of Anatomy, 2nd Medical Faculty, Charles University in Prague, U nemocnice 3, 120 00 Prague 2, Czech Republic

Received 29 January 2012; received in revised form 28 March 2012; accepted 21 April 2012

KEYWORDS

Epilepsy;
Stereotactic surgery;
Neuropsychological
outcome;
Hippocampus

Summary Temporal lobe surgery bears the risk of a decline of neuropsychological functions. Stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy (SAHE) represents an alternative to mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) surgery. This study compared neuropsychological results with MRI volumetry of the residual hippocampus.

We included 35 patients with drug-resistant MTLE treated by SAHE. MRI volumetry and neuropsychological examinations were performed before and 1 year after SAHE. Each year after SAHE clinical seizure outcome was assessed.

One year after SAHE 77% of patients were assessed as Engel Class I, 14% of patients was classified as Engel II and in 9% of patients treatment failed. Two years after SAHE 76% of subjects were classified as Engel Class I, 15% of patients was assessed as Engel II and in 9% of patients treatment failed. Hippocampal volume reduction was $58 \pm 17\%$ on the left and $54 \pm 27\%$ on the right side. One year after SAHE, intelligence quotients of treated patients increased. Patients showed significant improvement in verbal memory ($p=0.039$) and the semantic long-term memory subtest (LTM) ($p=0.003$). Patients treated on the right side improved in verbal memory, delayed

* Corresponding author at: Department of Radiology, Na Homolce Hospital, Roentgenova 2, 150 00 Prague 5, Czech Republic.

Tel.: +420 257273200; fax: +420 257272604.

E-mail address: hana.malikova@homolka.cz (H. Malikova).

recall and LTM. No changes in memory were found in patients treated on the left side. There was a trend between the larger extent of the hippocampal reduction and improvement in visual memory in speech-side operated.

© 2012 Elsevier B.V. All rights reserved.

Introduction

Temporal lobe epilepsy (TLE) is the most common type of focal epilepsy in adults. The majority of epilepsy activity in TLE originates from mesial structures of the temporal lobe. A clinical picture of this type of epilepsy, mesial temporal epilepsy (MTLE), was defined by Wieser et al. (1993). A minority of seizure activity is generated in lateral temporal neocortex (NTLE). TLE is also very often drug resistant, with only approximately 25% of subjects diagnosed with MTLE responding to antiepileptic drugs. However, TLE is the most surgically amenable type of epilepsy and seizure control after surgery is clearly superior to medical therapy (Wiebe et al., 2001; Spencer et al., 2003). According to a meta-analysis performed by Tellez-Zenteno et al. (2005), the long-term seizure-free rate is approximately 66% after surgery.

For many years, standard anterior temporal lobectomy (ATL) was the most frequently used type of resection for the treatment TLE. This type of resection usually involves resection of the amygdala, hippocampus, temporal pole and the parahippocampal gyrus, with a resection line in the temporal neocortex extending 3–3.5 cm from the temporal tip (Spencer and Invernizzi, 1991). Niemeyer (1958) has introduced a selective transcortical amygdalohippocampectomy (SAH) for the treatment of MTLE. Yasargil et al. (1985) have proposed a transsylvian variant of SAH. Many studies have come to the conclusion that different surgical approaches in MTLE do not result in different seizure outcomes (Schramm, 2008).

The strategic role of the temporal lobe in human memory is well known and it is clear that epilepsy surgery of the temporal lobe results in cognitive impairment. The first case to document a clear connection between memory and the temporal lobes was published by Scoville and Milner (1957), who reported profound amnesia following bilateral lobectomy. After ATL, 25–50% of operated patients have been shown to suffer a significant decline in episodic memory functions on long term follow-up (Helmstaedter et al., 2003). There is evidence that cognitive outcome following selective approaches in MTLE is better than after ATL (Schramm, 2008; Alpherts et al., 2008; Helmstaedter et al., 2008; Morino et al., 2006; Paglioli et al., 2006). Memory outcome after temporal lobe surgery clearly varies with the extent of healthy, functional mesial tissues removed (Bonelli et al., 2010). Subsequent studies have demonstrated a decline in memory function after temporal surgery depending on laterality. Patients after left-sided lobectomy tend to be more impaired in memory tasks involving verbal recall (Baxendale, 1995). There is also evidence that patients without left hippocampal sclerosis achieve a significantly worse memory outcome than those with hippocampal sclerosis (Hermann et al., 1995).

The goal of surgery is not only seizure relief but to improve the patient's quality of life, and is the reason that less invasive surgical approaches have been researched for

years. Stereotactic surgical attempts started in the 1950s. Pioneers of these methods coped with impossibilities of visualization of the operated field and insufficient diagnostic workup (Talairach et al., 1974; Vladyka, 1978). These problems have been solved by the Leksell stereonavigation system, MRI, and other modern diagnostic possibilities (Spencer, 2002). In the past, there were studies describing the stereotactic therapy by Gamma knife, brachytherapy and finally radiofrequency (Talairach et al., 1974; Vladyka, 1978; Regis et al., 2004; Parrent and Blume, 1999). Stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy (SAHE) modified by Liscak et al. (2010) is a stereotactic, minimally invasive and safe alternative to classic microsurgery for the treatment of MTLE. This method results in only partial destruction of target mesial structures of the temporal lobe (Malikova et al., 2009, 2010, 2011). Despite this fact, the two-year clinical seizure outcome is comparable with open surgical approaches (Liscak et al., 2010; Malikova et al., 2011).

SAHE has been performed at our epilepsy center since 2004, and fifty-five MTLE patients were treated by this method between 2004 and 2010. In our previous studies we correlated MRI volumetry of the residual structures after SAHE with clinical seizure outcomes. We did not find any correlation. Our results promote conclusions of other authors that clinical seizure outcomes do not correlate with extent of the resection of mesial temporal structures. The present study evaluates neuropsychological outcomes after SAHE and correlates them with MRI volumetry of the residual hippocampal tissue.

Materials and methods

Patient selection

Between 2004 and 2010, fifty-five consecutive patients with MTLE were treated by SAHE at our Department of Stereotactic and Radiation Neurosurgery. Because we treated patients who were indicated also from other Centers, we included only patients with MTLE who were collected, indicated and followed-up in our Epilepsy Center. Forty-four patients were diagnosed, surgically treated and followed-up at our institution. Eleven patients were excluded due to incomplete data as they were sent from other institutions for SAHE treatment. Minimal requirements for inclusion in the study were as follows: (1) completed one year clinical follow-up including electrophysiological data, (2) complete preoperative and one year postoperative MRI, and (3) preoperative and one year postoperative neuropsychological examinations. Forty-one of our patients finished a one year clinical seizure follow-up and thirty-six patients underwent an MRI at one year. One patient died from injuries. We included 35 patients that finished the complete clinical, MRI and neuropsychological follow-up at one year. Preoperatively, patients were

evaluated according to standard protocol (MRI, FDG-PET, video-scalp EEG, Wada test using methohexital and neuropsychological assessment). Only 32 patients underwent the Wada test; 3 refused this procedure. According to the results of preoperative assessment, all patients suffered from chronic medically intractable MTLE. The SAHE technique was approved by the local Ethical Committee and all subjects provided signed, informed consent. Anti-epileptic medical therapy in all patients has not been changed at least 2 years after SAHE.

SAHE technique

Technical details of the stereotactic technique were described by [Liscak et al. \(2010\)](#).

Stereotactic procedures were done under local anesthesia and mild sedation. The Leksell stereotactic system was used. The coordinate frame was attached to the patient's head under local anesthesia. MRI with an indicator box using 1.5 T whole body MRI system with a three-dimensional volume acquisition sequence with an intravenous contrast agent administration to visualize cortical vessels, were performed. The entry point was placed in the occipital region and the single trajectory was planned on Surgi Plan (Elekta Instruments, Sweden). A percutaneous drill-hole was performed. The target point of the trajectory was placed in the amygdala with maximal efforts to avoid the ependymal surface of the ventricle. Thermo-coagulation of the amygdalohippocampal complex was planned according to the individual anatomy of the patient. SAHE was carried out by the string electrode with the flexible 10 mm bold active tip. Seventeen to 30 (median 24) lesions were done using Neuro N50 (Fischer-Leibinger, Germany) system along the 32–37 mm (median 35 mm) trajectory in AHC. Local temperature was 75°C or 88°C depending on the probe thickness. The same neurosurgeon performed all operations (RL).

MRI methods

MRI scanning was performed on a 1.5 T whole body MRI system. In addition to common sequences (TSE T2/PD WI axial, T2 WI turbo FLAIR axial and coronal, TSE T2 WI coronal and SE T1 WI sagittal plane; coronal planes were orientated perpendicular to the long axis of the hippocampus), a three dimensional (3D) volume acquisition sequence (FLASH 3D, TR 25 ms, TE 5 ms, flip angle 37°, slice 1.3 mm, matrix size 256 × 256) were obtained.

We performed MRI volumetry of the hippocampus from the preoperative MRI and from MRI obtained one year after the therapy. Hippocampal volumes were measured according to a well-defined protocol ([Cook et al., 1992](#); [Watson et al., 1997](#)). Right and left hippocampal volumes were measured separately from MRI scans obtained before the stereotactic treatment and one year after the treatment. Anatomical hippocampal boundaries were determined on the following criteria ([MacMaster and Kusumakar, 2004](#)). The appearance of the mammillary bodies was used as a landmark to demarcate roughly where the amygdala starts to appear as one moves to the anterior of the brain from the posterior. As slices move anteriorly, amygdala gray matter begins to extend superior to the hippocampus with good

resolution, the lateral ventricle can be seen between the hippocampus and amygdala. Sagittal views aided in this demarcation. The posterior border was demarcated by the clearest appearance of the fornix. The lateral border was defined by the temporal horn of the lateral ventricle and/or the white matter adjacent to the hippocampal gray matter. The inferior border was demarcated by the white matter of the parahippocampal gyrus. The volumes were calculated with software developed in house for a standard work console. The volumes of hippocampus in all patients were measured by the same investigator (HM), who was blinded to all clinical data. The cases were analyzed in random order.

Evaluation of clinical outcome with respect to seizures

The clinical seizure outcome was independently assessed by an experienced neurologist. The independent neurologist assessed the full clinical examination including EEG monitoring, laboratory tests, MRI and studied the patients' seizure diaries. The clinical seizure outcomes were assessed each year after the SAHE using the Engel's classification ([Engel et al., 1993](#)). Every included patient finished one year follow-up, thirty-three patients finished two years follow-up, twenty-six subjects three years follow-up.

Statistics

Statistical analyses were performed with the R statistical package ([R Development Core Team, 2011](#)). Studied variables had non-Gaussian, but symmetric distribution. Therefore, we used Wilcoxon paired test for analyzing the effect of surgery on the change of cognitive measures. Linear regression was used to measure the effect of hippocampal reduction on cognitive measures. Data are expressed as mean ± SD.

Results

Patient selection data

We included thirty-five patients with drug-resistant MTLE, eighteen males and seventeen females aged 37.9 ± 11.0 years (median age 36 years) with drug resistant MTLE. Twenty-seven patients were right-handed, three patients were left-handed and five were ambidextrous. Twenty-seven patients underwent a left-sided operation and eight patients a right-sided procedure. Twenty-one patients were operated on the speech side; all of them underwent a left-sided procedure. Three patients operated on the left side refused the WADA test for speech localization, two patients operated on the left side had speech localized bilaterally and one had speech on the right side. Twenty-two patients (five right-sided MTLE and seventeen left-sided MTLE) had complete concordant preoperative data from MRI, scalp-video EEG monitoring and FDG-PET. Six patients underwent invasive EEG monitoring and one patient SPECT. The mean time duration of illness was 22.1 ± 11.1 (range 6–37) years. The mean time duration of academic education was 11.7 ± 2.0 (range 7–17) years. The mean seizure frequency six months

Table 1a Clinical characterization of included left MTLE subjects and their clinical seizure outcomes.

Subject	Sex	Age	MRI bas	FDG-PET	EEG	SEEG	Speech	Engel 1 year	Engel 2 years
1.	M	40	BILAT	L	L	—	L	IA	IA
2.	M	57	L	BILAT	R	L	BILAT	IA	IA
3.	F	42	L	L	L	—	L	IB	IB
4.	F	27	L	L	L	—	L	IA	IA
5.	F	64	L	L	L	—	L	IA	IB
6.	M	38	NEG	L	L	—	L	IIB	IC
7.	M	29	L	L	L	—	L	IA	IA
8.	M	50	L	L	L	—	BILAT	IA	IA
9.	F	32	NEG	L	L	—	L	IB	IB
10.	F	26	L	L	BILAT	L	L	IA	IIA
11.	F	35	L	L	L	—	L	IA	IA
12.	F	18	L	L	L	—	L	IB	IB
13.	M	26	L	L	L	—	L	IB	IB
14.	M	28	L	L	L	—	L	IA	IIA
15.	F	45	L	L	L	—	L	IA	IA
16.	F	22	L	L	L	—	—	IB	IB
17.	M	47	L	L	L	—	—	IA	IA
18.	M	34	L	L	L	—	—	IA	IA
19.	F	26	L	L	BILAT	—	R	IV	REOP
20.	M	51	L	L	L	—	L	IA	IB
21.	M	55	L	L	L	—	L	IB	IA
22.	F	32	NEG	L	L	—	L	IA	IA
23.	M	42	L	—	L	—	L	IV	IV
24.	F	32	L	L	R	L	L	IA	IA
25.	M	45	L	L	L	—	L	IB	IB
26.	F	32	L	NEG	R	BILAT	L	III	III
27.	M	34	L	L	L	—	—	IA	—

R: right; L: left; MRI bas (before therapy): MRI signs of MTS; FDG-PET: temporal hypometabolism; video-scalp EEG and SEEG: ictus onset; Speech: speech localization; BILAT: bilateral; NEG: negative; and REOP: re-operation.

prior to the operation was 5 ± 4.5 per month (range 1–20). Diagnostic clinical data of included patients are summarized in Tables 1a and 1b.

Clinical outcome with respect to seizures

One year after SAHE, twenty-seven patients (77%) were classified as Engel Class I, five patients (14%) as Engel Class II. In three patients (9%) treatment failed, one of them was classified as Class III and two patients as Class IV.

Thirty-three patients finished the two years clinical follow-up. Twenty-five (76%) of them were classified as Engel Class I. Five (15%) patients were classified as Engel Class II. In three (9%) patients treatment failed. One of them was re-operated by ATL within the second year after SAHE.

Twenty-six patients finished 3 years clinical follow-up. Twenty patients (77%) were classified as Engel Class I. Three patients (12%) were classified as Class II and treatment failed for three patients (12%). One patient was re-operated by ATL. One patient committed suicide during the third year of clinical follow-up; this patient was evaluated as

Table 1b Clinical characterization of included right MTLE subjects and their clinical seizure outcomes.

Subject	Sex	Age	MRI bas	FDG-PET	EEG	SEEG	Speech	Engel 1 year	Engel 2 years
1.	M	30	R	R	R	—	L	IIB	IIB
2.	M	36	R	R	R	—	L	IIB	IC
3.	F	19	R	BILAT	BILAT	R	L	IIB	IIB
4.	M	48	R	R	R	—	L	IA	IA
5.	F	53	NEG	R	R	-	L	ID	ID
6.	F	33	R	R	R	—	L	IIB	IIB
7.	M	36	R	R	BILAT	R	L	IB	IA
8.	F	48	R	R	R	—	—	IA	—

R: right; L: left; MRI bas (before therapy): MRI signs of MTS; FDG-PET: temporal hypometabolism; video-scalp EEG and SEEG: ictus onset; Speech: speech localization; BILAT: bilateral; NEG: negative; and REOP: re-operation.

Please cite this article in press as: Malikova, H., et al., Stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy for the treatment of temporal lobe epilepsy: Do good neuropsychological and seizure outcomes correlate with hippocampal volume reduction? *Epilepsy Res.* (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2012.04.017>

Table 2 Clinical seizure outcomes.

Engel's classification	1 year 35pts	2 years 33pts	3 years 26pts
Class I			
IA	51% (18pts)	42% (14pts)	31% (8pts)
IB	23% (8pts)	24% (8pts)	23% (6pts)
IC	—	6% (2pts)	12% (3pts)
ID	3% (1pt)	3% (1pt)	12% (3pts)
Class II			
IIA		6% (2pts)	12% (3pts)
IIB	14% (5pts)	9% (3pts)	—
Class III			
	3% (1pt)	3% (1pt)	4% (1pt)
Class IV			
	6% (2pts)	6% (2pts)	8% (2pts)

Class IA in the previous two years. See Table 2 for more details.

Clinical seizure outcomes of patients with fully concordant preoperative data (seventeen left-sided and five right-sided) were as follows. One year after surgery all seventeen patients (100%) with left-sided operation were classified as Engel Class I. Two (40%) patients with right-sided operation reached Engel Class I, three (60%) right-sided patients were classified as Class II. Twenty patients with fully concordant preoperative data finished two years of clinical seizure follow-up; four right-sided operated and sixteen left-sided operated subjects. Fifteen (94%) left-sided operated patients were assessed as Class I. Two patients (50%) of right-sided operations were classified as Class I and two (50%) as Class II.

Clinical seizure outcomes in speech side operated patients were significantly better than in non-speech side operated patients. See Tables 3 and 1a and 1b for more details.

MRI and volumetry data

Preoperatively, we found clear signs of unilateral mesial temporal sclerosis (MTS) in thirty (86%) patients. In left-sided operations (twenty-seven procedures), twenty-three patients suffered from MTS as the sole pathology of the temporal lobe. In three patients MRI was negative; hippocampal volumes were comparable. In one patient we had suspicion for bilateral MTS; however scalp-video-EEG monitoring and FDG-PET indicated unilateral affection.

In left-sided operations ($n=27$), the preoperative volume of the left hippocampus was $1.81 \pm 0.63 \text{ cm}^3$ (median 1.77 cm^3); 1 year after operation the remaining hippocampus measured $0.75 \pm 0.42 \text{ cm}^3$ (median 0.57 cm^3). Therefore, the size of the treated left hippocampus decreased by $58 \pm 17\%$ (median 63%). In right-sided procedures ($n=8$), the preoperative volume of the right hippocampus was $1.99 \pm 0.52 \text{ cm}^3$ (median 1.92 cm^3); one year after the procedure the residual size of the hippocampus was $0.88 \pm 0.46 \text{ cm}^3$ (median 1.06 cm^3). Therefore, the size of the treated right hippocampus decreased by $54 \pm 27\%$ (median 63%).

When we merged both subgroups, one year after operation the mean hippocampal volume reduction was $56\% \pm 20\%$ (median 63%). The lowest volume reduction was only 5% and the greatest was 84%. Hippocampal volume reduction by 50% and more was seen in twenty-seven subjects (77%). Hippocampal volume reduction was less than 30% in only four patients (11%). Hippocampal volume reduction of more than 70% was found in nine subjects (26%).

Neuropsychological results

SAHE effect on memory and intellect

In the entire group (left-sided and right-sided operated patients), there were no statistically significant changes in visual memory quotients (MQ) ($p=0.115$), attention ($p=0.299$), delayed recall ($p=0.076$) and working memory (subtest Digit Span from WAIS-R, $p=0.309$). Patients showed significant improvement in verbal MQ ($p=0.039$) and in the semantic long-term memory subtest (LTM) (Information subtest from WAIS-R, $p=0.003$) and a trend of global MQ increase ($p=0.058$). Neuropsychological results of entire group of treated patients for memory (WMS-R) and intelligence (WAIS-R) are summarized in Tables 4 and 5.

We further analyzed the patients according to the side of operation separately. We found a significant increase in verbal MQ by 15.88 ± 11.85 ($p=0.016$), in delayed recall by 18.12 ± 14.81 ($p=0.008$) and in LTM by 2 ± 2.07 ($p=0.035$) in eight patients operated on the right side. Patients with left-sided surgery ($n=27$) showed improvement only in LTM (by 0.65 ± 1.44 , $p=0.035$). There was no significant deterioration or improvement in other measured domains with respect to the left or right-sided surgery.

Similarly, we analyzed how SAHE affected cognitive performance in the hemisphere where speech is localized. Similar changes were found in patients after surgery in the hemisphere not dominant for speech in comparison to patients operated on in speech-dominant hemisphere. In eight patients treated in the hemisphere not dominant for speech, we found a trend of global MQ increase (by 11.0 ± 11.35 , $p=0.057$), and a significant improvement in verbal MQ (by 14.62 ± 10.2 , $p=0.016$), delayed recall (by 20.0 ± 14.9 , $p=0.016$) and LTM (by 1.88 ± 2.1 , $p=0.034$).

Table 3 Clinical seizure outcomes in subgroups speech side operated and non-speech side operated patients.

Engel's classification	Speech-side operated		Non-speech side operated	
	1 year	2 years	1 year	2 years
Class I	85.7% (18pts)	81.0% (17pts)	37.5% (3pts)	50.0% (4pts)
Class II	4.8% (1pt)	9.5% (2pts)	50.0% (4pts)	37.5% (3pts)
Class III	4.8% (1pt)	4.8% (1pt)	0	0
Class IV	4.8% (1pt)	4.8% (1pt)	12.5% (1pt)	12.5% (1pt)

Table 4 Neuropsychological results: the WMS-R scores – memory quotients (MQ).

WMS-R	Before SAHE	1 year after SAHE	Change	Effect size (<i>d</i>)	<i>p</i> -Value
Global MQ	90.74 ± 19.58	95.4 ± 18.19	4.66 ± 13.3	0.25	0.058
Verbal MQ	88.94 ± 19.4	93.83 ± 18.74	4.89 ± 12.87	0.26	0.040
Visual MQ	96.11 ± 17.45	99.49 ± 13.25	3.37 ± 12.73	0.22	0.115
Attention	79.97 ± 19.45	82.43 ± 16.72	2.46 ± 11.05	0.14	0.300
Delayed recall	86.93 ± 17.66	95.41 ± 17.29	6.04 ± 15.24	0.49	0.076
Long-term memory (Information)	7.89 ± 2.98	8.88 ± 3.44	0.97 ± 1.68	0.31	0.003
Working memory (digit span)	7.31 ± 3.26	7.66 ± 3.0	0.34	0.11	0.309

The table shows test–retest means and SD, mean performance changes and effect sizes (Cohen's *d*) and significance level in the whole group of patients for memory outcome. Significant differences ($p < 0.05$) are outlined in bold print.

Table 5 Neuropsychological results: WAIS-R scores – intelligence quotients (IQ).

WAIS-R	Before SAHE	1 year after SAHE	Change	Effect size (<i>d</i>)	<i>p</i> -Value
Full-scale IQ	90.51 ± 13.25	95.12 ± 14.3	4.59 ± 4.93	0.34	<0.001
Verbal IQ	91.31 ± 12.23	94.85 ± 13.64	3.62 ± 4.15	0.28	<0.001
Performance IQ	90.74 ± 15.0	96.38 ± 15.61	5.53 ± 6.79	0.37	<0.001

The table shows test–retest means and SD, mean performance changes and effect sizes (Cohen's *d*) and significance level (*p*-value) in the whole group of patients for intelligence outcome. Significant differences ($p < 0.05$) are outlined in bold print.

On the contrary, in a subgroup of twenty-one patients operated on in speech-dominant hemisphere we did not find any significant changes in memory functions.

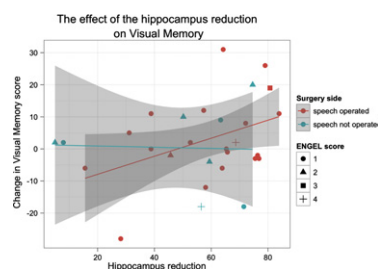
When we compared both subgroups (operated on in speech-dominant hemisphere and in the hemisphere not dominant for speech), we found significantly better results in global MQ ($p = 0.012$), verbal MQ ($p = 0.002$) and delayed recall ($p = 0.002$) in non-speech operated patients ($n = 8$) in comparison to speech side operated patients ($n = 21$).

There was a small, but statistically significant improvement in full-scale, verbal and performance intelligence quotients (for all measures $p < 0.001$) at the group level, and also in both language dominant and non-dominant side surgery groups ($p < 0.05$).

There was no relationship between clinical seizure outcomes and neuropsychological results.

Effect of the hippocampus reduction on cognitive performance

We tested the relationship between hippocampal volume reduction and changes in cognitive performance pre- and post-operatively, separately for patients with surgery on



Graph 1 The graphical depiction of the effect of hippocampal reduction on visual memory. There is a trend between larger extent of the hippocampal reduction and visual memory in the speech side operated patients.

the language-dominant hemisphere. We found a close relationship between hippocampal volume reduction and improvement in visual memory performance in patients with surgery localized in the language-dominant hemisphere [$t(19) = 2.024, p = 0.0572$]. Larger reductions were related to greater improvements in visual MQ. Graph 1 depicts more details. No other relationships between hippocampal volume

reduction and neuropsychological outcomes were significant.

We did not find any effect of the range of hippocampus reduction on intellect and memory performance postoperatively and also on performance change in entire group of patients.

Discussion

This study came to conclusion that the modified SAHE results not only in good seizure control, but also good neuropsychological outcomes in MTLE patients.

Despite partial destruction of the target hippocampus, clinical seizure outcomes for the first three years after SAHE were comparable with open neurosurgical approaches (Tellez-Zenteno et al., 2005). One year after SAHE, 77% of patients were classified Engel Class I, 2 years and 3 years after stereotactic surgery the same results were achieved by nearly 76% and 77% of patients, respectively. Clinical seizure outcomes in patients operated on in the speech dominant hemisphere were significantly better than in non-speech side operated subjects. Patients with fully concordant preoperative diagnostic data from MRI (unilateral detection of MTS), FDG-PET (unilateral temporal hypometabolism) and scalp video EEG monitoring (unilateral detection of seizure activity onset) achieved excellent clinical seizure outcomes. All patients operated on the left side were seizure free one year after therapy. Neuropsychological results 1 year after operation were very optimistic. Intelligence quotients of all treated patients one year after therapy were improved. One year after surgery in merged left and right-sided operated patients memory functions did not decline. We even found slight improvement in verbal memory and LTM. In the subgroup of right-sided operated (and language non-dominant operated) patients, we found slight improvement in verbal memory, delayed recall and LTM. In the subgroup of language-dominant operated subjects we did not find any statistically significant changes in memory functions. However, we would like to stress that speech side and non-speech side subgroups were not comparable in the number of patients; more patients were speech side operated or left side operated groups. When we correlated neuropsychological results and volume reduction of the target hippocampus, we found only a trend between improved visual memory and higher volume reduction of the hippocampus on the speech side. We did not find any other significant correlations.

Decline of verbal memory functions after left-sided surgery is well known (Lee et al., 2002). Therefore, our results are surprising as we did not find a statistically significant decline in memory functions after left-sided SAHE. Hermann et al. (1995) reported that patients with left MTLE without MTS preoperatively achieved significantly worse memory outcome than those with hippocampal sclerosis. In our study, only three patients with left MTLE were MRI negative. It may be one of the reasons for good neuropsychological outcome. Comparable good memory outcomes without alteration of verbal memory were reported after stereotactic surgery by Gamma-knife (Quigg et al., 2011). Both SAHE and radiosurgical treatment using Leksell Gamma knife entirely spare temporal neocortical structures and their connections to other cortical regions. It could improve

some aspects of memory functions. However, our right-sided patients achieved better neuropsychological results. One explanation may be the small extent of the hippocampal tissue destruction. Some authors observed that right-sided resections lead to decline of nonverbal memory (Barr et al., 1997), but like others (Walton et al., 1999) we did not confirm these findings. However, we found significant improvement of verbal memory after right-sided SAHE. This finding is consistent with the study by Morino et al. (2006). Our finding of a trend between improvement of visual memory and higher volume reduction of the target hippocampus on the speech side is in agreement with meta-analytic review by Lee et al. (2002); in this study a trend for the contralateral improvement of nonverbal memory after left-sided surgery was found. Several explanations for these findings may be put forward: better function of non-resected structures after elimination of seizure activity (Novelly et al., 1984), normalization of hypometabolism (Rausch et al., 1994), improvement of neuronal functional plasticity after surgery (Helmstaedter and Elger, 1998) and reserve or capacity of the contralateral hippocampus that supports memory functions after surgery (Chelune et al., 1991).

The cause of improvement of intellectual abilities in treated patients is not clear. However, our data are consistent with results published by Morino et al. (2006) that found improvement of intelligence quotients in patients after AHE and ATL. First, we explain these results by good clinical seizure postoperative outcomes and therefore overall improvement of patient state. Second, practice effects may contribute to better intellectual abilities after operation as referred some previous studies (Alpherts et al., 2004; Engman et al., 2006).

SAHE modified by Liscak et al. (2010) uses occipital access to reach target structures of the mesial temporal lobe. Except for the hippocampus, this method also reaches the amygdala and the parahippocampal gyrus (Malikova et al., 2009, 2011). Some previous studies have concluded that selective microsurgical operations are less selective than expected due to collateral damage and authors have speculated that collateral damage could affect memory functions (Helmstaedter et al., 2008). In SAHE, there is minimal collateral damage which affects only mesial structures (Fig. 1) as has been described in previous studies (Malikova et al., 2010). The lateral temporal neocortex is completely spared and also must be spared its connection to other cortical regions. As described in previous studies, destructions of target structures after SAHE are not large; the mean volume reduction of other target structures (the amygdala, entorhinal and perirhinal cortices) were about 50% (Malikova et al., 2009, 2011). According to occipital access of SAHE and anatomical position of the hippocampus, SAHE especially targets the head and body of the hippocampus and dorsal parts were not affected by this method (Fig. 2). There are several interesting functional MRI (fMRI) studies which have performed investigation of memory by fMRI in temporal lobe epilepsy and the ability of the method to predict memory decline after ATL. Bonelli et al. (2010) came to the conclusion that while ipsilateral anterior hippocampal activation was associated with greater verbal and visual memory decline following left and right ATL, respectively, relatively greater activation in the posterior part of the

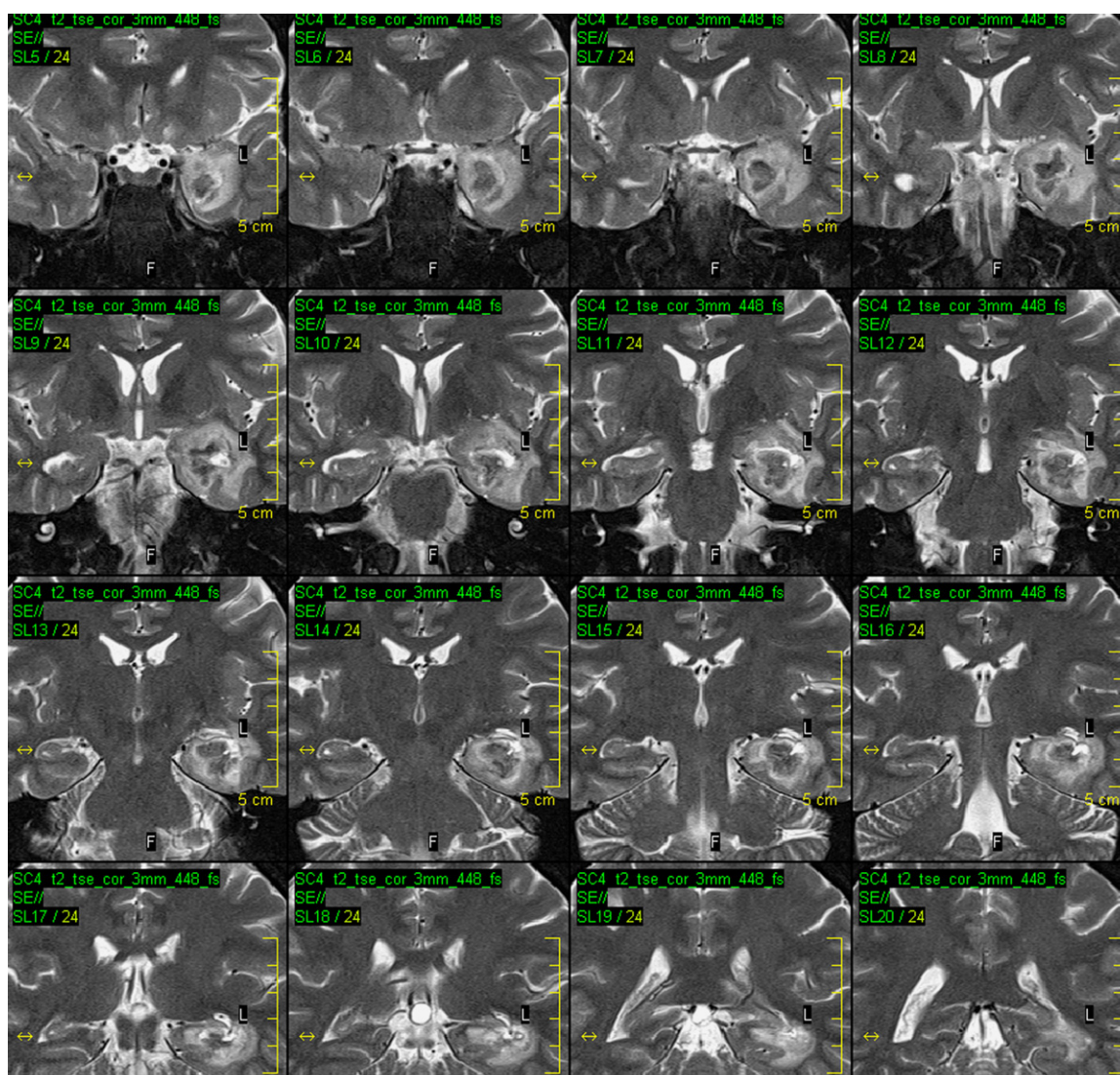


Figure 1 Acute MRI changes of the fresh termocoagulation lesion after SAHE in the temporal lobe (TSE T2 coronal view).

ipsilateral hippocampus (which is likely to be spared during ATL) was correlated with better verbal or visual memory outcome. To explain memory deficits following ATL, two different models of hippocampal function have been put forward (Chelune et al., 1991). The hippocampal reserve theory suggests that it is the reserve or capacity of the contralateral hippocampus that supports memory function after surgery and therefore determines the decline in memory function. On the other hand, the functional adequacy model suggests that it is the capacity of the ipsilateral hippocampus, which is to be resected, that determines whether changes in memory functions will be observed. This means that left temporal lobectomy patients with higher preoperative verbal memory are at greater risk for postoperative memory decline. However, there are fMRI studies which suggest other structures involved in the memory process as the parahippocampal gyrus and especially dysfunctional response in epilepsy patients with left MTS (Dupont et al., 2000). We did not perform fMRI, however, we are sure that

SAHE did not touch lateral temporal neocortex and spared dorsal part of the hippocampus. This may explain the relatively good memory outcomes. The reduction of target hippocampus is small, especially in comparison with open surgical approaches (Malikova et al., 2010; Schramm, 2008). In a recent study, Helmstaedter et al. (2011) compared neuropsychological and seizure outcomes in two groups of SAH resection; a long (35 mm) and a short (25 mm) resection of the hippocampus. They found the same clinical seizure outcomes in both types of resections, but better neuropsychological outcome in the short resection group. The destruction of the hippocampus after SAHE is even smaller than the short resection in the mentioned study. However, we do not know anything about functional abilities of residual tissues that they are affected by gliosis and probably postoperative shrinkage of the remnant hippocampus. Recent studies have shown dynamics in memory outcome as dependent on shrinkage of the hippocampal remnant after surgery (Baxendale et al., 2000; Mueller et al., 2009).

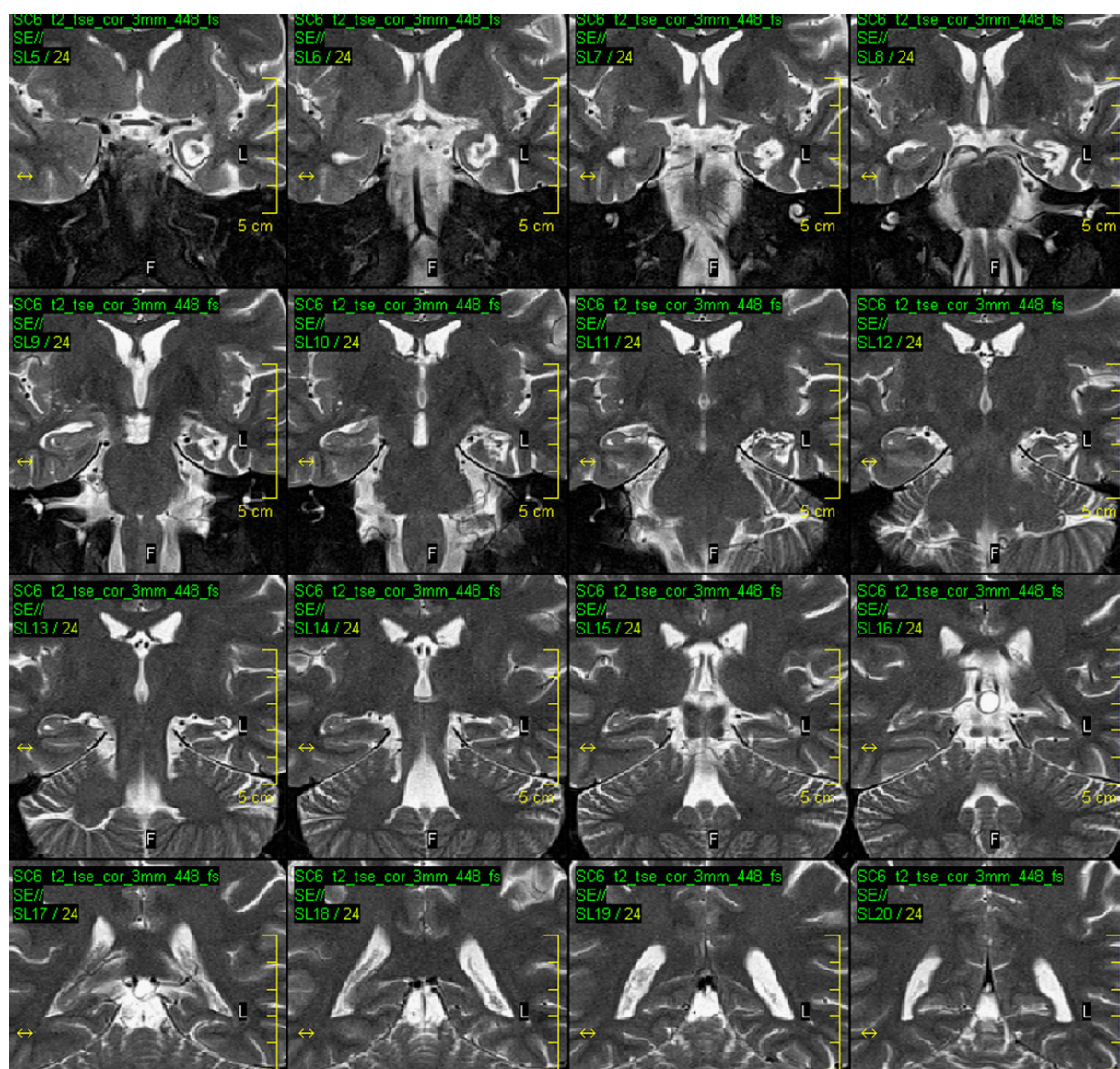


Figure 2 Chronic MRI changes after SAHE with the pseudocyst surrounded by gliosis and atrophy in the temporal lobe (TSE T2 coronal view).

In concordance with previous studies (Helmstaedter et al., 2011) we conclude that only partial destruction of hippocampal tissue does not necessarily lead to poor clinical seizure outcome but may preserve memory functions. The most important aspect for good seizure outcomes is the appropriate selection of patients for the appropriate type of the surgery. Fully concordant preoperative clinical seizure data from MRI, FDG-PET and scalp video EEG monitoring are the most important predictive factor for excellent postoperative seizure outcome. Clusmann et al. (2002) also came to similar conclusions in a paper coped with prognostic factors and outcome after different types of resection for temporal lobe epilepsy. Finally, we would like to remind the statement of Penfield and Paine, "It is not enough whether a radical surgery procedure has stopped attacks or not. We must know its effect upon the patient's ability to work, to hold a job, to study; the effect on physical and mental function, the effect on behavior and on

happiness of the patient and friends'" (Penfield and Paine, 1955).

References

- Alpherts, W.C., Vermeulen, J., Hendriks, M.P., Franken, M.L., van Rijen, P.C., da Silva, F.H., van Veelen, C.W., 2004. Long-term effects of temporal lobectomy on intelligence. *Neurology* 62, 607–611.
- Alpherts, W.C., Vermeulen, J., van Rijen, P.C., da Silva, F.H., van Veelen, C.W., 2008. Standard versus tailored left temporal lobe resections: differences in cognitive outcome? *Neuropsychologie* 46, 455–460.
- Barr, W.B., Chelune, G.J., Hermann, B.P., Loring, D.W., Perrine, K., Strauss, E., Trenerry, M.R., Westerveld, M., 1997. The use of figural reproduction tests as measures of nonverbal memory in epilepsy surgery candidates. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 3, 435–443.

- Baxendale, S.A., 1995. The hippocampus: functional and structural correlations. *Seizure* 4, 105–117.
- Baxendale, S.A., Thompson, P.J., Kitchen, N.D., 2000. Postoperative hippocampal remnant shrinkage and memory decline: a dynamic process. *Neurology* 55, 243–249.
- Bonelli, S.B., Powell, R.H.W., Yogarajah, M., Samson, R.S., Symms, M.R., Thompson, P.J., Koepp, M.J., Duncan, J.S., 2010. Imaging memory in temporal lobe epilepsy: predicting the effects of temporal lobe resection. *Brain* 133, 1186–1199.
- Chelune, G.J., Naugle, R.I., Lüders, H., Awad, I.A., 1991. Prediction of cognitive change as a function of preoperative ability status among temporal lobectomy patients seen at 6-month follow-up. *Neurology* 41, 399–404.
- Clusmann, H., Schramm, J., Kral, T., Helmstaedter, C., Ostertun, B., Fimmers, R., Haun, D., Elger, C.E., 2002. Prognostic factors and outcome after different types of resection for temporal lobe epilepsy. *J. Neurosurg.* 97, 1131–1141.
- Cook, M.J., Fish, D.R., Shorvon, S.D., Straughan, K., Stevens, J.M., 1992. Hippocampal volumetric and morphometric studies in frontal and temporal lobe epilepsy. *Brain* 115, 1001–1015.
- Dupont, S., Van de Moortele, P.F., Samson, S., Hasboun, D., Poline, J.B., Adam, C., Lehericy, S., Le Bihan, D., Samson, Y., Baulac, M., 2000. Episodic memory in left temporal lobe epilepsy: a functional MRI study. *Brain* 123, 1722–1732.
- Engel Jr., J., Van Ness, P.C., Rasmussen, T.B., et al., 1993. Outcome with respect to seizures. In: Engel Jr., J. (Ed.), *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 2nd ed. Raven Press, New York, pp. 609–621.
- Engman, E., Andersson-Roswall, L., Samuelsson, H., Malmgren, K., 2006. Serial cognitive change patterns across time after temporal lobe resection for epilepsy. *Epilepsy Behav.* 8, 765–772.
- Helmstaedter, C., Elger, C.E., 1998. Functional plasticity after left anterior temporal lobectomy: reconstitution and compensation of verbal memory functions. *Epilepsia* 39, 399–406.
- Helmstaedter, C., Kurthen, M., Lux, S., Reuber, M., Elger, C.E., 2003. Chronic epilepsy and cognition: a longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Ann. Neurol.* 54, 425–432.
- Helmstaedter, C., Richter, S., Roske, S., Oltmanns, F., Schramm, J., Lehmann, T.N., 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.
- Helmstaedter, C., Roeske, S., Kaaden, S., Elger, C.E., Schramm, J., 2011. Hippocampal resection length and memory outcome in selective epilepsy surgery. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 82, 1375–1381.
- Hermann, B.P., Seidenberg, M., Dohan Jr., F.C., Wyler, A.R., Haltiner, A., Bobholz, J., Perrine, A., 1995. Reports by patients and their families of memory change after left anterior temporal lobectomy: relationship to degree of hippocampal sclerosis. *Neurosurgery* 36, 39–44.
- Lee, T.M., Yip, J.T., Jones-Gotman, M., 2002. Memory deficits after resection from left or right anterior temporal lobe in humans: a meta-analytic review. *Epilepsia* 43, 283–291.
- 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.* 152, 1291–1298.
- MacMaster, F.P., Kusumakar, V., 2004. Hippocampal volume in early onset depression. *BMC Med.* 2, 2.
- 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 MRI with clinical seizure outcome. *Epilepsy Res.* 83, 235–242.
- 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.
- Malikova, H., Vojtech, Z., Liscak, R., Prochazka, T., Vymazal, J., Vladyka, V., Druga, R., 2011. Stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy: does reduction of entorhinal and perirhinal cortices influence good clinical seizure outcome? *Epilepsia* 52, 932–940.
- Morino, M., Uda, T., Naito, K., Yoshimura, M., Ishibashi, K., Goto, T., Ohata, K., Hara, M., 2006. Comparison of neuropsychological outcomes after selective amygdalohippocampectomy versus anterior temporal lobectomy. *Epilepsy Behav.* 9, 95–100.
- Mueller, C.A., Kaaden, S., Scorzin, J., Urbach, H., Fimmers, R., Helmstaedter, C., Zentner, J., Lehmann, T.N., Schramm, J., 2009. Shrinkage of the hippocampal remnant after surgery for temporal lobe epilepsy: impact on seizure and neuropsychological outcomes. *Epilepsy Behav.* 14, 379–386.
- 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.
- Novelly, R.A., Augustine, E.A., Mattson, R.H., Glaser, G.H., Williamson, P.D., Spencer, D.D., Spencer, S.S., 1984. Selective memory improvement and impairment in temporal lobectomy for epilepsy. *Ann. Neurol.* 15, 64–67.
- Paglioli, E., Palmieri, A., Portuguese, M., Azambuja, N., da Costa, J.C., da Silva Filho, H.F., Martinez, J.V., Hoeffel, J.R., 2006. Seizure and memory outcome following temporal lobe surgery: selective compared with nonselective approaches for hippocampal sclerosis. *J. Neurosurg.* 104, 70–78.
- Parrent, A.G., Blume, W.T., 1999. Stereotactic amygdalohippocampectomy for the treatment of medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 40, 1408–1416.
- Penfield, W., Paine, K., 1955. Results of surgical therapy for focal epileptic seizures. *Can. Med. Assoc. J.* 73, 515–531.
- Quigg, M., Broshek, D.K., Barbaro, N.M., Ward, M.M., Laxer, K.D., Yan, G., Lamborn, K., 2011. Radiosurgery epilepsy study group. Neuropsychological outcomes after gamma knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy: a prospective multicenter study. *Epilepsia* 52, 909–916.
- Rausch, R., Henry, T.R., Ary, C.M., Engel Jr., J., Mazziotta, J., 1994. Asymmetric interictal glucose hypometabolism and cognitive performance in epileptic patients. *Arch. Neurol.* 51, 139–144.
- R Development Core Team, 2011. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna. Retrieved from: <http://www.rproject.org>.
- Regis, J., Rey, M., Bartolomei, F., Vladyka, V., Liscak, R., Schrottner, O., Pend, G., 2004. Gamma knife surgery in mesial temporal lobe epilepsy: a prospective multicenter study. *Epilepsia* 40, 504–515.
- Schramm, J., 2008. Temporal lobe epilepsy surgery and the quest for optimal extent of resection: a review. *Epilepsia* 49, 1296–1307.
- Scoville, W.B., Milner, M., 1957. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 20, 11–21.
- Spencer, S.S., 2002. When should temporal-lobe epilepsy be treated surgically? *Lancet Neurol.* 1, 375–382.
- Spencer, S.S., Berg, A.T., Vickrey, B.G., Sperling, M.R., Bazil, C.W., Shinnar, S., Langfitt, J.T., Walczak, T.S., Pacia, S.V., Ebrahimi, N., Frohish, D., 2003. Initial outcomes in the multicenter study of epilepsy surgery. *Neurology* 61, 1680–1685.
- Spencer, D., Insigni, J., 1991. Temporal lobectomy. In: Lüders, H. (Ed.), *Epilepsy Surgery*. Raven Press, New York, pp. 533–545.
- Talairach, J., Bancaud, J., Szikla, G., Bonis, A., Geier, S., Vedrenne, C., 1974. New approach to the neurosurgery of epilepsy. Stereotactic methodology and therapeutic results. 1. Introduction and history. *Neurochirurgie* 20 (Suppl. 1), 1–240.

- 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.
- Vladyka, V., 1978. Surgical treatment of epilepsy and its application in temporal epilepsy. *Cesk. Neurol. Neurochir.* 41, 95–106.
- Walton, N.H., Goodsman, C., McCarter, R., Sandeman, D.R., Bird, J.M., 1999. An analysis of neuropsychological change scores following selective temporal resection of the non-dominant temporal lobe. *Seizure* 8, 241–245.
- 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.
- 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., Engel, J.J., Williamson, P.D., 1993. Surgical remediable temporal lobe syndromes. In: Engel, J. (Ed.), *Surgical Treatment of the Epilepsies.*, 2nd ed. Raven Press, New York, pp. 49–63.
- Yasargil, M.G., Teddy, P.J., Roth, P., 1985. Selective amygdalohippocampectomy. Operative anatomy and surgical technique. *Adv. Tech. Stand. Neurosurg.* 12, 93–123.

Literatura:

1. Abosch A, Bernasconi N, Boling W, et al. Factors predictive of suboptimal seizure control following selective amygdalohippocampectomy. *J Neurosurg* 2002;97:1142-51.
2. Abou-Khalil BW. Will There Be a Niche for Gamma Knife Surgery in Mesial Temporal Lobe Epilepsy? *Epilepsy Curr* 2004;4:229-30.
3. Acsadi G, Jiao SS, Jani A et al. Direct gene transfer and expression into rat heart in vivo. *New Biol* 1991;3:71-81.
4. Ades HW, Fry WJ. Production of reversible changes in the central nervous system by ultrasound. *Science* 1958;127:83-4.
5. Alexander E, Lindquist C. Special indications: radiosurgery for functional neurosurgery and epilepsy, in Alexander E III, Loeffler J, Lunsford LD (eds): *Stereotactic Radiosurgery*. New York: McGraw-Hill, 1993:221-5.
6. Alpherts WC, Vermeulen J, Hendriks MP et al. Long-term effects of temporal lobectomy on intelligence. *Neurology* 2004;62:607-11.
7. Alpherts WC, Vermeulen J, Van Rijen PC et al. Verbal memory decline after temporal epilepsy surgery? A 6- year multiple assessments follow-up study. *Neurology* 2006;67:626-31.
8. Alsaadi TM, Laxer KD, Barbaro NM et al. Vagus nerve stimulation for the treatment of bilateral independent temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 954-6.
9. Alvarez-Dolado M, Calcagnotto ME, Karkar KM et al. Cortical inhibition modified by embryonic neural precursors grafted into the postnatal brain. *J Neurosci* 2006;26:7380-9.
10. Amaral D, Lavenex P. Hippocampal neuroanatomy. In: Andersen P, Morris R, Amaral D, Bliss T, O'Keefe J, eds. *The Hippocampus Book*. Oxford, UK: Oxford University Press,1991. Chapter 3:548-74.
11. Andrade DM, Zumsteg D, Hamani C, Hodaie M, Sarkissian S, Lozano AM, Wennberg RA. Longterm follow-up of patients with thalamic deep brain stimulation for epilepsy. *Neurology* 2006;66:1571-3.
12. Anhoury S, Brown RJ, Krishnamoorthy ES et al. Psychiatric outcome after temporal lobectomy: a predictive study. *Epilepsia* 2000;41:1608-15.
13. Anzai Y, Lufkin R, DeSalles A et al. Preliminary experience with MR-guided thermal ablation of brain tumors. *Am J Neuroradiol* 1995;16:39-52.
14. Asztely F, Ekstedt G, Rydenhag B et al. Long term followup of the first 70 operated adults in the Goteborg Epilepsy Surgery Series with respect to seizures, psychosocial outcome and use of antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:605-9.
15. Aull-Watschinger S, Patariaia E, Czech T et al. Outcome predictors for surgical treatment of temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2008;49:1308-16.
16. Awad IA, Katz A, Hahn JF et al. Extent of resection in temporal lobectomy for epilepsy. I. Interobserver analysis and correlation with seizure outcome. *Epilepsia* 1989;30:756-62.
17. Awad IA, Nayel MH, Lüders H. Second operation after the failure of previous resection for epilepsy. *Neurosurgery* 1991;28:510-8.
18. Bagić A, Theodore WH, Boudreau EA et al. Towards a non-invasive interictal application of hypothermia for treating seizures: a feasibility and pilot study. *Acta Neurol Scand* 2008;118:240-4.
19. Bailey P, Gibbs FA. The surgical treatment of psychomotor epilepsy. *JAMA* 1951;145:365-70.
20. Bakken HE, Kawasaki H, Oya H et al. A device for cooling localized regions of human cerebral cortex. *J Neurosurg* 2003;99:604-8.
21. Baraban SC, Hollopeter G, Erickson JC et al. Knock-out mice reveal a critical antiepileptic role for neuropeptide Y. *J Neurosci* 1997; 17: 8927-36.
22. Baraban SC, Southwell DG, Estrada RC, et al. Reduction of seizures by transplantation of cortical GABAergic interneuron precursors into Kv1.1 mutant mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:15472-7.
23. Barbaro NM, Quigg M, Broshek DK et al. A multicenter, prospective pilot study of gamma knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy: seizure response, adverse events, and verbal memory. *Ann Neurol* 2009;65:167-75.
24. Barcia Salorio JL, Roldan P, Hernandez G et al. Radiosurgical treatment of epilepsy. *Appl Neurophysiol* 1985;48, 400-3.
25. Bartolomei F, Hayashi M, Tamura M et al. Long-term efficacy of gamma knife radiosurgery in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2008;70:1658-63.
26. Barton JJ, Hefter R, Chang B et al. The field defects of anterior temporal lobectomy: a quantitative reassessment of Meyer's loop. *Brain* 2005;128:2123-33.

27. Baust JG, Gage AA. The molecular basis of cryosurgery. *BJU International* 2005;95:1187-91.
28. Baxendale SA. Neuropsychologic outcomes after epilepsy surgery in adults. In: Schachter SC, Holmes GL, Trenite DG, editors. *Behavioral aspects of epilepsy: principles & practice*. New York: Demos; 2008:311-7.
29. Baxendale S, Thompson P. Defining meaningful postoperative change in epilepsy surgery patients: measuring the unmeasurable? *Epilepsy Behav* 2005;6:207-11.
30. Baxendale S, Thompson PJ, Duncan JS. Improvements in memory function following anterior temporal lobe resection for epilepsy. *Neurology* 2008;71: 1319-25.
31. Baxendale S, Thompson PJ, Duncan JS. The role of the Wada test in the surgical treatment of temporal lobe epilepsy: an international survey. *Epilepsia* 2008;49:715-720; discussion 720.
32. Baxendale S, Thompson P, Harkness WF et al. Predicting memory decline following epilepsy surgery: a multivariate approach. *Epilepsia* 2006;47:1887-94.
33. Baxendale S, Thompson P, Harkness W et al. The role of the intracarotid amobarbital procedure in predicting verbal memory decline after temporal lobe resection. *Epilepsia* 2007;48:546-52.
34. Baxendale SA, Thompson PJ, Kitchen ND. Postoperative hippocampal remnant shrinkage and memory decline: a dynamic process. *Neurology* 2000;55:243-9.
35. Bazil CW, McKhann G. Gamma Knife in Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy Curr* 2001;1:33.
36. Beck H. Plasticity of antiepileptic drug targets. *Epilepsia* 2007;48:14-8.
37. Behrens E, Schramm J, Zentner J et al. Surgical and neurological complications in a series of 708 epilepsy surgery procedures. *Neurosurgery* 1997;41:1-10.
38. Bell BD, Davies KG, Hermann BP, et al. Confrontation naming after anterior temporal lobectomy is related to age of acquisition of the object names. *Neuropsychologia* 2000;38:83-92.
39. Bell BD, Giovagnoli AR. Recent innovative studies of memory in temporal lobe epilepsy. *Neuropsychol Rev* 2007;17:455-76.
40. Bell B, Hermann B, Seidenberg M, et al. Ipsilateral reorganization of language in early-onset left temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2002;3:158-64.
41. Bell ML, Rao S, So EL et al. Epilepsy surgery outcomes in temporal lobe epilepsy with a normal MRI. *Epilepsia* 2009;50:2053-60.
42. Bengzon J, Kokaia Z, Lindvall O. Specific functions of grafted locus coeruleus neurons in the kindling model of epilepsy. *Exp Neurol* 1993;122:143-54.
43. Ben-Menachem E. Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Lancet Neurol* 2002;1:477-482.
44. Berenbaum SA, Baxter L, Seidenberg M et al. Role of the hippocampus in sex differences in verbal memory: memory outcome following left anterior temporal lobectomy. *Neuropsychology* 1997;11:585-91.
45. Bertram EH. Temporal lobe epilepsy: where do the seizures really begin? *Epilepsy Behav* 2009;14 Suppl 1:32-7.
46. Bettag M, Ulrich F, Schober R et al. Stereotactic laser therapy in cerebral gliomas. *Acta Neurochir Suppl* 1991;52:81-3.
47. Binder DK, Schramm J. Resective surgical techniques: mesial temporal lobe epilepsy. In: Lüders HO, ed. *Textbook of epilepsy surgery*. Informa:London;2008:1083-92.
48. Bjørnaes H, Stabell KE, Røste GK et al. Changes in verbal and nonverbal memory following anterior temporal lobe surgery for refractory seizures: effects of sex and laterality. *Epilepsy Behav* 2005;6:71-84.
49. Bjorklund A, Lindvall O. Cell replacement therapies for central nervous system disorders. *Nat Neurosci* 2000;3:537-44.
50. Blume WT, Parrent AG, Kaibara M. Stereotactic amygdalohippocampotomy and mesial temporal spikes. *Epilepsia* 1997;38:930-6.
51. Blumer D, Davies K, Alexander A et al. Major psychiatric disorders subsequent to treating epilepsy by vagus nerve stimulation. *Epilepsy Behav* 2001; 2: 466-72.
52. Blumer D, Montouris G, Hermann BP. Psychiatric morbidity in seizure patients on a neurodiagnostic monitoring unit. *Journal of Neuropsychiatry* 1995;7:445-56.
53. Blumer D, Wakhlu S, Davies K et al. Psychiatric outcome of temporal lobectomy for epilepsy: incidence and treatment of psychiatric complications. *Epilepsia* 1998;39:478-86.
54. Boëx C, Seeck M, Vulliémoz S et al. Chronic deep brain stimulation in mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2011;20:485-90.
55. Boison D, Huber A, Padrun V et al. Seizure suppression by adenosinereleasing cells is independent of seizure frequency. *Epilepsia* 2002;43:788-96.
56. Bonelli SB, Powell RHW, Yogarajah M et al. 2010. Imaging memory in temporal lobe epilepsy: predicting the effects of temporal lobe resection. *Brain* 133, 1186-99.

57. Boon P, Vonck K, De Herdt V, et al. Deep brain stimulation in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2007;48:1551–60.
58. Bouchard G. Basic targets and the different epilepsies. *Acta Neurochir (Wien)* 1976;(23 Suppl):193-9.
59. Bouchard G. Long term results of stereotaxic fornixotomy and fornicoamygdalotomy in patients with temporal lobe epilepsy showing behavioral disturbances. In: Umbach W, ed. *Special topics in stereotaxis*. Stuttgart:Hippocrates, 1971:53-63.
60. Bouvier G, Saint-Hilaire JM, Maltais R et al. Stereotactic lesions in primary epilepsy of the limbic system. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1980;30:151-9.
61. Burakgazi AZ, Burakgazi-Dalkilic E, Caputy AJ et al. The correlation between vagus nerve stimulation efficacy and partial onset epilepsies. *J Clin Neurophysiol* 2011;28:380-3.
62. Buzsaki G, Bayardo F, Miles R et al. The grafted hippocampus: an epileptic focus. *Exp Neurol* 1989;105:10-22.
63. Bystritsky A, Korb AS, Douglas PK et al. A review of low-intensity focused ultrasound pulsation. *Brain Stimul* 2011;4:125-36.
64. Cahan WG. Cryosurgery of malignant and benign tumors, *Fed Proc* 1965;24:S241-8.
65. Callender JS, Fenton GW. Psychosis de novo following temporal lobectomy. *Seizure* 1997;6:409-11.
66. Carne RP, O'Brien TJ, Kilpatrick CJ et al. MRI-negative PET positive temporal lobe epilepsy: a distinct surgically remediable syndrome. *Brain* 2004;127:2276–85.
67. Cao H, Zhang GR, Wang X et al. Enhanced nigrostriatal neuron-specific, long-term expression by using neural-specific promoters in combination with targeted gene transfer by modified helper virus-free HSV-1 vector particles. *BMC Neurosci* 2008;9:37.
68. Carpentier A, McNichols RJ, Stafford RJ et al. Real-time magnetic resonance-guided laser thermal therapy for focal metastatic brain tumors. *Neurosurgery* 2008;63(Suppl 1): S21-8; discussion S28-9.
69. Carpentier A, Pugh KR, Westerveld M et al. Functional MRI of language processing: dependence on input modality and temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:1241-54.
70. Carpentino JE, Hartman NW, Gabel LB et al. Region-specific differentiation of embryonic stem cell-derived neural progenitor transplants into the adult mouse hippocampus following seizures. *J Neurosci Res* 2008;86:512-24.
71. Castillo CG, Mendoza S, Freed WJ et al. Intranigral transplants of immortalized GABAergic cells decrease the expression of kainic acid-induced seizures in the rat. *Behav Brain Res* 2006;171:109-15.
72. Catenoix H, Mauguier F, Guenot M et al. SEEG-guided thermocoagulations: a palliative treatment of nonoperable partial epilepsies. *Neurology* 2008;71:1719-26.
73. Cavazzana-Calvo M, Thrasher A, Mavilio F. The future of gene therapy. *Nature* 2004;427: 779–81.
74. Cigánek L, Sramka M, Nádvorník P et al. Effects of stereotactic operations in the treatment of epilepsies--neurological aspects. *Acta Neurochir (Wien)* 1976;(23 Suppl):201-4.
75. Clusmann H, Kral T, Fackeldey E et al. Lesional mesial temporal lobe epilepsy and limited resections: Prognostic factors and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1589-96.
76. Clusmann H, Schramm J, Kral T, Helmstaedter C, Ostertun B, Fimmers R, et al: Prognostic factors and outcome after different types of resection for temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 2002;97:1131-41.
77. Cmelak AJ, Abou-Khalil B, Konrad PE et al. -dose stereotactic radiosurgery is inadequate for medically intractable mesial temporal lobe epilepsy: a case report. *Seizure* 2001;10:442-6.
78. Cohen-Gadol AA, Stoffman MR, Spencer DD. Emerging surgical and radiotherapeutic techniques for treating epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2003;16:213-9.
79. Cohen-Gadol AA, Wilhelmi BG, Collignon F et al. Long-term outcome of epilepsy surgery among 399 patients with nonlesional seizure foci including mesial temporal lobe sclerosis. *J Neurosurg* 2006;104:513-24.
80. Compston A. From the archives. 'Visual field changes following anterior temporal lobectomy: their significance in relation to "Meyer's loop" of the optic radiation' and 'The architecture of the optic radiation in the temporal lobe of man'. *Brain* 2005;128:1959-61.
81. Cook MJ., Fish DR., Shorvon SD. et al.,. Hippocampal volumetric and morphometric studies in frontal and temporal lobe epilepsy. *Brain* 1992;115,1001-15.
82. Corry JJ, Dhar R, Murphy T et al. Hypothermia for refractory status epilepticus. *Neurocrit Care* 2008;9:189-97.
83. Costa-Ferro ZS, Souza BS, Leal MM et al. Transplantation of bone marrow mononuclear cells decreases seizure incidence, mitigates neuronal loss and modulates pro-inflammatory cytokine production in epileptic rats. *Neurobiol Dis* 2011 Dec 11. [Epub ahead of print]
84. Crandall PH. Standard en bloc anterior temporal lobectomy. In: Spencer SS, Spencer DD, eds. *Surgery for Epilepsy*. Boston MA:Blackwell Scientific Publications; 1991:118-29.
85. Davies KG, Bell BD, Bush AJ et al. Naming decline after left anterior temporal lobectomy correlates with pathological status of resected hippocampus. *Epilepsia* 1998;39:407-19.

86. Davies KG, Bell BD, Bush AJ et al. Prediction of verbal memory loss in individuals after anterior temporal lobectomy. *Epilepsia* 1998;39:820-8.
87. Dbalý V. *Epileptochirurgie dospělých*. Praha:Grada,2003:
88. de Almeida AN, Teixeira MJ, Feindel WH. From lateral to mesial: the quest for a surgical cure for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2008;49:98-107.
89. DeGiorgio CM, Shewmon A, Murray D et al. Pilot study of trigeminal nerve stimulation (TNS) for epilepsy: a proof-of-concept trial. *Epilepsia* 2006;47:1213-5.
90. DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A, et al. Prospective longterm study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia* 2000;41:1195–1200.
91. de Lanerolle NC, Kim JH, Robbins RJ et al. Spencer DD. Hippocampal interneuron loss and plasticity in human temporal lobe epilepsy. *Brain Res* 1989;495:387-95.
92. Devinsky O, Perrine K, Hirsch J, et al. Relation of cortical language distribution and cognitive function in surgical epilepsy patients. *Epilepsia* 2000;41:400-4.
93. Dick EA, Joarder R, de Jode M et al. MR-guided laser thermal ablation of primary and secondary liver tumours. *Clin Radiol* 2003;58:112-20.
94. Dick EA, Joarder R, De Jode MG et al. Magnetic resonance imaging-guided laser thermal ablation of renal tumours. *BJU Int* 2002;90:814-22.
95. Dietl T, Urbach H, Helmstaedter C et al. Persistent severe amnesia due to seizure recurrence after unilateral temporal lobectomy. *Epilepsy Behav* 2004;5:394-400.
96. Dudek SM, Bear MF. Bidirectional long-term modification of synaptic effectiveness in the adult and immature hippocampus. *J Neurosci* 1993;13:2910-8.
97. Duchowny M, Jayakar P, Harvey AS, et al. Language cortex representation: effects of developmental versus acquired pathology. *Ann Neurol* 1996;40:31-8.
98. Dulay MF, York MK, Soety EM, et al. Memory, emotional and vocational impairments before and after anterior temporal lobectomy for complex partial seizures. *Epilepsia* 2006;47:1922–30.
99. Dupont S, Croize AC, Semah F et al. Is amygdalohippocampectomy really selective in medial temporal lobe epilepsy? A study using positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose. *Epilepsia* 2001;42:731-40.
100. Dupont S, Van de Moortele PF et al. Episodic memory in left temporal lobe epilepsy: a functional MRI study. *Brain* 2000;123:1722-32.
101. During MJ, Symes CW, Lawlor PA et al. An oral vaccine against NMDAR1 with efficacy in experimental stroke and epilepsy. *Science* 2000; 287:1453-60.
102. Ebert U, Loscher W. Strong olfactory stimulation reduces seizure susceptibility in amygdala-kindled rats. *Neurosci Lett* 2000; 287:199–202.
103. Eder HG, Feichtinger M, Pieper T et al. Gamma knife radiosurgery for callosotomy in children with drug-resistant epilepsy. *Childs Nerv Syst* 2006;22:1012-1017.
104. Edge AS. Current applications of cellular xenografts. *Transplant Proc* 2000;32:1169-71.
105. Egan RA, Shults WT, So N et al. Visual field deficits in conventional anterior temporal lobectomy versus amygdalohippocampectomy. *Neurology* 2000;55: 1818-22.
106. Eilers H, Bickler PE. Hypothermia and isoflurane similarly inhibit glutamate release evoked by chemical anoxia in rat cortical brain slices. *Anesthesiology* 1996;85:600-7.
107. Ellis TL, Stevens A. Deep brain stimulation for medically refractory epilepsy. *Neurosurg Focus* 2008;25:E11.
108. Elsharkawy AE, Alabbasi AH, Pannek H, Oppel F, Schulz R, Hoppe M, et al: Long-term outcome after temporal lobe epilepsy surgery in 434 consecutive adult patients. Clinical article. *J Neurosurg* 2009;110:1135-46. Elsharkawy AE, Pannek H, Woermann FG et al. Apical temporal lobe resection; "tailored" hippocampus-sparing resection based on presurgical evaluation data. *Acta Neurochir (Wien)* 2011;153:231-8.
109. Engel J. Jr. Outcome with respect do epileptic seizures. In: Engel J Jr., ed. *Surgical treatment of the epilepsies*. Raven Press:New York,1987:553-71.
110. Engel J Jr, Wiebe S, French J et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. *Epilepsia* 2003;44:741-51.
111. Englot DJ, Han SJ, Berger MS et al. Extent of surgical resection predicts seizure freedom in low-grade temporal lobe brain tumors. *Neurosurgery* 2012;70:921-8; discussion 928.
112. Engman E, Andersson-Roswall L, Samuelsson H et al. Serial cognitive change patterns across time after temporal lobe resection for epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006;8:765–72.
113. Engman E, Andersson-Roswall L, Svensson E, Malmgren K. Nonparametric evaluation of memory changes at group and individual level following temporal lobe resection for pharmaco-resistant partial epilepsy. *J Clin Exp Neuropsychol* 2004;26:943-54.

114. Engman E, Malmgren K. A longitudinal study of psychological features in patients before and two years after epilepsy surgery. *Epilepsy Behav* 2012; 24:221-6.
115. Evans C, Margison F, Barkham M. The contribution of reliable and clinically significant change methods to evidence-based mental health. *Evidence Based Mental Health* 1998;1:70-2.
116. Falconer MA, Meyer A, Hill D et al. Treatment of temporal-lobe epilepsy by temporal lobectomy: a survey of findings and results. *Lancet* 1955;1:827-35.
117. Feindel W, Rasmussen T. Temporal lobectomy with amygdalectomy and minimal hippocampal resection: review of 100 cases. *Can J Neurol Sci* 1991;18:603-5.
118. Fiandaca M, Forsayeth J, Bankiewicz K. Current status of gene therapy trials for Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2008;209:51-7.
119. Ficker DM, So EL, Mosewich RK, Radhakrishnan K, Cascino GD, Sharbrough FW: Improvement and deterioration of seizure control during the postsurgical course of epilepsy surgery patients. *Epilepsia* 1999;40:62-7.
120. Figueiredo EG, Deshmukh P, Nakaji P et al. Anterior selective amygdalohippocampectomy: technical description and microsurgical anatomy. *Neurosurgery* 2010;66 (3 Suppl Operative):45-53.
121. Finet P, Rooijackers H, Godfraind C et al. Delayed compressive angiomatous degeneration in a case of mesial temporal lobe epilepsy treated by gamma knife radiosurgery: case report. *Neurosurgery* 2010;67:218-20; discussion 220.
122. Fisher RS, Ho J. Potential new methods for antiepileptic drug delivery. *CNS Drugs* 2002;16:579-93.
123. Fisher RS, Chen DK. New routes for delivery of anti-epileptic medications. *Acta Neurol Taiwan* 2006;15:225-31.
124. Fisher R, Salanova V, Witt T et al. SANTE Study Group. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010;51:899-908.
125. Flor-Henry P. Psychosis and temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1969;10:363-95.
126. Fong JS, Jehi L, Najm I et al. Seizure outcome and its predictors after temporal lobe epilepsy surgery in patients with normal MRI. *Epilepsia* 2011;52:1393-401.
127. Foong J, Flugel D. Psychiatric outcome of surgery for temporal lobe epilepsy and presurgical considerations. *Epilepsy Res* 2007;75:84-96.
128. Frankland PW, Bontempi B. The organization of recent and remote memories. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:119-30.
129. Franzini A, Messina G, Marras C, et al. Deep brain stimulation of two unconventional targets in refractory non-resectable epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg* 2008;86:373-81.
130. Friedmann T, Roblin R. Gene Therapy for Human Genetic Disease?. *Science* 1972;175 : 949.
131. Fukuda H, Takahashi J, Watanabe K et al. Fluorescence-activated cell sorting-based purification of embryonic stem cell-derived neural precursors averts tumor formation after transplantation. *Stem Cells* 2006;24:763-71.
132. Gage AA, Guest K, Montes M et al. Effect of varying freezing and thawing rates in experimental cryosurgery. *Cryobiology* 1985;22:175-82.
133. Gage FH, Coates PW, Palmer TD et al. Survival and differentiation of adult neuronal progenitor cells transplanted to the adult brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:11879-83.
134. Gallina P, Paganini M, Lombardini L et al. Human striatal neuroblasts develop and build a striatal-like structure into the brain of Huntington's disease patients after transplantation. *Exp Neurol* 2010;222:30-41.
135. Ganz JC, Reda WA. Radionecrosis following Gamma Knife treatment for mesial temporal lobe epilepsy. *Br J Neurosurg* 2011;25:649-51.
136. Gavrillov LR, Tsurulnikov EM, Davies IA. Application of focused ultrasound for the stimulation of neural structures. *Ultrasound Med Biol* 1996;22: 179-92.
137. Gernert M, Thompson KW, Loscher W et al. Genetically engineered GABA-producing cells demonstrate anticonvulsant effects and long-term transgene expression when transplanted into the central piriform cortex of rats. *Exp Neurol* 2002;176:183-92.
138. Germano IM, Poulin N, Olivier A. Reoperation for recurrent temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 1994;81:31-6.
139. Ghacibeh GA, Shenker JI, Shenal B et al. The influence of vagus nerve stimulation on memory. *Cogn Behav Neurol*. 2006;19:119-22.
140. Gibo H, Carver CC, Rhoton AL, et al: Microsurgical anatomy of the middle cerebral artery. *J Neurosurg* 1981;54:151-69.
141. Gilbert W. Why genes in pieces? *Nature* 1978;271:501.
142. Glosser G, Zwill AS, Glosser DS et al. Psychiatric aspects of temporal lobe epilepsy before and after anterior temporal lobectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:53-8.

143. Goldstein LH, Polkey CE. Short-term cognitive changes after unilateral temporal lobectomy or unilateral amygdalohippocampectomy for the relief of temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:135-40.
144. Gotman J. Automatic detection of seizures and spikes. *J Clin Neurophysiol* 1999;16:130-40.
145. Grabenbauer GG, Ernst-Stecken A, Ganslandt O et al. Gamma knife surgery in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:457; author reply 457-9.
146. Grabenbauer GG, Reinhold C, Kerling F et al. Fractionated stereotactically guided radiotherapy for pharmaco-resistant epilepsy. *Strahlenther Onkol* 2003;179:1-7.
147. Gray SJ, Blake BL, Criswell HE et al. Directed evolution of a novel adeno-associated virus (AAV) vector that crosses the seizure-compromised blood-brain barrier (BBB). *Mol Ther* 2010;18: 570-8.
148. Grivas A, Schramm J, Kral T et al. Surgical treatment for refractory temporal lobe epilepsy in the elderly: seizure outcome and neuropsychological sequels compared with a younger cohort. *Epilepsia* 2006; 47: 1364-72.
149. Guénot M. Surgical treatment of epilepsy: outcome of various surgical procedures in adults and children. *Rev Neurol (Paris)* 2004;160 Spec No 1:5S241-50.
150. Haberman R, Criswell H, Snowdy S et al. Therapeutic liabilities of in vivo viral vector tropism: adeno-associated virus vectors, NMDAR1 antisense, and focal seizure sensitivity. *Mol Ther* 2002;6:495-500.
151. Hagell P, Piccini P, Bjorklund A et al. Dyskinesias following neural transplantation in Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 2002;5:627-8.
152. Hagg T. Molecular regulation of adult CNS neurogenesis: An integrated view. *Trends Neurosci* 2005;28:589-95.
153. Hajek M, Dezortova M, Liscak R et al. 1H MR spectroscopy of mesial temporal lobe epilepsies treated with Gamma knife. *Eur Radiol* 2003;13:994-1000.
154. Hajek M, Valavanis A, Yonekawa Y, et al. Selective amobarbital test for the determination of language function in patients with epilepsy with frontal and posterior temporal brain lesions. *Epilepsia* 1998;39:389-98.
155. Hamberger MJ, Drake EB. Cognitive functioning following epilepsy surgery. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006;6:319-26.
156. Handforth A, DeSalles AA, Krahl SE. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus as adjunct treatment for refractory epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:1239-41.
157. Hardy SG, Miller JW, Holmes MD, Born DE, Ojemann GA, Dodrill CB, et al: Factors predicting outcome of surgery for intractable epilepsy with pathologically verified mesial temporal sclerosis. *Epilepsia* 2003;44:565-68.
158. Hattiangady B, Rao MS, Rai KS et al. Lasting inhibition of spontaneous recurrent motor seizures after hippocampal precursor cell grafting in rats exhibiting chronic temporal lobe epilepsy. *Soc Neurosci Abstr* 2006;280:4.
159. Hattiangady B, Rao MS, Shetty AK. Chronic temporal lobe epilepsy is associated with severely declined dentate neurogenesis in the adult hippocampus. *Neurobiol Dis* 2004;17:473-90.
160. Hattiangady B, Shuai B, Cai J et al. Increased dentate neurogenesis after grafting of glial restricted progenitors or neural stem cells in the aging hippocampus. *Stem Cells* 2007;25:2104-17.
161. Heikkinen ER, Heikkinen MI, Sotaniemi K. Stereotactic radiotherapy instead of conventional epilepsy surgery. A case report. *Acta Neurochir (Wien)* 1992;119:159-60.
162. Heller AC, Padilla RV, Mamelak AN. Complications of epilepsy surgery in the first 8 years after neurosurgical training. *Surg Neurol* 2009;71: 631-7.
163. Helmstaedter C, Elger CE. Functional plasticity after left anterior temporal lobectomy: reconstitution and compensation of verbal memory functions. *Epilepsia* 1998;39:399-406.
164. Helmstaedter C, Grunwald T, Lehnertz K et al. Differential involvement of left temporolateral and temporomesial structures in verbal declarative learning and memory: evidence from temporal lobe epilepsy. *Brain Cogn* 1997;35:110-31.
165. Helmstaedter C, Petzold I, Bien CG. The cognitive consequence of resecting nonlesional tissues in epilepsy surgery--results from MRI- and histopathology-negative patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:1402-8.
166. Helmstaedter C, Reuber M, Elger CE. Interaction of cognitive aging and memory deficits related to epilepsy surgery. *Ann Neurol* 2002;52:89-94.
167. Helmstaedter C, Richter S, Röske S et al. Differential effects of temporal pole resection with amygdalohippocampectomy versus selective amygdalohippocampectomy on material-specific memory in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2008;49:88-97.
168. Helmstaedter C, Roeske S, Kaaden S et al. Hippocampal resection length and memory outcome in selective epilepsy surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1375-81.

169. Helmstaedter C, Van Roost D, Clusmann H et al. Collateral brain damage, a potential source of cognitive impairment after selective surgery for control of mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:323-6.
170. Hermann BP, Perrine K, Chelune GJ, et al. Visual confrontation naming following left anterior temporal lobectomy: a comparison of surgical approaches. *Neuropsychology* 1999;13:3-9.
171. Heros RC. Arteriovenous malformations of the medial temporal lobe. Surgical approach and neuroradiological characterization. *J Neurosurg* 1982;56:44-52.
172. Hervás-Navidad R, Altuzarra-Corral A, Lucena-Martín JA et al. Defects in the visual field in resective surgery for temporal lobe epilepsy. *Rev Neurol* 2002;34:1025-30.
173. Hoffmann NE, Bischof JC. The cryobiology of cryosurgical injury. *Urology* 2002;60:40-9.
174. Hoggard C, Wilkinson ID, Griffiths PD et al. The clinical course after stereotactic radiosurgical amygdalohippocampectomy with neuroradiological correlates. *Neurosurgery* 2008;62:336-6.
175. Hori T, Kondo S, Takenobu A et al. Retrolabyrinthine presigmoid transpetrosal approach for selective subtemporal amygdalohippocampectomy. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1999; 39,214 -25.
176. Hori T, Yamane F, Ochiai T et al. Selective subtemporal amygdalohippocampectomy for refractory temporal lobe epilepsy: operative and neuropsychological outcomes. *J Neurosurg* 2007;106:134-41.
177. Hou KC, Chang CW, Chiou JC et al. Wireless and batteryless biomedical microsystem for neural recording and epilepsy suppression based on brain focal cooling. *IET Nanobiotechnol* 2011;5:143.
178. House PA, Kim JH, Lanerolle ND et al. Radiosurgery in epilepsy--pathological considerations. *Prog Neurol Surg* 2007;20:279-88.
179. Hughes TS, Abou-Khalil B, Lavin PJ et al. Visual field defects after temporal lobe resection: a prospective quantitative analysis. *Neurology* 1999;53:167-72.
180. Hughes TS, Lavin PJ, Fakhoury AK et al. Prospective quantitative visual field analysis in epilepsy patients undergoing temporal lobe resection [abstract]. *Neurology* 1997; 48:A42.
181. Hunt JW. Principles of ultrasound used for hyperthermia. NATO ASI Series E:127. Boston: Martinus Nijhoff Publishers; 1987.
182. Husain AM, Mendez M, Friedman AH. Intractable epilepsy following radiosurgery for arteriovenous malformation. *J Neurosurg* 2001;95:888-92.
183. Hynynen K, McDannold N, Clement G et al. Preclinical testing of a phased array ultrasound system for MRI-guided noninvasive surgery of the brain. An primate study. *Eur J Radiol* 2006;59:149-56.
184. Chabardès S, Kahane P, Minotti L et al. The temporopolar cortex plays a pivotal role in temporal lobe seizures. *Brain* 2005;128:1818-31.
185. Chabardès S, Kahane P, Minotti L et al. Deep brain stimulation in epilepsy with particular reference to the subthalamic nucleus. *Epileptic Disord* 2002;4(Suppl.):S83-93.
186. Chabardès S, Minotti L, Hamelin S et al. Temporal disconnection as an alternative treatment for intractable temporal lobe epilepsy: techniques, complications and results. *Neurochirurgie* 2008;54:297-302.
187. Chalifoux R, Elisevich K. Effect of ionizing radiation on partial seizures attributable to malignant cerebral tumors. *Stereotact Funct Neurosurg* 1996-1997;67:169-82.
188. Chang EF, Quigg M, Oh MC et al. Predictors of efficacy after stereotactic radiosurgery for medial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2010;74:165-72.
189. Chapell R, Reston J, Snyder D. AHRQ Publication No. 03-0028. Vol. 1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2003. Management of Treatment-Resistant Epilepsy. Evidence Report/Technology Assessment No 77.
190. Chaussy C, Thuroff S, Rebillard X et al. High intensity focused ultrasound for urologic cancers. *Nat Clin Pract Urol* 2005;2:191-8.
191. Chelune GJ. Hippocampal adequacy versus functional reserve: predicting memory functions following temporal lobectomy. *Arch Clin Neuropsychol* 1995;10:413-32.
192. Chelune GJ, Naugle RI, Lüders H et al. Prediction of cognitive change as a function of preoperative ability status among temporal lobectomy patients seen at 6-month follow-up. *Neurology* 1991;41:399-404.
193. Chitanondh H, Laksanavicharn U. Stereotaxic cryoamygdalotomy. *Int Surg* 1970;53:329-37.
194. Chkhenkeli SA, Sramka M, Lortkipanidze GS, et al. Electrophysiological effects and clinical results of direct brain stimulation for intractable epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;106:318-29.
195. Choi H, Sell RL, Lenert L et al. Epilepsy surgery for pharmacoresistant temporal lobe epilepsy: a decision analysis. *JAMA* 2008;300:2497-505.
196. Chu G. Embryonic stem-cell research and the moral status of embryos. *Intern Med J* 2003;33:530-1.
197. Chugani HT, Müller RA, Chugani DC. Functional brain reorganization in children. *Brain Dev* 1996;18:347-56.

198. Imoto H, Fujii M, Uchiyama J et al. Use of a Peltier chip with a newly devised local brain-cooling system for neocortical seizures in the rat. Technical note. *J Neurosurg* 2006;104:150–6.
199. Immonen A, Jutila L, Muraja-Murro A et al. Long-term epilepsy surgery outcomes in patients with MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2010;51:2260–9.
200. Jack CR Jr, Sharbrough FW, Marsh WR. Use of MR imaging for quantitative evaluation of resection for temporal lobe epilepsy. *Radiology* 1988;169:463–468.
201. Jacobson NS, Truax P. Clinical significance: a statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research. *J Consult Clin Psychol* 1991;59:12–9.
202. Janszky J, Hoppe M, Behne F et al. Vagus nerve stimulation: predictors of seizure freedom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:384–9.
203. Janszky J, Pannek HW, Janszky I et al. Failed surgery for temporal lobe epilepsy: predictors of long-term seizure-free course. *Epilepsy Res* 2005;64:35–44.
204. Javedan SP, Fisher RS, Eder HG et al. Cooling abolishes neuronal network synchronization in rat hippocampal slices. *Epilepsia* 2002;43:574–580.
205. Jeelani NU, Jindahra P, Tamber MS et al. 'Hemispherical asymmetry in the Meyer's Loop': a prospective study of visual-field deficits in 105 cases undergoing anterior temporal lobe resection for epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:985–91.
206. Jeha LE, Najm IM, Bingaman WE et al. Predictors of outcome after temporal lobectomy for the treatment of intractable epilepsy. *Neurology* 2006;66:1938–40.
207. Jehi LE, Silveira DC, Bingaman W et al. Temporal lobe epilepsy surgery failures: predictors of seizure recurrence, yield of reevaluation, and outcome following reoperation. *J Neurosurg* 2010;113:1186–94.
208. Jennum P, Dhuna A, Davies K et al. Outcome of resective surgery for intractable partial epilepsy guided by subdural electrode arrays. *Acta Neurol Scand* 1993;87:434–7.
209. Jenrow KA, Ratkewicz AE, Elisevich KV. Enhanced excitability induced by ionizing radiation in the kindled rat. *Exp Neurol* 2001;169:96–104.
210. Jensen I, Larsen JK. Mental aspects of temporal lobe epilepsy: follow-up of 74 patients after resection of a temporal lobe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979;42:256–65.
211. Jeong SW, Lee SK, Hong KS et al. Prognostic factors for the surgery for mesial temporal lobe epilepsy: longitudinal analysis. *Epilepsia* 2005; 46:1273–9.
212. J. Gene Med. Gene Therapy Clinical Trials Database. <http://www.wiley.com/legacy/wileychi/genmed/clinical/>
213. Jittapiromsak P, Deshmukh P, Nakaji P et al. Comparative analysis of posterior approaches to the medial temporal region: supracerebellar transtentorial versus occipital transtentorial. *Neurosurgery* 2009;64(3Suppl):35–42; discussion 42–3.
214. Jolesz FA, Hynynen K, McDannold N et al. MR imaging-controlled focused ultrasound ablation: a noninvasive image-guided surgery. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2005;13:545–60.
215. Jones-Gotman M, Zatorre RJ, Olivier A et al. Learning and retention of words and designs following excision from medial or lateral temporal-lobe structures. *Neuropsychologia* 1997;35:963–73.
216. Kahane P, Depaulis A. Deep brain stimulation in epilepsy: what is next? *Curr Opin Neurol* 2010;23:177–82.
217. Kalina M, Liščák R, Vojtěch Z et al. Stereotactic amygdalohippocampectomy for temporal lobe epilepsy: promising results in 16 patients. *Epileptic Disord* 2007;9 Suppl 1:S68–74.
218. Kanner AM, Kaydanova Y, deToledo-Morrell L et al. Tailored anterior temporal lobectomy. Relation between extent of resection of mesial structures and postsurgical seizure outcome. *Arch Neurol* 1995;52:173–8.
219. Kanner AM, Tilwalli S, Byrne R. Psychiatric and neurologic predictors of postsurgical complications following a temporal lobectomy. *Neurology* 2005;64(Suppl. 1):A358.
220. Karkar KM, Garcia PA, Bateman LM et al. Focal cooling suppresses spontaneous epileptiform activity without changing the cortical motor threshold. *Epilepsia* 2002;43:932–5.
221. Karlov VA. Focal cooling suppresses continued activity of epileptic focus in patients with partial status epilepticus. *Epilepsia* 2003;44:1605.
222. Karlsson B, Kihlstrom L, Lindquist C et al. Radiosurgery for cavernous malformations. *J Neurosurg* 1998;88:293–297.
223. Katz A, Awad IA, Kong AK et al. Extent of resection in temporal lobectomy for epilepsy. II. Memory changes and neurologic complications. *Epilepsia* 1989;30:763–71.
224. Kawai K, Suzuki I, Kurita H et al. Failure of low-dose radiosurgery to control temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 2001;95:883–7.
225. Kelly PJ, Sharbrough FW, Kall BA et al. Magnetic resonance imaging-based computer-assisted stereotactic resection of the hippocampus and amygdala in patients with temporal lobe epilepsy. *Mayo Clin Proc* 1987;62:103–8.

226. Keogan M, McMackin D, Peng S et al. Temporal neocorticectomy in management of intractable epilepsy: long-term outcome and predictive factors. *Epilepsia* 1992;33:852-61.
227. Kerem DH, Geva AB. Forecasting epilepsy from the heart rate signal. *Med Biol Eng Comput* 2005;43:230-9.
228. Khan S, Wright I, Javed S, et al. High frequency stimulation of the mamillothalamic tract for the treatment of resistant seizures associated with hypothalamic hamartoma. *Epilepsia* 2009;50:1608-11.
229. Kier EL, Staib LH, Davis LM et al. MR imaging of the temporal stem: anatomic dissection tractography of the uncinate fasciculus, inferior occipitofrontal fasciculus, and Meyer's loop of the optic radiation. *Am J Neuroradiol* 2004;25:677-91.
230. Kilpatrick C, Cook M, Matkovic Z et al. Seizure frequency and duration of epilepsy are not risk factors for postoperative seizure outcome in patients with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 1999;40:899-903.
231. Kim CH, Lee SA, Yoo HJ, Kang JK, Lee JK. Executive performance on the Wisconsin Card Sorting Test in mesial temporal lobe epilepsy. *Eur Neurol* 2007;57:39-46.
232. Kim H, Yi S, Son EI et al. Differential effects of left versus right mesial temporal lobe epilepsy on Wechsler intelligence factors. *Neuropsychology* 2003;17:556-65.
233. Kitchen ND, Thomas DG, Thompson PJ et al. Open stereotactic amygdalohippocampectomy- clinical, psychometric, and MRI follow-up. *Acta Neurochir (Wien)* 1993;123:33-8.
234. Koch-Weser M, Garron DC, Gilley DW et al. Prevalence of psychologic disorders after surgical treatment of seizures. *Arch Neurol* 1988;45:1308-11.
235. Kondo H, Lavenex P, Amaral DG. Intrinsic connections of the macaque monkey hippocampal formation: I. Dentate gyrus. *J Comp Neurol* 2008;511:497-520.
236. Kondo H, Lavenex P, Amaral DG. Intrinsic connections of the macaque monkey hippocampal formation: II. CA 3 connections. *J Comp Neurol* 2009;515:349-77.
237. Koutroumanidis M, Binnie CD, Hennessy MJ et al. VNS in patients with previous unsuccessful resective epilepsy surgery: antiepileptic and psychotropic effects. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 117-21.
238. Krahl SE, Clark KB, Smith DC et al. Locus ceruleus lesions suppress the seizure attenuating affects of vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1998;39:705-14.
239. Kratimenos GP, Pell MF, Thomas DG et al. Open stereotactic selective amygdalo-hippocampectomy for drug resistant epilepsy. *Acta Neurochir (Wien)*. 1992;116:150-4.
240. Kuba R, Tyrliková I, Chrastina J et al. "MRI-negative PET-positive" temporal lobe epilepsy: Invasive EEG findings, histopathology, and postoperative outcomes. *Epilepsy Behav* 2011;22:537-41.
241. Kulaksizoglu IB, Bebek N, Baykan B et al. Obsessive-compulsive disorder after epilepsy surgery. *Epilepsy Behav* 2004;5:113-8.
242. Kurita H, Suzuki I, Shin M et al. Successful radiosurgical treatment of lesional epilepsy of mesial temporal origin. *Minim Invasive Neurosurg* 2001;44:43-6.
243. Kuroda K, Chung A, Hynynen K et al. Calibration of water proton chemical shift with temperature for noninvasive temperature imaging during focused ultrasound surgery. *JMRI* 1998; 8:75-181.
244. Kuzniecky RI, Jackson GD. Temporal lobe epilepsy. In: Kuzniecky RI, Jackson GD (eds). *Magnetic resonance in epilepsy*. Raven Press:New York, 1995: 107-82.
245. Langfitt JT, Rausch R. Word-finding deficits persist after left anterotemporal lobectomy. *Arch Neurol* 1996;53:72-6.
246. Larson DA, Gutin PH. Introduction to radiosurgery. *Neurosurg Clin N Am* 1990;1:897-908.
247. Lee JY, Phi JH, Wang KC et al. Transsylvian-transcisternal selective lesionectomy for pediatric lesional mesial temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery* 2011;68:582-7.
248. Laws ER Jr. Lasers in Neurosurgery. *World Neurosurg* 2011 Nov 16. [Epub ahead of print]
249. Lee S-Y, Lee J-Y, Kim DW et al. Factors related to successful antiepileptic drug withdrawal after anterior temporal lobectomy for medial temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2008;17:11-8.
250. Lee TMC, Yip JTH, Jones-Gotman M. Memory deficits after resection from left or right anterior temporal lobe in humans: a meta-analytic review. *Epilepsia* 2002;43:283-91.
251. Leijten FS, Alpherts WC, VanHuffelen AC et al. The effects on cognitive performance of tailored resection in surgery for nonlesional mesiotemporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:431-9.
252. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand* 1951;102:316-19.
253. Leonardi MA, Lumenta CB. Stereotactic guided laser-induced interstitial thermotherapy (SLITT) in gliomas with intraoperative morphologic monitoring in an open MR: clinical experience. *Minim Invasive Neurosurg* 2002;45:201-7.
254. Li LM, Cendes F, Andermann F et al. Surgical outcome in patients with epilepsy and dual pathology. *Brain* 1999;122:799-805.
255. Li T, Ren G, Lusardi T et al. Adenosine kinase is a target for the prediction and prevention of epileptogenesis in mice. *J Clin Invest* 2008;118:571-82.

- 256.Li X, Fan M, Cao Y, Hong Z. Electrical stimulation of the olfactory mucosa: an alternative treatment for the temporal lobe epilepsy? *Med Hypotheses* 2010;74:24-6.
- 257.Liang F, Isackson PJ, Jones EG. Stimulus-dependent, reciprocal up- and downregulation of glutamic acid decarboxylase and Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II gene expression in rat cerebral cortex. *Exp Brain Res* 1996;110:163-74.
- 258.Liang S, Liu T, Li A et al. Long-term follow up of very low-dose LINAC based stereotactic radiotherapy in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2010; 90, 60-7.
- 259.Liègeois F, Connelly A, Cross JH et al. Language reorganization in children with early onset lesions of the left hemisphere: an fMRI study. *Brain* 2004;127:1229-36.
- 260.Lichtenwalner RJ, Forbes ME, Bennett SA et al. Intracerebroventricular infusion of insulin-like growth factor-I ameliorates the age-related decline in hippocampal neurogenesis. *Neuroscience* 2001;107:603-13.
- 261.Lim DA, Huang YC, Alvarez-Buylla A. The adult neural stem cell niche: lessons for future neural cell replacement strategies. *Neurosurg Clin N Am* 2007;18:81-92.
- 262.Lindquist C, Kihlström L, Hellstrand E. Functional neurosurgery—A future for the gamma knife? *Stereotact Funct Neurosurg* 1991;57:72-81.
- 263.Liscak R, Malikova H, Kalina M et al. Stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy in the treatment of mesial temporal lobe epilepsy. *Acta Neurochir (Wien)* 2010;152:1291-8.
- 264.Liu W, He X, Cao Z et al. Efficient therapeutic gene expression in cultured rat hippocampal neurons mediated by human foamy virus vectors: a potential for the treatment of neurological diseases. *Intervirology* 2005;48:329-35.
- 265.Loscher W, Ebert U, Lehmann H et al. Seizure suppression in kindling epilepsy by grafts of fetal GABAergic neurons in rat substantia nigra. *J Neurosci Res* 1998;51:196-209.
- 266.Loscher W, Gernert M, Heinemann U. Cell and gene therapies in epilepsy--promising avenues or blind alleys? *Trends Neurosci* 2008;31:62-73.
- 267.Lowe AJ, David E, Kilpatrick CJ et al. Epilepsy surgery for pathologically proven hippocampal sclerosis provides long-term seizure control and improved quality of life. *Epilepsia* 2004;45:237-42.
- 268.Lutz MT, Clusmann H, Elger CE et al. Neuropsychological outcome after selective amygdalohippocampectomy with transsylvian versus transcortical approach: A randomized prospective clinical trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2004;45:809-16.
- 269.Luxton G, Petrovich Z, Jozsef G et al. Stereotactic radiosurgery: principles and comparison of treatment methods. *Neurosurgery* 1993;32:241-58.
- 270.Maccotta L, Buckner RL, Gilliam FG, Ojemann JG. Changing frontal contributions to memory before and after medial temporal lobectomy. *Cereb Cortex* 2007;17:443-56.
- 271.MacDonald JD, Antonelli P, Day AL. The anterior subtemporal, medial transpetrosal approach to the upperbasilar artery and ponto-mesencephalic junction. *Neurosurgery* 1998;43:84-9.
- 272.Master FP, Kusumakar V. Hippocampal volume in early onset depression. *BMC Med.* 2, 2;2004.
- 273.Maesawa S, Kondziolka D, Dixon CE et al. Subnecrotic stereotactic radiosurgery controlling epilepsy produced by kainic acid injection in rats. *J Neurosurg* 2000;93:1033-40.
- 274.Magdaleno-Madrigal VM, Valdés-Cruz A, Martínez-Vargas D et al. Effect of electrical stimulation of the nucleus of the solitary tract on the development of electrical amygdaloid kindling in the cat. *Epilepsia* 2002;43:964.
- 275.Maisano X, Carpentino J, Becker S et al. Embryonic stem cell-derived neural precursor grafts for treatment of temporal lobe epilepsy. *Neurotherapeutics* 2009;6:263-77.
- 276.Malcolm AL, ter Haar GR. Ablation of tissue volumes using high intensity focused ultrasound. *UltrasoundMed Biol* 1996;22:659-69.
- 277.Malikova H, Kramská L, Liscak R et al. Stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy for the treatment of temporal lobe epilepsy: Do good neuropsychological and seizure outcomes correlate with hippocampal volume reduction? *Epilepsy Res* 2012 May 14. [Epub ahead of print]
- 278.Malíková H, Liščák R, Vojtěch Z et al. Temporal lobe epilepsy in adults and possibilities of neurosurgical treatment: the role of magnetic resonance. *Cas Lek Cesk* 2011;150:254-9.
- 279.Malikova H, Liscak R, Vojtech Z et al. Stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy: does reduction of entorhinal and perirhinal cortices influence good clinical seizure outcome? *Epilepsia* 2011;52:932-40.
- 280.Malikova H, Vojtech Z, Liscak R et al. Stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy for the treatment of mesial temporal lobe epilepsy: correlation of MRI with clinical seizure outcome. *Epilepsy Res* 2009;83:235-42.
- 281.Malikova H, Vojtech Z, Liscak R et al. Microsurgical and stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy for the treatment of mesial temporal lobe epilepsy: different volume reduction, similar clinical seizure control. *Stereotact Funct Neurosurg* 2010;88:42-50.

282. Malone HR, Syed ON, D'Ambrosio AL et al. Beneficial Use of a New Hand-Held CO(2) Laser Fiber in Resection of a Calcified and Vascular Intraventricular Tumor. *World Neurosurg* 2011 Nov 7. [Epub ahead of print]
283. Marečková I, Vojtěch Z., Procházka T et al. Epileptologické centrum NNH: Přehled výsledků od r. 1994 do současnosti. Předneseno na Českém a slovenském neurologickém sjezdu v Brně v listopadu 2011.
284. Marinković S, Gibo H, Brigante L et al. The surgical anatomy of the perforating branches of the anterior choroidal artery. *Surg Neurol* 1999;52:30-6.
285. Marino R Jr, Rasmussen T. Visual field changes after temporal lobectomy in man. *Neurology* 1968;18:825-35.
286. Maroon JC, Onik G, Quiley MR et al. Cryosurgery re-visited for the removal and destruction of brain, spinal and orbital tumours. *Neurol Res* 1992;14:294-302.
287. Marossero F, Ravagnati L, Sironi VA et al. Late results of stereotactic radiofrequency lesions in epilepsy. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1980;30:145-9.
288. Martin R, Griffith HR, Sawrie S, et al. Determining empirically based self-reported cognitive change: development of reliable change indices and standardized regression-based change norms for the multiple abilities self-report questionnaire in an epilepsy sample. *Epilepsy Behav* 2006;8:239-45.
289. Martin RC, Kretzmer T, Palmer C et al. Risk to verbal memory following anterior temporal lobectomy in patients with severe left-sided hippocampal sclerosis. *Arch Neurol* 2002;59:1895-901.
290. Martín P, Maestú F, Sola RG. Effects of surgical treatment on intellectual performance and memory in a Spanish sample of drug-resistant partial onset-temporal lobe epilepsy patients. *Seizure* 2002;11:151-6.
291. Matsuura M. Indication for anterior temporal lobectomy in patients with temporal lobe epilepsy and psychopathology. *Epilepsia* 2000;41 Suppl 9:39-42.
292. Mayanagi Y, Watanabe E, Nagahori Y et al. Psychiatric and neuropsychological problems in epilepsy surgery: analysis of 100 cases that underwent surgery. *Epilepsia* 2001;42 Suppl 6:19-23.
293. Mazars Y, Mazars G, Sicard J. Use of cerebral refrigeration and freezing in the surgery of epilepsy. *Rev Neurol (Paris)* 1963;109:89-91.
294. McClelland S 3rd, Guo H, Okuyemi KS. Population-based analysis of morbidity and mortality following surgery for intractable temporal lobe epilepsy in the United States. *Arch Neurol* 2011;68:725-9.
295. McCown TJ. The future of epilepsy treatment: focus on adeno-associated virus vector gene therapy. *Drug News Perspect* 2010;23:281-6.
296. McCown TJ. Adeno-associated virus-mediated expression and constitutive secretion of galanin suppresses limbic seizure activity in vivo. *Mol Ther* 2006;14:63-8.
297. McDonald CR, Norman MA, Tecoma E et al. Neuropsychological change following gamma knife surgery in patients with left temporal lobe epilepsy: a review of three cases. *Epilepsy Behav* 2004;5:949-57.
298. McIntosh AM, Kalnins RM, Mitchell LA et al. Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain* 2004;127:2018-30.
299. McIntosh AM, Wilson SJ, Berkovic SF. Seizure outcome after temporal lobectomy: current research practice and findings. *Epilepsia* 2001;42:1288-307.
300. McIntyre CC., Savasta M, Kerkerian-Le Goff L' et al. Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. *Clin Neurophysiol* 2004;115:1239-48.
301. McLachlan RS, Chovaz CJ, Blume WT et al. Girving JP. Temporal lobectomy for intractable epilepsy in patients over age 45 years. *Neurology* 1992; 42: 662-5.
302. McPhee SW, Janson CG, Li C, Samulski RJ et al. Immune responses to AAV in a phase I study for Canavan disease. *J Gene Med* 2006;8:577-88.
303. Mempel E, Witkiewicz B, Stadnicki R et al. The effect of medial amygdalotomy and anterior hippocampotomy on behavior and seizures in epileptic patients. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1980;30:161-7.
304. Mengesha T, Abu-Ata M, Haas KF et al. Visual field defects after selective amygdalohippocampectomy and standard temporal lobectomy. *J Neuroophthalmol* 2009;29:208-13.
305. Mikkelsen JD, Woldbye DP. Accumulated increase in neuropeptide Y and somatostatin gene expression of the rat in response to repeated electroconvulsive stimulation. *J Psychiatr Res* 2006;40:153-9.
306. Milner B. Disorders of learning and memory after temporal lobe lesions in man. *Clin Neurosurg* 1972;19:421-46.
307. Mintzer S, Sperling MR. When should a resection sparing mesial structures be considered for temporal lobe epilepsy? *Epilepsy Behav* 2008;13:7-11.

308. Mirski MA, Rossell LA, Terry JB et al. Anticonvulsant effect of anterior thalamic high frequency electrical stimulation in the rat. *Epilepsy Res* 1997;28:89–100.
309. Mohammed HS, Kaufman CB, Limbrick DD et al. Impact of epilepsy surgery on seizure control and quality of life: a 26-year follow-up study. *Epilepsia* 2012;53:712-20.
310. Morcos PA. Achieving targeted and quantifiable alteration of mRNA splicing with Morpholino oligos. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;358:521-7.
311. Mori Y, Kondziolka D, Balzer J et al. Effects of stereotactic radiosurgery on an animal model of hippocampal epilepsy. *Neurosurgery* 2000;46:157-165;discussion 165-8.
312. Morino M, Ichinose T, Uda T et al. Memory outcome following transsylvian selective amygdalohippocampectomy in 62 patients with hippocampal sclerosis. *J Neurosurg* 2009;110:1164-9.
313. Morino M, Uda T, Naito K et al. Comparison of neuropsychological outcomes after selective amygdalohippocampectomy versus anterior temporal lobectomy. *Epilepsy Behav* 2006;9: 95-100.
314. Morrell F, Whisler WW, Bleck TP. Multiple subpial transection. A new approach to the surgical treatment of focal epilepsy. *J Neurosurg* 1989; 70: 231-9.
315. Morris AA. Temporal lobectomy with removal of uncus, hippocampus, and amygdale. *Arch Neurol Psychiatry* 1956;76:479-96.
316. Morris GL III, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. *Neurology* 1999; 53: 1731-5.
317. Morris G, Pallagi J. Long-term follow-up of 454 patients with epilepsy receiving vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1998; 39[S6]: 93.
318. Mueller CA, Kaaden S, Scorzin J et al. Shrinkage of the hippocampal remnant after surgery for temporal lobe epilepsy: impact on seizure and neuropsychological outcomes. *Epilepsy Behav* 2009;14,379-86.
319. Mujtaba T, Piper DR, Kalyani A et al. Lineage-restricted neural precursors can be isolated from both the mouse neural tube and cultured ES cells. *Dev Biol* 1999;214:113-27.
320. Müller R-A, Rothermel RD, Behen ME, et al. Brain organization of language after early unilateral lesion: a PET study. *Brain Lang* 1998;62:422-51.
321. Nadel L, Hardt O. Update on memory systems and processes. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:251-73.
322. Naegele JR, Maisano X, Yang J et al. Recent advancements in stem cell and gene therapies for neurological disorders and intractable epilepsy. *Neuropharmacol* 2010;58:855–864.
323. Nagata S, Rhoton AL Jr, Barry M. Microsurgical anatomy of the choroidal fissure. *Surg Neurol* 1988;30:3-59.
324. Nagata S, Sasaki T. The transsylvian trans-limen insular approach to the crural, ambient and interpeduncular cisterns. *Acta Neurochir (Wien)* 2005;147:863-9.
325. Nashold BS Jr, Flanigin H Jr, Wilson WP et al. Stereotactic evaluation of bitemporal epilepsy with electrodes and lesions. *Confin Neurol* 1973;35:94-100.
326. Navas M, Navarrete EG, Pascual JM et al. Treatment of refractory epilepsy in adult patients with right-sided vagus nerve stimulation. *Epilepsy Res* 2010;90:1-7.
327. Nayel MH, Awad IA, Luders H. Extent of mesiobasal resection determines outcome after temporal lobectomy for intractable complex partial seizures. *Neurosurgery* 1991;29:55-61.
328. Naylor AS, Rgvi-Hansen B, Kessing L, et al. Psychiatric morbidity after surgery for epilepsy: short term follow up of patients undergoing amygdalohippocampectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1375-81.
329. Neel HB 3rd, Ketcham AS, Hammond WG. Requisites for successful cryogenic surgery of cancer. *Arch Surg* 1971;102:45-8.
330. Nees H, Moriarty J, Kitchen ND et al. Psychosocial and neurobehavioral factors related to surgical treatment for partial epilepsy: A multivariate analysis. *Epilepsy Behav* 2001;2:135-9.
331. Newman SA. Epilepsy surgery for partial complex seizures. A prospective study of afferent visual system pathology. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:S681.
332. Ng WH, Valiante T. Lateral temporal lobectomy with hippocampal disconnection as an alternative surgical technique for temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurosci* 2010;17: 634–635.
333. Niemeyer P. The transventricular amygdala-hippocampectomy in the temporal lobe epilepsy. In Baldwin M, Bailey P (eds): *Temporal Lobe Epilepsy*. Springfield, Il: Charles C Thomas, 1958:461-82.
334. Nilsson D, Malmgren K, Rydenhag B et al. Visual field defects after temporal lobectomy -- comparing methods and analysing resection size. *Acta Neurol Scand* 2004;110:301-7.
335. Noe F, Nissinen J, Pitkanen A et al. Gene therapy in epilepsy: the focus on NPY. *Peptides* 2006;28:377-83.
336. Novelty RA, Augustine EA, Mattson RH et al. Selective memory improvement and impairment in temporal lobectomy for epilepsy. *Ann Neurol* 1984;15:64-67.

337. O'Connor WM, Davidson BL, Kaplitt MG et al. Adenovirus vector-mediated gene transfer into human epileptogenic brain slices: prospects for gene therapy in epilepsy. *Exp Neurol* 1997;148:167–178.
338. Ojemann GA, Schoenfield-McNeill J, Corina D. The roles of human lateral temporal cortical neuronal activity in recent verbal memory encoding. *Cereb Cortex* 2009;19:197-205.
339. Ojemann JG, Kelley WM. The frontal lobe role in memory: a review of convergent evidence and implications for the Wada memory test. *Epilepsy Behav* 2002;3:309-15.
340. Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003;54:403-14.
341. Olivier A. Transcortical selective amygdalohippocampectomy in temporal lobe epilepsy. *Can J Neurol Sci* 2000;27:S68–S76, discussion S92–S96.
342. Olivier A. Temporal resections in the surgical treatment of epilepsy. *Epilepsy Res Suppl* 1992;5:175-88.
343. Olivier A. Surgery for epilepsy: overall procedure. In: Apuzzo MLJ, ed. *Neurosurgical Aspects of Epilepsy (Neurosurgical Topics)*. Park Ridge, IL: American Association of Neurological Surgeons, 1990:117-48.
344. Olstorn H, Moe MC, Røste GK et al. Transplantation of stem cells from the adult human brain to the adult rat brain. *Neurosurgery* 2007;60:1089-99.
345. Orbach D, Romanelli P, Devinsky O et al. Late seizure recurrence after multiple subpial transections. *Epilepsia* 2001; 42: 1316-9.
346. Orłowski JP, Erenberg G, Lueders H et al. Hypothermia and barbiturate coma for refractory status epilepticus. *Crit Care Med* 1984;12:367-72.
347. O'Shea KS. Neuronal differentiation of mouse embryonic stem cells: lineage selection and forced differentiation paradigms. *Blood Cells Mol Dis* 2001;27:705—12.
348. Osorio I, Frei MG, Sunderam S et al. Automated seizure abatement in humans using electrical stimulation. *Ann Neurol* 2005;57:258-68.
349. Osorio I, Chang FC, Gopalsami N. Seizure control with thermal energy? Modeling of heat diffusivity in brain tissue and computer-based design of a prototype mini-cooler. *Epilepsy Behav* 2009;16:203-11.
350. Osorio I, Overman J, Giftakis J et al. High frequency thalamic stimulation for inoperable mesial temporal epilepsy. *Epilepsia* 2007;48: 1561-71.
351. Paglioli E, Palmi A, Portuguez M et al. Seizure and memory outcome following temporal lobe surgery: selective compared with nonselective approaches for hippocampal sclerosis. *J Neurosurg* 2006;104:70-8.
352. Parent JM, Lowenstein DH. Mossy fiber reorganization in the epileptic hippocampus. *Curr Opin Neurol* 1997;10:103-9.
353. Parrent AG, Blume WT. Stereotactic amygdalohippocamptomy for the treatment of medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1999;40:1408-16.
354. Park MC, Goldman MA, Carpenter LL et al. Vagus nerve stimulation for depression: rationale, anatomical and physiological basis of efficacy and future prospects. *Acta Neurochir Suppl* 2007;97:407-16.
355. Park TS, Bourgeois BF, Silbergeld DL et al. Subtemporal transparahippocampal amygdalohippocampectomy for surgical treatment of mesial temporal lobe epilepsy. Technical note. *J Neurosurg* 1996;85:1172-6.
356. Patil AA, Andrews R, Torkelson R. Stereotactic volumetric radiofrequency lesioning of intracranial structures for control of intractable seizures. *Stereotact Funct Neurosurg* 1995;64:123-33.
357. Pelant I. Laser slavi padesátiny. Osamělý hráč, který porazil velké týmy. *Vesmír* 2010; 89:284-285.
358. Pendl G, Eder HG, Schroettner O et al. Corpus callosotomy with radiosurgery. *Neurosurgery* 1999;45:303-307.
359. Pendl G, Grunert P, Graf M, Czech T. Surgical treatment of epilepsy. *Neurochirurgia (Stuttg)* 1990;33(Suppl 1):27-9.
360. Penfield W, Baldwin M. Temporal lobe seizures and the technique of subtotal temporal lobectomy. *Ann Surg* 1952;136:625-34.
361. Pereira EA, Green AL, Nandi D, et al. Deep brain stimulation: indications and evidence. *Expert Rev Med Devices* 2007;4:591–603.
362. Plate KH, Wieser HG, Yasargil MG et al. Neuropathological findings in 224 patients with temporal lobe epilepsy. *Acta Neuropathol* 1993;86:433-8.
363. Pleasure SJ, Anderson S, Hevner R et al. Cell migration from the ganglionic eminences is required for the development of hippocampal GABAergic interneurons. *Neuron* 2000;28:727-40.
364. Powers SK. Current status of lasers in neurosurgical oncology. *Semin Surg Oncol* 1992;8:226-32.
365. Prayson RA, Yoder BJ. Clinicopathologic findings in mesial temporal sclerosis treated with gamma knife radiotherapy. *Ann Diagn Pathol* 2007; 11: 22-6.

366. Preiss J, Vojtěch Z, Vladyka V. Kognitivní a psychosociální změny po radiochirurgii farmakorezistentní meziotemporální epilepsie gama nožem. *Čes a Slov Neurol Neurochir* 2003;66:183-90.
367. Privitera MD, Welty TE, Ficker DM et al. Vagus nerve stimulation for partial seizures (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD002896.
368. Quigg M, Barbaro NM. Stereotactic radiosurgery for treatment of epilepsy. *Arch Neurol* 2008;65:177-83.
369. Quigg M, Broshek DK, Barbaro NM et al. Neuropsychological outcomes after Gamma Knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy: a prospective multicenter study. *Epilepsia* 2011;52:909-16.
370. Rabin Y. Key issues in bioheat transfer simulations for the application of cryosurgery planning. *Cryobiology* 2008;56:248-50.
371. Radhakrishnan K, So EL, Silbert PL et al. Predictors of outcome of anterior temporal lobectomy for intractable epilepsy: a multivariate study. *Neurology* 1998;51:465-71.
372. Raedt R, Van Dycke A, Vonck K et al. Cell therapy in models for temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2007;16:565-78.
373. Ram Z, Cohen ZR, Harnof S et al. Magnetic resonance imaging-guided, high-intensity focused ultrasound for brain tumor therapy. *Neurosurgery* 2006;59:949-56.
374. Ramos E, Benbadis S, Vale FL. Failure of temporal lobe resection for epilepsy in patients with mesial temporal sclerosis: results and treatment options. Clinical article. *J Neurosurg* 2009;110:1127-34.
375. Raol YH, Lund IV, Bandyopadhyay S et al. Enhancing GABA(A) receptor alpha 1 subunit levels in hippocampal dentate gyrus inhibits epilepsy development in an animal model of temporal lobe epilepsy. *J. Neurosci* 2006;26:11342-6.
376. Rathore C, Panda S, Sarma PS et al. How safe is it to withdraw antiepileptic drugs following successful surgery for mesial temporal lobe epilepsy? *Epilepsia* 2011;52:627-35.
377. Rausch R, Henry TR, Ary CM et al. Asymmetric interictal glucose hypometabolism and cognitive performance in epileptic patients. *Arch. Neurol* 1994;51:139-44.
378. Rausch R, Kraemer S, Pietras CJ et al. Early and late cognitive changes following temporal lobe surgery for epilepsy. *Neurology* 2003;60:951-9.
379. Régis J, Arkha Y, Yomo S et al. Radiosurgery for drug-resistant epilepsies: state of the art, results and perspectives. *Neurochirurgie* 2008;54:320-31.
380. Régis J, Bartolomei F, Hayashi M et al. Gamma Knife surgery, a neuromodulation therapy in epilepsy surgery! *Acta Neurochir Suppl* 2002;84:37-47.
381. Régis J, Bartolomei J, Chauvel P. Epilepsy. *Prog Neurol Surg* 2007;20:267-78.
382. Régis J, Bartolomei F, Rey M et al. Gamma knife surgery for mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 2000;93 Suppl 3:141-6.
383. Régis J, Bartolomei F, Rey M et al. Gamma knife surgery for mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1999;40:1551-6.
384. Régis J, Carron R, Park M. Is radiosurgery a neuromodulation therapy? : A 2009 Fabrikant award lecture. *J Neurooncol* 2010;98:155-62.
385. Régis J, Kerkerian-Legoff L, Rey M, et al. First biochemical evidence of differential functional effects following gamma knife surgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 1996; 66: 29-38.
386. Régis J, Levivier MM. Radiosurgery for intractable epilepsy. *Tech Neurosurg* 2003;9:191-203.
387. Régis J, Peragui JC, Rey M et al. First selective amygdalohippocampal radiosurgery for 'mesial temporal lobe epilepsy'. *Stereotact Funct Neurosurg* 1995;64 Suppl 1:193-201.
388. Régis J, Rey M, Bartolomei F et al. Gamma knife surgery in mesial temporal lobe epilepsy: a prospective multicenter study. *Epilepsia* 2004;45:504-15.
389. Régis Y, Roberts DW. Gamma Knife radiosurgery relative to microsurgery: epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999;72 Suppl 1:11-21.
390. Régis J, Scavarda D, Tamura M, et al. Epilepsy related to hypothalamic hamartomas: surgical management with special reference to gamma knife surgery. *Childs Nerv Syst*. 2006;22:881-95.
391. Reimer P, Bremer C, Horch C et al. MR-monitored LITT as a palliative concept in patients with high grade gliomas: Preliminary clinical experience. *J Magn Reson Imaging* 1998;8:240-44.
392. Reisch R, Stadie A, Kockro R et al. The minimally invasive supraorbital subfrontal key-hole approach for surgical treatment of temporomesial lesions of the dominant hemisphere. *Minim Invasive Neurosurg* 2009;52:163-9.
393. Renowden SA, Matkovic Z, Adams CB et al. Selective amygdalohippocampectomy for hippocampal sclerosis: postoperative MR appearance. *Am J Neuroradiol* 1995;16:1855-61.
394. Reuber M, Andersen B, Elger CE et al. Depression and anxiety before and after temporal lobe epilepsy surgery. *Seizure* 2004;13:129-35.

395. Rheims S, Didelot A, Guenot M et al. Subcontinuous epileptiform activity after failed hippocampal radiosurgery. *Epilepsia* 2011;52:1425-9.
396. Rheims S, Fischer C, Ryvlin P. Long-term outcome of gamma-knife surgery in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2008;80:23-9.
397. Riban V, Fitzsimons HL, Doring MJ. Gene therapy in epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:24-32.
398. Richardson RM, Broaddus WC, Holloway KL et al. Heterotypic neuronal differentiation of adult subependymal zone neuronal progenitor cells transplanted to the adult hippocampus. *Mol Cell Neurosci* 2005;28:674-82.
399. Richichi C, Lin EJ, Stefanin D et al. Anticonvulsant and antiepileptogenic effects mediated by adenoassociated virus vector neuropeptide Y expression in the rat hippocampus. *J Neurosci* 2004; 24: 3051-9.
400. Rogawski MA. Convection-enhanced delivery in the treatment of epilepsy. *Neurotherapeutics* 2009;6:344-51.
401. Rochlitz CF. Gene therapy of cancer. *Swiss Med Wkly* 2001;131:4-9.
402. Romanelli P, Anselmi D. Radiosurgery for epilepsy. *Lancet Neurol* 2006;5:613-20.
403. Ring HA, Moriarty J, Trimble MR. A prospective study of the early postsurgical psychiatric associations of epilepsy surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:601-4.
404. Roberti F, Potolicchio SJ, Caputy AJ. Tailored anteromedial lobectomy in the treatment of refractory epilepsy of the temporal lobe: long term surgical outcome and predictive factors. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:158-65.
405. Romanelli P, Anselmi DJ. Radiosurgery for epilepsy. *Lancet Neurol* 2006;5:613-20.
406. Ruitenbergh MJ, Eggers R, Boer GJ et al. Adeno-associated viral vectors as agents for gene delivery: application in disorders and trauma of the central nervous system. *Methods* 2002;28:182-94.
407. Ryvlin P. Beyond pharmacotherapy: surgical management. *Epilepsia*. 2003;44 Suppl 5:23-8.
408. Sahay A, Drew MR, Hen R. Dentate gyrus neurogenesis and depression. *Prog Brain Res* 2007;163:697-822.
409. Salanova V, Andermann F, Rasmussen T, Olivier A, Quesney L: The running down phenomenon in temporal lobe epilepsy. *Brain* 1996;119:989-96.
410. Salanova V, Markand O, Worth R. Temporal lobe epilepsy: analysis of failures and the role of reoperation. *Acta Neurol Scand* 2005;111:126-33.
411. Sagher O, Thawani JP, Etame AB et al. Seizure outcomes and mesial resection volumes following selective amygdalohippocampectomy and temporal lobectomy. *Neurosurg Focus* 2012;32:E8.
412. Sangro B, Prieto J. Gene therapy for liver cancer: clinical experience and future prospects. *Curr Opin Mol Ther* 2010;12:561-9.
413. Sartorius CJ, Berger MS. Rapid termination of intraoperative stimulation-evoked seizures with application of cold ringer's lactate to the cortex. Technical note. *J Neurosurg* 1998;88:349-51.
414. Sawrie SM, Martin RC, Kuzniecky R et al. Subjective versus objective memory change after temporal lobe epilepsy surgery. *Neurology* 1999;53:1511-7.
415. Saykin AJ, Stafiniak P, Robinson LJ, et al. Language before and after temporal lobectomy: specificity of acute changes and relation to early risk factors. *Epilepsia* 1995;36:1071-7.
416. Seidenberg M, Hermann B, Wyler AR et al. Neuropsychological outcome following anterior temporal lobectomy in patients with and without the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. *Neuropsychology* 1998;12:303-316.
417. Shapiro M. Plasticity, hippocampal place cells, and cognitive maps. *Arch Neurol* 2001;58:874-81.
418. Sherman EM, Wiebe S, Fay- McClymont TB et al. Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery: systematic review and pooled estimates. *Epilepsia* 2011;52:857-69.
419. Shetty AK. Progress in Cell Grafting Therapy for Temporal Lobe Epilepsy. *Neurotherapeutics* 2011;8:721-35.
420. Shetty AK, Hattiangady B. Concise review: prospects of stem cell therapy for temporal lobe epilepsy. *Stem Cells* 2007;25:2396-407.
421. Shetty AK, Turner DA. Fetal hippocampal cells grafted to kainate-lesioned CA3 region of adult hippocampus suppress aberrant supragranular sprouting of host mossy fibers. *Exp Neurol* 1997;143:231-45.
422. Shih YH, Pan DH. Management of supratentorial cavernous malformations: craniotomy versus gamma-knife radiosurgery. *Clin Neurol Neurosurg*. 2005;107:108-112.
423. Shimizu H, Kawai K, Sunaga S et al. Hippocampal transaction for treatment of left temporal lobe epilepsy with preservation of memory. *J Clin Neurosci* 2006;13:322-8.
424. Schachter SC, Schomer DL, Blume H, Ives JR, Joseph J. Porcine fetal GABA-producing neural cell grafts for human partial-onset seizures: safety and feasibility. *Epilepsia* 1998;39(suppl 6):67.

425. Schaller C, Klemm E, Haun D, Schramm J, Meyer B. The transsylvian approach is "minimally invasive" but not "atraumatic". *Neurosurgery* 2002;51:971-6; discussion 976-7.
426. Schaller C, Zentner J. Vasospastic reactions in response to the transsylvian approach. *Surg Neurol* 1998;49:170-5.
427. Scherer F, Anton M, Schillinger U et al. Magnetofection: enhancing and targeting gene delivery by magnetic force in vitro and in vivo". *Gene Ther* 2002;9:102-9.
428. Schmidt D, Baumgartner C, Löscher W. Seizure recurrence after planned discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients after epilepsy surgery: a review of current clinical experience. *Epilepsia* 2004;45:179-86.
429. Schramm J. Temporal lobe epilepsy surgery and the quest for optimal extent of resection: a review. *Epilepsia* 2008;49:1296-307.
430. Schröttner O, Eder HG, Unger F et al. Radiosurgery in lesional epilepsy: brain tumors. *Stereotact Funct Neurosurg* 1998;70(Suppl 1):50-6.
431. Schulz R, Hoppe M, Boesebeck F et al. Analysis of reoperation in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Neurosurgery* 2011;68:89-97; discussion 97.
432. Schulze-Bonhage A. Deep brain stimulation: a new approach to the treatment of epilepsy. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106:407-12.
433. Schwab RS, Sweet WH, Mark VH, Kjellberg RN, Ervin FR. Treatment of intractable temporal lobe epilepsy by stereotactic amygdala lesions. *Trans Am Neurol Assoc* 1965;90:12-9.
434. Schwartz TH. Predicting the unpredictable: stereotactic radiosurgery and temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Curr* 2010;10:150-2.
435. Schwartz TH, Devinsky O, Doyle W, et al. Preoperative predictors of anterior temporal language areas. *J Neurosurg* 1998;89:962-70.
436. Schwartz TH, Spencer DD. Strategies for reoperation after comprehensive epilepsy surgery. *J Neurosurg* 2001;95:615-23.
437. Schwarzmaier HJ, Eickmeyer F, von Tempelhoff W et al. MR-guided laser irradiation of recurrent glioblastomas. *J Magn Reson Imaging* 2005;22:799-803.
438. Siegel AM, Cascino GD, Meyer FB et al. Resective reoperation for failed epilepsy surgery: seizure outcome in 64 patients. *Neurology* 2004;63:2298-302.
439. Siegel AM, Wieser HG, Wichmann W et al. Relationships between MR-imaged total amount of tissue removed, resection scores of specific mediobasal limbic subcompartments and clinical outcome following selective amygdalohippocampectomy. *Epilepsy Research.* 1990; 6:56-65.
440. Simonato M, Zucchini S. Are the neurotrophic factors a suitable therapeutic target for the prevention of epileptogenesis? *Epilepsia* 2010;51 (Suppl 3):48-51.
441. Smith JR, VanderGriff A, Fountas K. Temporal lobectomy in the surgical management of epilepsy: technical report. *Neurosurgery* 2004;54:1531-6.
442. Son EI, Howard MA, Ojemann GA, Lettich E. Comparing the extent of hippocampal removal to the outcome in terms of seizure control. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994;62:232-7.
443. Sorensen AT, Nikitidou L, Ledri M et al. Hippocampal NPY gene transfer attenuates seizures without affecting epilepsy-induced impairment of LTP. *Exp Neurol* 2009;215:328-33.
444. Šourek K, Trávníček V. General and local hypothermia of the brain in the treatment of intractable epilepsy. *J Neurosurg* 1970;33:253-9.
445. Spencer DD. Anteromedial temporal lobectomy: directing the surgical approach to the pathologic substrate. In: Spencer SS, Spencer DD (eds.). *Surgery for epilepsy*, Blackwell Scientific: Boston, 1991:129-48.
446. Spencer DD, Ojemann GA. Overview of therapeutic procedures. In: Engel J Jr, ed. *Surgical treatment of the Epilepsies*, 2nd edn. Philadelphia: Lippincott Raven, 1996:455-71.
447. Spencer DD, Spencer SS, Mattson RH et al. Access to the posterior medial temporal lobe structures in the surgical treatment of temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery* 1984;15:667-71.
448. Spencer SS. Gamma knife radiosurgery for refractory medial temporal lobe epilepsy: too little, too late? *Neurology* 2008;70:1654-5.
449. Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG, et al. Health-related quality of life over time since respective epilepsy surgery. *Ann Neurol* 2007;62:327-34.
450. Spencer SS, Schramm J, Wyler A et al. Multiple subpial transection for intractable partial epilepsy: an international meta-analysis. *Epilepsia* 2002;43:141-5.
451. Springer JA, Binder JR, Hammeke TA et al. Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects— a functional MRI study. *Brain* 1999;122:2033-45.
452. Srikijvilaikul T, Najm I, Foldvary-Schaefer N et al. Failure of gamma knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy: report of five cases. *Neurosurgery* 2004;54:1395-402; discussion 1402-4.

453. Stafiniak P, Saykin AJ, Sperling MR, et al. Acute naming deficits following dominant temporal lobectomy: prediction by age at 1st risk for seizures. *Neurology* 1990;40:1509-12.
454. Steiner L, Lindquist C, Adler JR et al. Clinical outcome of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1992;77:1-8.
455. Stellar S, Cooper IS. Mortality and morbidity in cryothalamectomy for Parkinsonism. A statistical study of 2868 consecutive operations. *J Neurosurg* 1968;28:459-67.
456. Stellar S, Polanyi TG. Lasers in neurosurgery: a historical overview. *J Clin Laser Med Surg* 1992;10:399-411.
457. Sun B, DeSalles AA, Medin PM, et al. Reduction of hippocampal-kindled seizure activity in rats by stereotactic radiosurgery. *Exp Neurol* 1998;154:691-5.
458. Sun FT, Morrell MJ, Wharen RE Jr. Responsive cortical stimulation for the treatment of epilepsy. *Neurotherapeutics* 2008;5:68-74.
459. Sunaga S, Morino M, Kusakabe T et al. Efficacy of hippocampal transection for left temporal lobe epilepsy without hippocampal atrophy. *Epilepsy Behav* 2011;21:94-9.
460. Tacke J, Adam G, Haage P et al. MR-guided percutaneous cryotherapy of the liver: in vivo evaluation with histologic correlation in an animal model, *J Magn Reson Imaging* 2001;13:50-56.
461. Tacke J, Speetzen R, Adam G et al. Experimental MR imaging-guided interstitial cryotherapy of the brain. *Am J Neuroradiol* 2001;22:431-40.
462. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007;131: 861-72.
463. Takaya S, Mikuni N, Mitsueda T et al. Improved cerebral function in mesial temporal lobe epilepsy after subtemporal amygdalohippocampectomy. *Brain* 2009;132:185-94.
464. Talairach J, Bancaud J, Szikla G et al. New approach to the neurosurgery of epilepsy. Stereotaxic methodology and therapeutic results. 1. Introduction and history. *Neurochirurgie* 1974;20(Suppl 1):1-240.
465. Talairach J, David M, Tournoux F. L'exploration chirurgicale stéréotaxique du lobe temporal dans l'épilepsie temporal. Masson, Paris;1958.
466. Talairach J, Szikla G. Amygdalo-hippocampal partial destruction by yttrium-90 in the treatment of certain epilepsies of rhinencephalic manifestation. *Neurochirurgie* 1965;11:233-40.
467. Tanriverdi T, Ajlan A, Poulin N, Olivier A: Morbidity in epilepsy surgery: An experience based on 2449 epilepsy surgery procedures from a single institution. *J Neurosurg* 2009;110:1111-23.
468. Tanriverdi T, Dudley RWR, Hasan A et al. Memory outcome after temporal lobe epilepsy surgery: corticoamygdalohippocampectomy versus selective amygdalohippocampectomy. *J Neurosurg* 2010;113:1164-75.
469. Tanriverdi T, Olivier A. Cognitive changes after unilateral cortico-amygdalohippocampectomy unilateral selective amygdalohippocampectomy in mesial temporal lobe epilepsy. *Turk Neurosurg* 2007;17:91-9.
470. Taoka T, Sakamoto M, Nakagawa H et al. Diffusion tensor tractography of the Meyer loop in cases of temporal lobe resection for temporal lobe epilepsy: correlation between postsurgical visual field defect and anterior limit of Meyer loop on tractography. *Am J Neuroradiol* 2008;29:1329-34.
471. Tatum WO, Moore DB, Stecker MM, et al. Ventricular asystole during vagus nerve stimulation for epilepsy in humans. *Neurology* 1999; 52: 1267-9.
472. Taylor DC. Mental state and temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1972;13:727-65.
473. Taymans JM, Vandenberghe LH, Haute CV et al. Comparative analysis of adeno-associated viral vector serotypes 1, 2, 5, 7, and 8 in mouse brain. *Hum Gene Ther* 2007;18:195-206.
474. Tecoma ES, Laxer KD, Barbaro NM et al. Frequency and characteristics of visual field deficits after surgery for mesial temporal sclerosis. *Neurology* 1993;43:1235-8.
475. Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 2005;128:1188-98.
476. Tellez-Zenteno JF, McLachlan RS, Parrent A, et al. Hippocampal electrical stimulation in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2006;66:1490-4.
477. Téllez-Zenteno JF, Ronquillo LH, Jette N et al. Canadian Epilepsy Surgery Study Group. Discontinuation of antiepileptic drugs after successful epilepsy surgery. A Canadian survey. *Epilepsy Res* 2012 May 15. [Epub ahead of print]
478. Temelkuran B, Hart SD, Benoit G et al. Wavelength-scalable hollow optical fibres with large photonic bandgaps for CO2 laser transmission. *Nature* 2002;420:650-3.
479. Tezer FI, Akalan N, Oguz KK et al. Predictive factors for postoperative outcome in temporal lobe epilepsy according to two different classifications. *Seizure* 2008;17:549-60.
480. Theodore WH, Fisher RS. Brain stimulation for epilepsy. *Lancet Neurol* 2004;3:111-8.

481. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998; 282:1145-7.
482. Thompson KW. Genetically engineered cells with regulatable GABA production can affect after discharges and behavioral seizures after transplantation into the dentate gyrus. *Neurosci* 2005;133:1029-37.
483. Thompson KW, Suchomelova LM. Transplants of cells engineered to produce GABA suppress spontaneous seizures. *Epilepsia* 2004;45:4-12.
484. Thudium MO, Campos AR, Urbach H et al. The basal temporal approach for mesial temporal surgery: sparing the Meyer loop with navigated diffusion tensor tractography. *Neurosurgery* 2010;67(2 Suppl Operative):385-90.
485. Tonini C, Beghi E, Berg AT et al: Predictors of epilepsy surgery outcome: a metaanalysis. *Epilepsy Res* 2004;62:75-87.
486. Tracy SG. High frequency, high potential currents, and x radiation in the treatment of epilepsy. *NY Med J* 1905;13:422-4.
487. Traynelis SF, Dingledine R. Potassium-induced spontaneous electrographic seizures in the rat hippocampal slice. *J Neurophysiol* 1988;59:259-276.
488. Tubbs RS, Miller JH, Cohen-Gadol AA et al. Intraoperative anatomic landmarks for resection of the amygdala during medial temporal lobe surgery. *Neurosurgery* 2010;66:974-7.
489. Tubbs RS, Patwardhan RV, Oakes WJ. Ninth cranial nerve stimulation for epilepsy control. Part 2: surgical feasibility in humans. *Pediatr Neurosurg* 2002;36:244-7.
490. Tufail Y, Yoshihiro A, Pati S et al. Ultrasonic neuromodulation by brain stimulation with transcranial ultrasound. *Nat Protoc* 2011;6:1453-70.
491. Türe U, Harput MV, Kaya AH et al. The paramedian supracerebellar-transtentorial approach to the entire length of the mediobasal temporal region: an anatomical and clinical study. Laboratory investigation. *J Neurosurg* 2012;116:773-91.
492. Tuszynski MH, Thal L, Pay M et al. A phase 1 clinical trial of nerve growth factor gene therapy for Alzheimer disease. *Nat Med* 2005;11:551-5.
493. Tyler WJ. Noninvasive neuromodulation with ultrasound? A continuum mechanics hypothesis. *Neuroscientist* 2011;17:25-36.
494. Umbach W. Opening remarks. In: Umbach W, ed. *Special topics in stereotaxis*. Stuttgart:Hippocrates, 1971:5-10.
495. Umbach W. Discussion remark. In: Umbach W, ed. *Special topics in stereotaxis*. Stuttgart:Hippocrates, 1971:52.
496. Umeoka SC, Lüders HO, Turnbull JP et al. Requirement of longitudinal synchrony of epileptiform discharges in the hippocampus for seizure generation: a pilot study. *J Neurosurg* 2011. [Epub ahead of print]
497. Urnov FD, Rebar EJ, Holmes MC et al. Genome editing with engineered zinc finger nucleases. *Nat Rev Genet* 2010;11: 636-46.
498. Usami K, Kawai K, Koga T et al. Delayed complication after Gamma Knife surgery for mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 2012 Mar 23. [Epub ahead of print]
499. Vajkoczy P, Krakow K, Stodieck S et al. Modified approach for the selective treatment of temporal lobe epilepsy: transsylvian-transcisternal mesial en bloc resection. *J Neurosurg* 1998;88:855-62.
500. Vale FL, Pollock G, Benbadis SR. Failed epilepsy surgery for mesial temporal lobe sclerosis: a review of the pathophysiology. *Neurosurg Focus* 2012;32:E9.
501. Valerio JE, Barnett GH, Sloan AE et al. Results of autoLITT first-in-man phase I clinical trial for recurrent glioblastoma. In *Congress of Neurological Surgeons*. New Orleans 2009.
502. van Buren J, Baldwin M. The architecture of the optic radiations in the temporal lobe of man. *Brain* 1958; 81:15-40.
503. Van Dycke A, Raedt R, Vonck K et al. Local delivery strategies in epilepsy; a focus on adenosine. *Seizure* 2011;20:376-82.
504. Vaz SA. Nonverbal memory functioning following right anterior temporal lobectomy: a meta-analytic review. *Seizure* 2004;13:446-452.
505. Velasco AL, Velasco F, Velasco M, et al. Electrical stimulation of the hippocampal epileptic foci for seizure control: a double-blind, long-term follow-up study. *Epilepsia* 2007;48:1895-903.
506. Velasco AL, Velasco M, Velasco F et al. Subacute and chronic electrical stimulation of the hippocampus on intractable temporal lobe seizures: Preliminary report. *Arch Med Res* 2000;31:316-28.
507. Vezzani A. Gene therapy in epilepsy. *Epilepsy Curr* 2004;4:87-90.
508. Victorio VJ, Benson DF, Grafton ST, et al. Depression in complex partial seizures. *Arch Neurol* 1994;51:155-63.

509. Vida P. Creation of Transgenic Lines Using Microparticle Bombardment Methods. *C. elegans* 2006; 351: 93–108.
510. Vladyka V. Tactics in surgical treatment of epilepsy and its realization in cases of temporal epilepsy. *Cesk Slov Neurol Neurochir* 1978;41:95-106.
511. Vojtěch Z, Krámská L, Malíková H et al. Cognitive outcome after stereotactic amygdalohippocampectomy. *Seizure* 2012;21:327-33.
512. Vojtech Z, Vladyka V, Kalina M et al. The use of radiosurgery for the treatment of mesial temporal lobe epilepsy and long-term results. *Epilepsia* 2009;50:2061-71.
513. Wachi M, Tomikawa M, Fukuda M et al. Neuropsychological changes after surgical treatment for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2001;42 Suppl 6:4-8.
514. Waldau B, Hattiangady B, Ramkumar R et al. Medial Ganglionic Eminence-derived Neural Stem Cell Grafts Ease Spontaneous Seizures and Restore GDNF Expression in a Rat Model of Chronic Temporal Lobe Epilepsy. *Stem Cells* 2010;28:1153-64.
515. Walder HA. Some considerations on cryotherapy in neurosurgery. *Clin Neurol Neurosurg* 1975;78:225-45.
516. Walder HA, Jaspar HH, Meijer E. Application of cryotherapy in cerebrovascular anomalies. An experimental and clinical study. *Psychiatry Neurol Neurochir* 1970;73:471-86.
517. Walker AE, Blumer D. Behavioral effects of temporal lobectomy for temporal lobe epilepsy. In: Blumer D, ed. *Psychiatric aspects of epilepsy*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1984:295-323.
518. Walther W, Stein U. Viral vectors for gene transfer: a review of their use in the treatment of human diseases. *Drugs* 2000;60:249-71.
519. Walton L, Bomford CK, Ramsden D. The Sheffield stereotactic radiosurgery unit: physical characteristics and principles of operation. *Br J Radiol* 1987;60:897-906.
520. Watson C, Jack CR, Cendes F. Volumetric magnetic resonance imaging. Clinical applications and contributions to the understanding of temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1997;42:1521-31.
521. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001;345:311-8.
522. Wieser HG. Selective amygdalohippocampectomy has major advantages. In: Miller JW, Silbergeld DL, editors. *Epilepsy Surgery: Principles and Controversies*. New York: Taylor & Francis; 2006:465-78.
523. Wieser HG, Yaşargil MG. Selective amygdalo-hippocampectomy as a surgical treatment of mesial limbic epilepsy. *Surg Neurol* 1982;17: 445-57.
524. Wilson SJ, Bladin PF, Saling MM et al. Characterizing psychological outcome trajectories following seizure surgery. *Epilepsy Behav* 2005;6:570-80.
525. Wilson SJ, Bladin PF, Saling MM et al. The longitudinal course of adjustment after seizure surgery. *Seizure* 2001;10:165-72.
526. Wheatley BM. Selective amygdalohippocampectomy: the trans-middle temporal gyrus approach. *Neurosurg Focus* 2008;25:E4.
527. Whitman S, Hermann BP, Gordon AC. Psychopathology in epilepsy: how great is the risk? *Biol Psychiatry* 1984;19:213-36.
528. Whittaker DK. Repeat freeze cycles in cryosurgery of oral tissues, *Br Dent J* 1975;139:459-65.
529. Wichterle H, Garcia-Verdugo JM, Herrera DG et al. Young neurons from medial ganglionic eminence disperse in adult and embryonic brain. *Nat Neurosci* 1999;2:461-6.
530. Winkler PA. Perspective Commentary on the Beneficial Use of a New Hand-Held CO(2) Laser Fiber in the Resection of a Calcified and Vascular Intraventricular Tumor. *World Neurosurg* 2011 Nov 7. [Epub ahead of print].
531. Wolf P. The history of surgical treatment of epilepsy in Europe. In: Lüders H, ed. *Epilepsy surgery*, New York: Raven Press, 1991:9-17.
532. Wolf RL, Ivnik RJ, Hirschorn KA et al. Neurocognitive efficiency following left temporal lobectomy: standard versus limited resection. *J Neurosurg* 1993;79:76-83.
533. Wong SW, Jong L, Bandur D et al. Cortical reorganization following anterior temporal lobectomy in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2009;73:518-25.
534. Worgall S, Sondhi D, Hackett NR et al. Treatment of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis by CNS administration of a serotype 2 adeno-associated virus expressing CLN2 cDNA. *Hum Gene Ther* 2008;19:463-74.
535. Wrench JM, Rayner G, Wilson SJ. Profiling the evolution of depression after epilepsy surgery. *Epilepsia* 2011;52:900-8.
536. Wyler AR, Hermann BP, Somes G. Extent of medial temporal resection on outcome from anterior temporal lobectomy: A randomized prospective study. *Neurosurgery* 1995;37:982-91.
537. Yang I, Barbaro NM. Advances in the radiosurgical treatment of epilepsy. *Epilepsy Curr* 2007;7:31-5.

538. Yang XF, Kennedy BR, Lomber SG, Schmidt RE, Rothman SM: Cooling produces minimal neuropathology in neocortex and hippocampus. *Neurobiol Dis* 2006;23:637-43.
539. Yang XF, Ouyang Y, Kennedy BR et al. Cooling blocks rat hippocampal neurotransmission by a presynaptic mechanism: observations using 2-photon microscopy. *J Physiol* 2005;567:215-224.
540. Yang XF, Rothman SM. Focal cooling rapidly terminates experimental neocortical seizures. *Ann Neurol* 2001;49:721-6.
541. Yang WD, Yu Q, Zhang JN et al. Stereotactic combined amygdala and hippocampus lesions for treatment of medial temporal lobe epilepsy. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2005;43:616-9.
542. Yaşargil MG, Kraysenbühl N, Roth P et al. The selective amygdalohippocampectomy for intractable temporal limbic seizures. *J Neurosurg* 2010;112:168-85.
543. Yasargil MG, Teddy PJ, Roth P. Selective amygdalo-hippocampectomy: operative anatomy and surgical technique. *Adv Tech Stand Neurosurg* 1985;12:93-123.
544. Yaşargil MG, Wieser HG, Valavanis A et al. Surgery and results of selective amygdala-hippocampectomy in one hundred patients with nonlesional limbic epilepsy. *Neurosurg Clin N Am* 1993;4:243-61.
545. Yen DJ, Chung WY, Shih YH et al. Gamma knife radiosurgery for the treatment of recurrent seizures after incomplete anterior temporal lobectomy. *Seizure* 2009;18:511-4.
546. Yenari MA, Liu J, Zheng Z et al. Antiapoptotic and anti-inflammatory mechanisms of heat-shock protein protection. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1053:74-83.
547. Yogarajah M, Focke NK, Bonelli S et al. Defining Meyer's loop-temporal lobe resections, visual field deficits and diffusion tensor tractography. *Brain* 2009;132:1656-68.
548. Zachenhofer I, Novak K, Baumgartner C et al. Reoperation after selective amygdalohippocampectomy: an MRI analysis of the extent of temporomesial resection in ten cases. *Acta Neurochir (Wien)* 2011;153:239-48.
549. Zamotrinsky AV, Kondratiev B, de Jong JW. Vagal neurostimulation in patients with coronary artery disease. *Auton Neurosci* 2001;88:109-16.