

**Univerzita Karlova v Praze**

**2. lékařská fakulta**

Studijní program: Neurovědy



**MUDr. Martin Kudr**

**Analýza významu funkčně zobrazovacích metod v diagnostice  
fokální farmakorezistentní epilepsie**

Analysis of value of functional neuroimaging methods in diagnostics of focal  
intractable epilepsy

Disertační práce

Vedoucí závěrečné práce / Školitel:

Doc. MUDr. Pavel Kršek, Ph. D.

Praha, 2014

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, 9. února 2014

MUDr. Martin Kudr

## Identifikační záznam

KUDR, Martin. *Analýza významu funkčně zobrazovacích metod v diagnostice fokální farmakorezistentní epilepsie. [Analysis of value of functional neuroimaging methods in diagnostics of focal intractable epilepsy]*. Praha, 2014. 52s., 4 příl. Disertační práce (Ph. D.). Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta, Klinika dětské neurologie. Vedoucí práce Kršek, Pavel.

## Poděkování

Děkuji svému školiteli Doc. MUDr. Pavlovi Krškovi Ph. D. za obětavou pomoc a vedení jak v postgraduálním studiu, tak při každodenní práci s dětskými pacienty s epilepsií.

*Verba docent, exempla trahunt.*

Děkuji rovněž vedení Kliniky dětské neurologie 2. If UK a FN Motol – jmenovitě Prof. MUDr. Vladimíru Komárkovi DrSc. a Prim. MUDr. Věře Sebroňové. Děkuji však i ostatním kolegům z našeho pracoviště. Je pro mě ctí pracovat v kolektivu tak skvělých lékařů.

Děkuji své rodině, zejména své ženě Lucii a dceři Valerii. Jsou oporou a posilou, ale i kořením, smyslem a radostí mého života.

## Seznam použitých zkratk

BOLD – blood oxygen level dependent contrast

DTI – diffusion tensor imaging

FCD – focal cortical dysplasia, fokální kortikální dysplazie

EEG – elektroencefalografie

ETLE – extratemporal lobe epilepsy, extratemporální epilepsie

EZ – epileptogenní zóna

FDG – fluor-deoxy-glukóza

fMRI – functional magnetic resonance imaging, funkční magnetická rezonance

ICE – International Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes

ICES – International Classification of Epileptic Seizures

ILAE – International League Against Epilepsy

MRI – magnetic resonance imaging, magnetická rezonance

PET – positron emission tomography, pozitronová emisní tomografie

rCP – regional cerebral perfusion, regionální cerebrální perfúze

SISCOM – subtraction of ictal SPECT coregistered to MRI

SPECT – single photon emission computer tomography, jednofotonová emisní počítačová tomografie

SSC – Semiological Seizure Classification

STATISCOM – statistical ictal SPECT coregistered to MRI

TLE – temporal lobe epilepsy, temporální epilepsie

# Obsah

Souhrn.....	7
Abstract.....	9
1.Úvod.....	11
1.1.Epilepsie.....	11
1.1.1.Historie studia epilepsie.....	11
1.1.2.Klasifikace epileptických záchvatů a epilepsí.....	12
1.1.3.Fokální záchvaty na podkladě poruch vývoje mozkové kůry.....	14
1.1.4.Farmakorezistentní epilepsie.....	16
1.2.Epileptochirurgie, epileptogenní zóna.....	17
1.3.Diagnostické metody v epileptochirurgii.....	18
1.3.1.Magnetická rezonance.....	19
1.3.2.Pacienti s fokálními záchvaty a MRI-neleziózní epilepsí.....	19
1.3.3.Funkčně zobrazovací metody.....	20
1.3.4.Jednofotonová emisní počítačová tomografie (SPECT).....	20
1.3.5.Pozitronová emisní tomografie (PET).....	22
1.3.6.Další funkčně zobrazovací metody.....	23
2.Cíle a hypotézy postgraduální práce.....	25
3.Methodika.....	27
4.Výsledky.....	28
5.Souhrny jednotlivých studií.....	29
5.1.Studie č.1.....	29
5.2.Studie č.2.....	30
5.3.Studie č.3.....	31
5.4.Studie č. 4.....	32
6.Souhrná diskuze.....	34
7.Závěr.....	42
8.Reference.....	43
9.Seznam příloh.....	52

## Souhrn

S prevalencí 0.5 – 1 % patří epilepsie k nejčastějším neurologickým onemocněním. U nemalé části zejména dětských pacientů s nezvladatelnými ložiskovými záchvaty je příčinou onemocnění lokalizovaná porucha vývoje mozkové kůry – tzv. fokální kortikální dysplázie (FCD). Pro tyto pacienty je často jedinou nadějí na plnohodnotný život neurochirurgický (epileptochirurgický) výkon, jehož cílem je odstranění tzv. epileptogenní zóny (EZ), tzn. mozkové tkáně „nezbytné“ pro vznik epileptických záchvatů. V současné době neexistuje exkluzivní diagnostický test, který by dokázal EZ spolehlivě určit a hypotéza o její lokalizaci vzniká jako průsečík nepřímých informací mnoha diagnostických postupů. Velký význam v této diagnostice mají neurovizuální metody, zejména magnetická rezonance (MRI), ovšem velmi důležité jsou rovněž tzv. funkčně zobrazovací metody, které zobrazují funkční stav vyšetřované tkáně.

Cílem této postgraduální práce je analýza významu funkčně zobrazovacích metod (konkrétně SPECT resp. SISCOM a FDG-PET) v předoperační lokalizaci epileptogenní zóny u pacientů s fokální farmakorezistentní epilepsií.

V první studii se zabýváme významem iktálního SPECT vyšetření při lokalizaci EZ u dětských pacientů s FCD. Analyzován byl rozsáhlý soubor pacientů z Miami Children's Hospital, Florida a jejich iktálních SPECT vyšetření. Studie prokázala, že kompletní resekce zóny hyperperfúze významně predikuje příznivý výsledek operace. Zároveň bylo prokázáno, že význam iktálního SPECT vyšetření pro lokalizaci EZ je srovnatelný s lokalizační hodnotou kombinace MRI a intrakraniálního EEG vyšetření. Studie neprokázala lokalizační význam subkortikálních SPECT aktivací.

Ve druhé studii je hodnocen přínos SISCOM a FDG-PET vyšetření k lokalizaci EZ u pacientů s fokální farmakorezistentní epilepsií s normálním MRI nálezem. Studie prokázala, že kompletní resekce SISCOM fokusu, ložiska FDG-PET hypometabolizmu i oblasti mozkové kůry vykazující významné abnormality na intrakraniálním EEG spolehlivě predikuje dobrý výsledek operace u studovaných pacientů.

Třetí studie navazuje na první studii. Ve stejném souboru dětských pacientů s FCD operovaných v Miami Children's Hospital jsme se pokusili zjistit prediktory nálezů při iktálním SPECT vyšetření. Závěrem studie je, že k získání lokalizovaného výsledku SPECT vyšetření je nejvýznamnější časné podání radiofarmaka při záchvatu. Rozsah iktálního SPECT nálezu

však může být ovlivněn také trváním záchvatu, rozsahem skalpového EEG nálezu, přítomností strukturální léze na MRI a může být asociován s určitým typem operace a histologickým nálezem.

Studie uvedené v předkládané postgraduální práci zpřesňují význam funkčně zobrazovacích metod (konkrétně SPECT resp. SISCOM a FDG-PET) v předoperační lokalizaci EZ u pacientů s fokální farmakorezistentní epilepsií. Nadále je však třeba mít na paměti, že neexistuje jeden exkluzivní diagnostický test k lokalizaci EZ a že přístup k pacientovi, k jeho onemocnění i k výsledkům prováděných vyšetření musí být vždy komplexní (tak jak ilustruje kazuistika ve čtvrté uvedené studii).



## Abstract

Epilepsy is one of the most common neurological disorders with prevalence 0,5 to 1 %. Considerable number of patients (particularly children) suffers from intractable focal epilepsy caused by focal cortical dysplasia (FCD) – a localized malformation of cortical development. The only treatment option in these patients remains resective epilepsy surgery. Its goal is to remove the epileptogenic zone (EZ) defined as the area of the cerebral cortex that is indispensable for the generation of epileptic seizures. There is currently no exclusive diagnostic test for localizing EZ localization; the localization hypothesis is based on combination of more diagnostic methods. Neuroimaging methods (especially magnetic resonance imaging - MRI) are crucial for localizing EZ; however, functional neuroimaging methods analyzing different functional aspects of the brain tissue can be equally important.

The goal of this PhD study is to analyze value of functional neuroimaging methods (especially SPECT and SISCOM respectively and FDG-PET) for the EZ localization in patients with focal intractable epilepsy.

In the first presented study we analyzed value of ictal SPECT examination for the EZ localization in a large cohort of pediatric patients with FCD operated on in Miami Children's Hospital, Florida. The study proved that complete surgical removal of SPECT hyperperfusion zone strongly predicts favorable postsurgical patients outcome. We also demonstrated that ictal SPECT is as important for the EZ localization as the combination of MRI and intracranial EEG. The study did not prove practical localization value of subcortical SPECT activations.

In the second presented study we assessed the value of SISCOM and FDG-PET for the EZ localization in patients with focal intractable epilepsy and normal MRI finding. The study revealed that complete removal of the SISCOM focus, the PET hypometabolism area and the cortical region exhibiting prominent abnormalities on intracranial EEG is highly predictive of favorable postsurgical outcome.

The third presented study is continuing the first study. We analyzed predictors of the extent of ictal SPECT hyperperfusion zone in the same cohort of patients with FCD surgically treated in Miami Children's Hospital. We concluded that the early radiotracer injection is crucial for obtaining more localized ictal SPECT study; however, the seizure duration, type of scalp EEG finding and presence of structural MRI pathology could also influence the extent of ictal SPECT hyperperfusion. SPECT findings might be associated with certain types of

epilepsy surgery and histopathological findings as well.

To summarize, our PhD study helps to specify the value of functional imaging methods (specifically SPECT and SISCOM, respectively and FDG-PET) for preoperative EZ localization in patients with focal intractable epilepsy. It is however still necessary to bear in mind that there is no exclusive diagnostic test for the EZ localization and that approach to the patient, to his illness and to results of used diagnostic tests need to remain complex (as showed in the fourth presented study).

# 1. Úvod

## 1.1. *Epilepsie*

Epilepsie je heterogenní skupina onemocnění, jejichž hlavním příznakem jsou epileptické záchvaty. Již v roce 1873 definoval Hughlings Jackson epilepsii jako „...occasional, sudden, excessive, rapid, and local discharges of grey matter“ (Jackson, 1873) a tuto definici je i dnes možné považovat za platnou.

Dle definice Mezinárodní ligy proti epilepsii (ILAE) (Fisher a kol., 2005) je epileptický záchvat charakterizován přechodnými klinickými příznaky a/nebo symptomy, které vznikají v důsledku abnormálně excesivní a/nebo synchronní aktivity neuronů. Epilepsie je potom onemocnění mozku charakterizované trvalou predispozicí ke vzniku epileptických záchvatů a neurobiologickými, kognitivními, psychologickými a sociálními následky tohoto onemocnění. S prevalencí 0.5 – 1 % patří epilepsie k nejčastějším neurologickým onemocněním. Dá se předpokládat, že tomu tak bylo i v lidské historii.

### 1.1.1. *Historie studia epilepsie*

První zmínky o epilepsii byly nalezeny již ve starověkých textech (Eadie and Bladin, 2001; Magiorkinis a kol., 2010; Panayiotopoulos, 2010) – nejspíše nejstarší záznam o epilepsii je zachycen v textu napsaném v akkadštině, mrtvém semitském jazyku užívaném v Mezopotámii. Text pochází z období cca 2000 let před Kristem a popisuje symptomy odpovídající epileptickému záchvatu. Další zmínky o epilepsii ze starověkého světa pocházejí z Egypta z chirurgického papyru Edwina Smitha (cca okolo roku 1700 před Kristem). V babylonském Chammurapiho zákoníku z doby cca 1790 před Kristem je zmínka o možnosti navrácení koupeného otroka, pokud tento onemocní do jednoho měsíce nemocí Bennu, kterou byla nejspíše míněna epilepsie. O epilepsii pojednává i babylonské dílo Sakkiku („všechny nemoci“) z let 1067-1046 před Kristem. V rámci indické medicíny je epilepsie popisována v nejstarším díle ayurvédské medicíny Caraka Samhita (cca 6. století před Kristem).

Etymologicky má slovo epilepsie původ v řeckém slově „epilambanein“ - „popadnout, chytit, posednout“. V antickém Řecku byla epilepsie popisována různými termíny, které často

odkazovaly na nadpřirozený původ nemoci. V tomto ohledu se jeví jako nadčasové Hippokratovo dílo „O svaté nemoci“, ve kterém Hippokrates nadpřirozený původ epilepsie zpochybňuje. Hippokrates se rovněž jako první domníval, že orgánem postiženým při epilepsii je mozek.

Obdobný názor zastával později v antickém Římě Galén (Claudius Galenus) - epilepsii rozděluje na několik druhů, mezi nimi i idiopatickou, vycházející z primárního postižení mozku. Práce Galéna zůstaly na dlouhou dobu základem pro vědecký popis epilepsie. Dalším Římanem zabývajícím se studiem epilepsie byl Aretaeus z Kappadokie, který mimo jiné popsal halucinace občasně předcházející rozvoji epileptického záchvatu.

V období středověku byl pokrok ve studiu epilepsie minimální, příčiny epilepsie byly spatřovány v náboženském či nadpřirozeném původu.

Teprve v období renesance a později v období osvícení se navrácí vědecký a systematický přístup do studia medicíny a tento vývoj se nevyhnul ani studiu epilepsie. To zažívá rozmach v 19. století s vrcholem v pracích Johna Hughlingse Jacksona (Sidiropoulou a kol., 2010) a následně pokračuje v podobě obrovského rozvoje diagnostiky a léčby epilepsie ve 20. a 21. století.

### **1.1.2. Klasifikace epileptických záchvatů a epilepsií**

Klasifikace epileptických záchvatů a epilepsií prochází vývojem a není definitivní. Jedním z důvodů je fakt, že na epilepsie a epileptické záchvaty můžeme nahlížet z několika hledisek. Navíc díky rozvoji diagnostických metod a díky novým poznatkům v neurovědách se klasifikace nadále vyvíjí a je předmětem četných diskuzí.

Základní dělení epileptických záchvatů (v klinické praxi nadále hojně používané) je dělení na záchvaty parciální a generalizované dle **mezinárodní klasifikace epileptických záchvatů** (ICES) z roku 1981:

- **Parciální záchvaty** jsou ty, u nichž počáteční klinické a elektrofyziologické změny svědčí pro začátek záchvatu v části jedné mozkové hemisféry. Pokud nedošlo k narušení vědomí, záchvat se klasifikuje jako simplexní parciální, v opačném případě jako komplexní parciální. Třetí skupinou parciálních záchvatů jsou parciální záchvaty se sekundární generalizací. Všechny tři uvedené skupiny parciálních záchvatů mají své další podskupiny.

- **Generalizované záchvaty** jsou ty záchvaty, u kterých počáteční klinické/EEG změny svědčí

pro zapojení obou hemisfér. Vědomí může být ovlivněno a porucha vědomí může být první manifestací záchvatu. Motorické příznaky jsou bilaterální, stejně jako iniciální elektrofyziologické příznaky. Generalizované záchvaty jsou rozděleny na absence, myoklonické, klonické, tonické, tonicko-klonické a atonické záchvaty a opět jsou definovány další podskupiny zmíněných typů záchvatů.

- poslední skupinou jsou **neklasifikovatelné epileptické záchvaty**.

V roce 1989 byla publikována **mezinárodní klasifikace epilepsií a epileptických syndromů (ICE)** (Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes, 1989), která vychází z mezinárodní klasifikace epileptických záchvatů (ICES) a rozděluje epilepsie ve dvou osách:

- **dle lokalizace** do 4 hlavních kategorií:

- fokální (ložiskové, parciální)
- generalizované
- nezařaditelné jako fokální či generalizované
- zvláštní syndromy

- **dle etiologie** na:

- idiopatické epilepsie – bez známé jasně prokázané organické příčiny ovšem s předpokládanou genetickou příčinou
- symptomatické epilepsie – se známou prokazatelnou organickou příčinou
- kryptogenní epilepsie – jedná se o pravděpodobně symptomatické epilepsie, jejichž etiologie však zůstává nejasná

Výše uvedená klasifikace epileptických záchvatů a epilepsií již neodpovídá současným poznatkům v epileptologii. Bylo provedeno několik pokusů o revizi obou klasifikací, nebylo však dosaženo potřebného konsenzu. Až v roce 2010 ILAE publikovala všeobecně akceptovanou **revizi současné terminologie a konceptů pro klasifikaci epilepsií a epileptických záchvatů** (Berg a kol., 2010). Nejedná se však o zcela novou klasifikaci a dá se předpokládat další diskuze před vydáním definitivní podoby nové klasifikace.

Z hlediska lokalizace záchvatů patří mezi nejdůležitější změny **definice fokálních a generalizovaných záchvatů**:

- **fokální záchvaty** začínají v neuronálních sítích limitovaných na jednu hemisféru, mohou mít původ v subkortikálních strukturách, mohou být lokalizované či široce propagované. U

některých pacientů může být přítomno více neuronálních sítí zodpovědných za vznik záchvatů a tedy i více typů záchvatů, ale každý takový typ záchvatu má svůj stálý konzistentní počátek. Fokální záchvaty nadále nejsou rozdělovány na simplexní a komplexní, i když koncept popisu vědomí v průběhu záchvatu zůstal. Fokální záchvaty by měly být popisovány jednotlivými doporučenými deskriptory (Blume a kol., 2001).

- **generalizované záchvaty** začínají v určitých částech rychle se zapojujících, bilaterálních neuronálních sítí. Součástí těchto sítí mohou být kortikální i subkortikální struktury. I když jednotlivé záchvaty mohou vypadat lokalizovaně, jejich lokalizace a lateralizace není konzistentní. Záchvaty mohou být asymetrické.

Další změny byly provedeny v zařazení či pojmenování **neonatálních záchvatů, absencí, spasmů a myoklonických atonických záchvatů.**

**Z hlediska etiologie epilepsie** byl nahrazen termín idiopatická epilepsie termínem **genetická epilepsie**, termín symptomatická epilepsie termínem **strukturální/metabolická epilepsie** a termín kryptogenní epilepsie termínem „**neznámá příčina**“ **epilepsie**. Je potřeba podotknout, že některé z uvedených terminologických změn jsou částí odborníků kritizovány a v této oblasti tak lze předpokládat další vývoj.

Rozvoj video/EEG monitorování a nutnost správného popisu záchvatů si vyžádalo vytvoření zcela nové klasifikace epileptických záchvatů založené pouze na iktální semiologii (tj. klinickém popisu) záchvatů. V roce 1998 byla proto publikována **semiologická klasifikace záchvatů (SSC)** (Lüders a kol., 1998). Na rozdíl od klasifikace ICES z roku 1981 je zcela nezávislá na elektrofyziologických či jiných klinických datech.

### **1.1.3. Fokální záchvaty na podkladě poruch vývoje mozkové kůry**

Vedle nádorů a ischemických, hemoragických, posttraumatických, pozánětlivých a jiných lézí, jsou jednou s nejčastějších příčin strukturální epilepsie a fokálních záchvatů poruchy vývoje mozkové kůry.

Vývoj mozkové kůry probíhá ve třech částečně se překrývajících stádiích: (1) proliferace kmenových buněk a jejich diferenciaci v neuroblasty a glioblasty v germinální matrix umístěné pod ependymem mozkových komor, (2) migrace z periventrikulární germinální matrix do vyvíjejícího se kortexu - většinou podél radiálně uspořádané glie, tedy „zevnitř – vně“ (glutámatergني neurony), v některých případech tangenciálně – tedy samotným

kortexem „po povrchu“ vyvíjejících se hemisfér (např. GABAergní neurony), (3) kortikální organizace neokortexu do šesti vrstev doprovázená synaptogenezí a apoptózou (Barkovich a kol., 2012, 1996; Brázdil a kol., 2004; Raymond a kol., 1995).

Výše uvedený vývoj probíhá z velké části do 24. týdne gestačního věku (Rakic, 2000), i když existují práce dokazující vývoj i v posledním trimestru těhotenství. (Cepeda a kol., 2006; Kršek a kol., 2010) Vývoj mozkové kůry může být v kterékoliv fázi narušen, důsledkem jsou potom patologie nazývané malformace kortikálního vývoje (malformations of cortical development, MCD). Platná klasifikace MCD vychází z narušení vývoje v jednotlivých stadiích a dělí se do třech skupin – malformace způsobené (1) abnormální neuronální či gliální proliferací, (2) abnormální neuronální migrací, (3) abnormální kortikální organizací. Poslední úprava klasifikace pochází z roku 2012 (Barkovich a kol., 2012).

Významnou podskupinou MCD jsou fokální kortikální dysplázie (focal cortical dysplasia, FCD), které jsou příčinou farmakorezistentních epilepsií až u 20 % dospělých (Bast a kol., 2006; Fauser a kol., 2006; Lüders and Schuele, 2006) a nejčastější příčinou (až 50 %) farmakorezistentních epilepsií u dětí (Cepeda a kol., 2006; Colombo a kol., 2003; Hildebrandt a kol., 2005; Whiting and Duchowny, 1999; Wyllie a kol., 1998).

FCD poprvé popsal londýnský neuropatolog David Taylor v roce 1971 (Taylor a kol., 1971). V práci byly publikovány výsledky histopatologického vyšetření mozkové tkáně 10 pacientů s farmakorezistentní epilepsií. Abnormality mozkové tkáně byly patrné již pouhým pohledem a palpací, mikroskopické vyšetření pak odhalilo kortikální dysorganizaci, velké bizarní neurony a u poloviny pacientů buňky dnes označované jako balonové. Od roku 1971 bylo termínem FCD označováno široké spektrum poruch kortikálního vývoje.

Tento stav trval až do roku 2004, kdy si významné rozšíření epileptochirurgie a rozvoj nových diagnostických metod vyžádalo zavedení neuropatologické klasifikace kortikálních dysplázií (Palmini a kol., 2004), která rozlišuje:

**- Mírné malformace kortikálního vývoje (mild MCDs)**

- Typ I - hlavním příznakem je přítomnost ektopických neuronů v první korové vrstvě
- Typ II – s ektopickými neurony i v jiných lokalizacích, zejména v hlubších oblastech

bílé hmoty

**- Fokální kortikální dysplázie**

**- FCD I. typu**

- FCD typ IA je charakterizována abnormální kortikální stratifikací

- FCD typ IB navíc i přítomností obrovských a/nebo nezralých neuronů (tj. „menších“ buněčných abnormit)

#### **- FCD II. typu**

- FCD typ IIA je charakterizován stejnými změnami jako FCD typ I + navíc jsou přítomny dysmorfní neurony, řazené již mezi „výrazné“ buněčné abnormity

- FCD typ IIB je charakterizován stejnými změnami jako FCD typ IIA + navíc jsou přítomny balonové buňky

Z výše uvedené klasifikace částečně vychází nová klasifikace kortikálních dysplázií podle ILAE z roku 2011 (Blümcke a kol., 2011).

#### **- FCD I. typu**

- FCD typ IA s abnormální radiální laminací kortexu

- FCD typ IB s abnormální tangenciální laminací kortexu

- FCD typ IC s abnormální radiální a tangenciální laminací kortexu

#### **- FCD II. typu**

- FCD typ IIA - přítomny dysmorfní neurony

- FCD typ IIB - přítomny dysmorfní neurony + balonové buňky

#### **- FCD III. typu**

- FCD typ IIIA - s abnormální laminací kortexu temporálního laloku asociovanou s hipokampální sklerózou

- FCD typ IIIB - s abnormální laminací kortexu asociovaného s gliálním či glioneurálním nádorem

- FCD typ IIIC - s abnormální laminací kortexu asociovaného s vaskulární lézí

- FCD typ IIID - s abnormální laminací kortexu asociovaného s lézí vzniklou v časně fázi života (pre a perinatální změny, postraumatické změny, postinfekční a pozánětlivé změny)

### **1.1.4. Farmakorezistentní epilepsie**

Základním předpokladem léčby epilepsie je správná životospráva, zejména pravidelný spánkový režim a vyvarování se nadměrného požívání alkoholu. U nemalého množství pacientů je epilepsie kompenzovaná pouze díky dodržování těchto základních návyků. Většina epileptiků však potřebuje pravidelnou profylaktickou medikamentózní léčbu antiepileptiky. V současnosti je k dispozici přes 20 druhů antiepileptických léků, jejichž



správná indikace může snížit množství záchvatů na minimum, případně můžou záchvaty u pacienta zcela vymizet. Až u 30 % nemocných však nelze onemocnění dostupnými antiepileptiky zvládnout (Perucca a kol., 2007), v takovém případě se jedná o epilepsii farmakorezistentní. Ta je definována jako epilepsie, u které došlo k selhání léčby dvěma správně nasazenými, užívanými a tolerovanými antiepileptickými léky (Kwan a kol., 2009).

## **1.2. Epileptochirurgie, epileptogenní zóna**

Pro nemocné s farmakorezistentní fokální epilepsií je často jedinou nadějí na plnohodnotný život resekční epileptochirurgická operace, jejímž cílem je odstranění **tzv. epileptogenní zóny (EZ)**. Ta je definována jako oblast mozku, která je „nezbytná“ pro vznik epileptických záchvatů (Rosenow a Lüders, 2001). Po úplném odstranění EZ by měly u pacienta epileptické záchvaty vymizet. Z výše uvedeného vyplývá, že teprve po operaci je možné určit, zda EZ byla odstraněna kompletně či nikoliv. V současnosti neexistuje exkluzivní diagnostický test, který by dokázal EZ spolehlivě určit. Hypotéza o její lokalizaci vzniká jako průsečík nepřímých informací mnoha diagnostických postupů.

Ve vztahu k EZ jsou definovány i další oblasti mozkové tkáně, jejichž lokalizace je pro úspěch epileptochirurgické operace rovněž nezbytná (viz Rosenow a Lüders, 2001).

Jedná se o **symptomatogenní zónu**, což je část mozkové kůry, která při aktivaci epileptickými výboji generuje příznaky záchvatu (iktální symptomatologii, semiologii). Symptomatogenní zóna se často svou lokalizací liší od zóny epileptogenní – iktální symptomatologie nemusí být způsobena epileptickou aktivitou v místě jejího vzniku, ale je projevem šíření této aktivity z EZ do symptomatogenní zóny.

**Iritační zóna** je definována jako oblast mozkové kůry, která generuje interiktální epileptiformní výboje patrné na skalpovém či invazivním EEG. Iritační zóna může mít úzký vztah k EZ, nicméně ve většině případů je mnohem většího rozsahu než epileptogenní zóna a není nutná její plná resekce (Brázdil a kol., 2004).

**Zóna počátku záchvatů (seizure onset zone)** je oblast mozkové kůry, ve které začínají konkrétní záchvaty. Je součástí EZ, ale nemusí s ní být zcela totožná, často je totiž EZ větší než zóna počátku záchvatů. Navíc po odstranění jedné zóny počátku záchvatů se mohou manifestovat tyto zóny další, doposud klinicky němé. Lokalizace zóny počátku záchvatů je určována zejména iktálním EEG vyšetřením. Skalповé EEG má při této lokalizaci

nízkou senzitivitu danou vzdáleností jednotlivých skalpových elektrod a přítomností bariér mezi elektrodou a mozkovou kůrou. Intrakraniální EEG tyto nevýhody překonává, nutností je však správné umístění nitrolebních elektrod. Další metodou, která může u některých pacientů zónu počátku záchvatů lokalizovat (či alespoň upřesnit umístění invazivních elektrod) je iktální SPECT vyšetření diskutované níže.

**Epileptogenní léze** je část mozku, která vykazuje známky strukturální abnormality při vyšetření zobrazovacími metodami a která je příčinou epileptických záchvatů. Nejlepší metodou k zobrazení epileptogenní léze je MRI. Je však nutné mít na paměti, že ne všechny radiologicky prokázané léze musí být příčinou epileptických záchvatů. Vztah epileptogenní léze k EZ je podobný jako vztah zóny počátku záchvatů a EZ – většinou je epileptogenní léze součástí širší EZ, nicméně u některých pacientů je možný i opačný případ, kdy resekce pouze části epileptogenní léze vede k vymizení záchvatů.

**Zóna funkčního deficitu** je část mozkové kůry, která je v době mezi záchvaty funkčně abnormální a ve srovnání s jinými částmi mozku vykazuje výpadek nebo sníženou úroveň jinak fyziologických funkcí. Tato dysfunkce může být důsledkem lokálního destruktivního efektu epileptogenní léze, nebo se může jednat o přenesený, vzdálený efekt způsobený například abnormálním přenosem vzruchů mezi neurony. V závislosti na typu poškození přispívají k lokalizaci zóny funkčního deficitu vedle neurologického a neuropsychologického vyšetření i elektrofyziologická vyšetření (EEG, evokované potenciály) a funkční zobrazovací metody (PET, interiktální SPECT, funkční MRI).

**Elokventní kůra** je část mozkové kůry se známou významnou fyziologickou funkcí. Cílem resekční operace je zachování elokventních oblastí. Jsou-li elokventní oblasti součástí EZ, omezují rozsah resekce. Možností lokalizace elokventní kůry je více, nejčastěji přímou kortikální stimulací či funkčním MRI vyšetřením.

### **1.3. Diagnostické metody v epileptochirurgii**

Cílem resekčních epileptochirurgických výkonů je odstranění epileptogenní zóny. Jak již bylo zmíněno, t.č. neexistuje exkluzivní diagnostický test, který by dokázal EZ spolehlivě určit. Hypotéza o její lokalizaci vzniká jako průsečík nepřímých informací mnoha diagnostických postupů.

V předoperační diagnostice je základem pečlivý rozbor anamnézy, neurologické a

neuropsychologické vyšetření, zhodnocení semiologie záchvatů, skalpové EEG vyšetření, video EEG vyšetření, u složitých případů poté dvoudobá resekční operaci s provedením invazivního EEG vyšetření z dlouhodobě implantovaných nitrolebních elektrod, pro určení elokventních oblastí je často využívána přímá elektrická kortikální stimulace. Vedle těchto vyšetření však mají nezastupitelnou roli neurozobrazovací metody.

### **1.3.1. Magnetická rezonance**

Základním vyšetřením a zobrazovací metodou volby je magnetická rezonance mozku (MRI). Výhodou MRI je vysoký kontrast a absence ionizujícího záření při vyšetření. Výtěžnost MRI vyšetření závisí na více faktorech. Důležité jsou technické vlastnosti přístroje - standardní vyšetření mozku u pacientů s epilepsií probíhá v současnosti na přístrojích s výkonem 1,5 a 3 Tesla. Výtěžnost při diagnostice zejména fokálních kortikálních dysplázií může být zvýšena použitím vhodných sekvencí a specializovaných protokolů (protokol používaný ve FN Motol obsahuje 1 mm řezy v T2 vážené sekvenci, 1 mm řezy v T1 vážené inversion recovery sekvenci a 5 mm řezy ve fluid attenuated inversion recovery – FLAIR – sekvenci). Naprosto zásadním faktorem v diagnostice epileptogenních lézí je dobrá spolupráce s erudovaným neuroradiologem.

### **1.3.2. Pacienti s fokálními záchvaty a MRI-nelezióální epilepsií**

I při splnění všech výše uvedených podmínek pro kvalitní MRI vyšetření existuje skupina pacientů, u kterých dle semiologie záchvatů a dle nálezů na EEG předpokládáme strukturální lézi jako původce fokálních epileptických záchvatů a u kterých přesto MRI vyšetření mozku neodhalí patologii. V takovém případě mluvíme o MRI-nelezióální (či MRI-negativní) fokální epilepsii. Z hlediska epileptochirurgie se jedná o ty nejsložitější případy. Z histopatologického hlediska se jedná nejčastěji o pacienty s fokální kortikální dysplázií (častěji typu 1). K co nejpřesnější lokalizaci epileptogenní zóny je v těchto případech většinou nutné invazivní EEG monitorování z implantovaných intracerebrálních nebo subdurálních elektrod, provedená při dvoudobé epileptochirurgické operaci. Významnou úlohu hrají v předoperační diagnostice MRI-nelezióálních fokálních epilepsií tzv. funkční zobrazovací metody. Většinou mají význam k přesnějšímu zaměření oblasti implantace invazivních EEG elektrod, v některých indikovaných případech je však možné díky výsledkům

funkčních zobrazení od invazivního EEG monitorování zcela upustit.

### **1.3.3. Funkčně zobrazovací metody**

Funkčně zobrazovací metody zobrazují funkční stav vyšetřovaných tkání, např. metabolismus mozkové tkáně (FDG-PET) či její krevní perfúzi (SPECT). Tyto metody zobrazení jsou naprosto nezbytné pro lateralizaci a lokalizaci epileptogenní zóny u pacientů s MRI-neleziózní epilepsií a fokálními záchvaty, značný význam však mají i u pacientů se známou epileptogenní lézí, a to zejména v určení rozsahu EZ. Mezi funkčně zobrazovací metody lze zařadit i metody odvozené od MRI vyšetření – v lokalizaci EZ může hrát roli MR spektroskopie (MRS), pro určení elokventních oblastí má zásadní význam funkční MRI (fMRI) a traktografie (DTI).

Jelikož funkčně zobrazovací metody nezobrazují strukturu mozkové tkáně, je pro větší výtěžnost výše uvedených vyšetření výhodná koregistrace s MRI snímky a to včetně koregistrace v rámci neuronavigačních systémů, které je poté možno využít při samotné resekcční operaci. Vzhledem k tomuto faktu je důležitá dobrá spolupráce s erudovaným radiologickým inženýrem.

### **1.3.4. Jednofotonová emisní počítačová tomografie (SPECT)**

Principem této nukleárně medicínské zobrazovací metody je stanovení regionální cerebrální perfuze (rCP) v průběhu záchvatu (iktální SPECT) či v době mimo záchvaty (interiktální SPECT).

Ke stanovení rCP se využívají intravenózně podávaná radiofarmaka emitující gama záření. Jedná se o lipofilní substance navázané na metastabilní technecium -  $^{99m}\text{Tc}$ -hexa-methyl-propylen-amino-oxim ( $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO) (Ceretec®) a  $^{99m}\text{Tc}$ -ethyl-cysteinat-dimer ( $^{99m}\text{Tc}$ -ECD) (Neurolite®). Po podání do krevního řečiště radiofarmakum během několika desítek vteřin prostupuje hematoencefalickou bariéru a distribuuje se v mozkové tkáni v závislosti na aktuálním krevním průtoku dané oblasti. Obraz rCP je pak zachován po dobu několika hodin. Extrakce během prvního průtoku mozkovým krevním řečištěm je u  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO přibližně 85 % a u  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD přibližně 60 %.  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO je po vychytání v mozkové tkáni stabilní cca 4 hodiny,  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD cca 6-8 hodin.  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD je z těla vylučován mnohem rychleji než  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO (Van Paesschen,

2004).

Lokalizace epileptogenní zóny\* iktálním SPECT vyšetřením je založena na asociaci zóny s hyperperfúzí mozkové tkáně v průběhu záchvatu (iktálně) či krátce (maximálně několik desítek vteřin) po záchvatu (postiktálně) (Stefan a kol., 1990). Naopak při interiktálním SPECT vyšetření je možno zaznamenat v oblasti epileptogenní zóny nižší průtok krve. Senzitivita iktálního SPECT vyšetření je v metanalýze z roku 1995 (Spencer a kol., 1995) udávána 90 % pro temporální epilepsie a 81 % pro extratemporální epilepsie. Senzitivita samotného interiktálního SPECT vyšetření byla 66 % pro temporální a 60 % pro extratemporální epilepsie.

Vzhledem k možnosti rychlé propagace záchvatu a vzhledem k tzv. „postictal switch“ fenoménu (přechod iniciální iktální hyperperfúze do hypoperfúze) (Newton a kol., 1992), je nutným předpokladem uspokojivého výsledku a správné interpretace dat při iktálním SPECT vyšetření co nejrychlejší podání radiofarmaka po začátku záchvatu (Buchhalter a So, 2004; O'Brien a kol, 1998b).

Je nutné dodat, že samotné provádění iktálního SPECT vyšetření je logisticky velmi náročné a vyžaduje dokonalou mezioborovou spolupráci. Vyšetření je prováděno za hospitalizace v průběhu video EEG monitorování, pacient musí mít funkční intravenózní kanylu, aplikace radiofarmaka musí být prováděna zkušeným lékařem či sestrou. Dle typu použitého radiofarmaka je vzhledem k rozpadu radiofarmaka „okno“ k zachycení záchvatu relativně krátké (cca 4 – 5 hodin u  $^{99\text{M}}\text{Tc-HMPAO}$  a cca 8 hodin u  $^{99\text{M}}\text{Tc-ECD}$ ), proto je u některých pacientů přistupováno k redukci antiepileptické terapie, což vede k zvýšenému riziku nakupení záchvatů či přímo vzniku epileptického statu. Po úspěšném podání radiofarmaka je nutné do několika hodin (opět dle typu radiofarmaka – viz výše) provést samotné snímání scintilační kamerou. To trvá několik desítek minut a vyžaduje naprostý klid pacienta z důvodu zabránění vzniku pohybových artefaktů. To vše probíhá u pacienta, který je relativně krátce po záchvatu. Zejména u dětských pacientů je proto často nutné provést snímání scintilační kamerou v celkové anestezii.

Výtěžnost SPECT vyšetření je možné zvýšit provedením subtrakce iktálního a interiktálního SPECT vyšetření a koregistrací výsledku na MRI mozku (metoda SISCOM -

*\* Z praktických důvodů v textu uvádíme význam SPECT a PET vyšetření v lokalizaci EZ, nicméně v závislosti na konkrétním vyšetření a pacientovi bychom mohli označit iktální SPECT jako vyšetření lokalizující spíše zónu počátku záchvatů a následnou oblast propagace záchvatů, interiktální SPECT a PET poté jako vyšetření lokalizující spíše zónu funkčního deficitu. Předpokládáme úzký vztah uvedených zón s EZ.*

subtraction of ictal SPECT coregistered to MRI). O'Brien a kol. popsal nález lokalizované hyperperfúze při využití tradičního vizuálního porovnání interiktálního a iktálního snímku u 39 % pacientů, naproti tomu při použití SISCOM metodiky u 88 % případů. Rovněž shoda mezi jednotlivými hodnoticemi byla u SISCOM metodiky lepší než u tradičního vizuálního hodnocení (84.3 % vs. 41.2 %) (O'Brien a kol., 1998a).

Samotný technický postup metodiky SISCOM je nad rámec této práce, nicméně jej lze zhruba popsat těmito kroky: (1) koregistrace iktálního a interiktálního SPECT snímku, (2) normalizace snímků s cílem standardizace tvaru a pozice snímků, (3) subtrakce (odečet) rozdílu hodnot perfúze mezi iktálním a interiktálním snímkem s využitím vhodně zvoleného prahu tak, aby vynikly zóny hyperperfúze (obvykle 2 SD), (4) koregistrace výsledného subtrahovaného obrazu s MRI mozku pacienta k docílení lepšího anatomického rozlišení při lokalizaci výsledné zóny hyperperfúze.

Další (prozatím experimentální) modifikací SPECT vyšetření je STATISCOM (statistical ictal SPECT coregistered to MRI), při kterém je subtrahovaný iktální a interiktální SPECT snímek porovnán se SPECT snímkem zdravých kontrol pomocí techniky SPM (statistical parametric mapping) (Kazemi a kol., 2009).

Významem iktálního SPECT vyšetření v předoperační diagnostice dětských pacientů s fokální kortikální dysplázií se zabývá níže uvedená studie č. 1.

Významem SISCOM vyšetření u pacientů s MRI-neleziózní fokální epilepsií se zabývá studie č. 2.

Významem parametrů ovlivňujících výtěžnost iktálního SPECT vyšetření se zabývá studie č. 3.

### **1.3.5. Pozitronová emisní tomografie (PET)**

Jedná se o nukleárně medicínskou metodu založenou na emitaci pozitronů ( $\beta^+$ ) určitými radiofarmaky. Emitovaný pozitron reaguje s elektronem okolní hmoty a anihiluje, přičemž energie jejich hmoty je konvertována do anihilačního záření dvou fotonů, které se od sebe pohybují po tzv. koincidenční přímce. Na základě snímání energie těchto fotonů lze vytvořit tomografické řezy znázorňující rozložení radiofarmaka ve tkáni (Brázdil a kol., 2004). Pomocí modifikace různých radiofarmak lze pak vytvořit obrazy zobrazující různé funkční stavy tkáně – např. metabolismus, krevní průtok, ale i distribuci neuroreceptorů apod. V epileptologii je v současnosti nejvíce používaným radiofarmakem

2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy-D-glukóza (<sup>18</sup>FDG), která se dostává do buněk shodně jako glukóza a je analogicky fosoforylována na <sup>18</sup>FDG-6-fosfát, nepodléhá však následné defosforylaci a zůstává proto distribuovaná v buňkách. Rozložení radiofarmaka ve tkáni poté odpovídá metabolismu glukózy ve tkáních.

Interiktálně je epileptogenní zóna obvykle zobrazena jako hypometabolická. Nutno dodat, že oblast hypometabolizmu může být mnohem širší než oblast epileptogenní zóny (La Fougère a kol., 2009). Pokud by se podařilo provést iktální FDG-PET zobrazení, byla by epileptogenní zóna hypermetabolická. Taková situace je však velmi vzácná a spíše náhodná, zejména pro krátký poločas rozpadu <sup>18</sup>FDG (110 minut) a také vzhledem k relativně pomalé distribuci radiofarmaka v mozkové tkáni, které vede ke směsi obrazu preiktálního, iktálního a postiktálního. V praxi je proto FDG-PET vyšetření využíváno jako metoda interiktální.

Příprava radiofarmaka pro PET vyšetření je technicky náročná, navíc pro krátký poločas rozpadu musí samotné získávání obrazu probíhat do několika desítek minut po aplikaci radiofarmaka. Všechny kroky nutné k provedení PET vyšetření (včetně přípravy radiofarmaka) proto většinou probíhají v rámci jednoho centra. Finanční náročnost a celková dostupnost PET vyšetření je proto také celosvětově nižší než dostupnost SPECT vyšetření. Přesto má PET v epileptochirurgické diagnostice nezastupitelnou roli. Senzitivita FDG-PET vyšetření pro lokalizaci EZ je pro temporální epilepsie (TLE) udávána v různých studiích mezi 70 - 85 % a u pacientů s extratemporální epilepsií (ETLE) mezi 30 - 60 % (La Fougère a kol., 2009). Nejvyšší diagnostický význam má FDG-PET vyšetření u skupiny pacientů s předpokládanou TLE a negativním nálezem na MRI, kde FDG-PET správně lateralizoval EZ u 80 % případů (Won a kol., 1999).

Významem FDG PET vyšetření u pacientů s MRI-nelezionální fokální epilepsií se zabývá studie č. 2.

### **1.3.6. Další funkčně zobrazovací metody**

**Protonová magnetická rezonanční spektroskopie (<sup>1</sup>H MRS)** umožňuje stanovení koncentrací jednotlivých sloučenin v mozkové tkáni pomocí analýzy rezonančních frekvencí jejich funkčních skupin obsahujících protonové jádro (<sup>1</sup>H) (Brázdil a kol., 2004). Jedná se o analogii metody používané ke stanovení koncentrací sloučenin v chemii.

Existují dvě základní techniky <sup>1</sup>H MRS: (1) single voxel technika, při které se získávají data z předem definované oblasti kubického tvaru o objemu 2 – 4 ml (tzv. volume of interest,

VOI) a (2) technika spektroskopického zobrazování neboli chemical shift imaging, při které lze získávat data z více VOI současně a vytvářet tak dvou- i trojrozměrné zobrazení rozložení metabolitů v mozku. Mezi nejčastěji stanovované sloučeniny patří N-acetylaspartát (NAA) – neuronální marker, kreatin-fosfokreatinový komplex (Cr) – marker energetického metabolismu, cholinové sloučeniny (Cho) – marker rozpadu buněk a buněčné denzity a laktát (Lac) – marker nevratného poškození mozkové tkáně.

**Funkční magnetická rezonance (fMRI)** má význam při lokalizaci elokventních oblastí. Pracuje na principu detekce změn oxygenace krve (resp. lokálního průtoku krve) ve funkčně aktivních oblastech mozku (tzn. na principu BOLD efektu – blood oxygen level dependent contrast). Podstatou BOLD efektu je rozdílné chování dvou přirozených součástí krve – oxyhemoglobinu a deoxyhemoglobinu – v magnetickém poli (Brázdil a kol., 2004). Zatímco oxyhemoglobin je látka diamagnetická a neovlivňuje tak intenzitu vnějšího magnetického pole, deoxyhemoglobin je látka paramagnetická a způsobuje zvýšení celkové intenzity magnetického pole v místě svého výskytu, čímž zvyšuje nehomogenitu magnetického pole a rychlejší fázovou desynchronizaci MRI signálu a tedy i pokles hodnoty T2 relaxačního času. Při aktivaci elokventních oblastí dochází nejprve ke krátkému snížení koncentrace deoxyhemoglobinu, které je však následováno zvýšeným průtokem krve v elokventní oblasti a zvýšením koncentrace oxyhemoglobinu.

fMRI je běžně využívána k předoperační lokalizaci motorických, senzitivních a sensorických funkcí a dále k lokalizaci řečových center. Principem je u všech modalit statistické zpracování většího množství MRI snímků vzniklých při periodickém opakování určitého úkolu (např. opakované pohyby končetiny, vybavování slov) či při opakované senzitivní či sensorické stimulaci. Při lokalizaci elokventních oblastí je fMRI (na rozdíl od přímé kortikální stimulace) metodou neinvazivní, nevýhodou je nemožnost rozlišení oblastí pro funkci zcela nezbytných a oblastí sice aktivovaných, ale pro funkci postradatelných.

**Traktografie (DTI, diffusion tensor imaging)** je další modalita MRI vyšetření odvozená od tzv. difúzně váženého zobrazování (diffusion weighted imaging, DWI). Principem metody je měření směru difúze molekul vody podél axonů ve vláknech bílé hmoty. Metodou je tedy možné zobrazit vlákna bílé hmoty a jejich případný aberantní průběh nebo poškození. DTI má význam zejména u těch pacientů, kde je epileptogenní zóna lokalizována v blízkosti důležitých mozkových drah (pyramidová dráha, fasciculus arcuatus).



## 2. Cíle a hypotézy postgraduální práce

Obecným cílem této postgraduální práce byla analýza významu funkčně zobrazovacích metod v lokalizaci epileptogenní zóny u pacientů operovaných pro fokální farmakorezistentní epilepsii. Na základě klinických zkušeností s operovanými pacienty byly stanoveny následující konkrétní cíle a hypotézy postgraduální práce:

**Cíl č.1)** Jaký je význam SPECT vyšetření při lokalizaci epileptogenní zóny u dětských pacientů s FCD?

Výše uvedeným problémem se zabývá studie č. 1.

### **Hypotézy:**

A) Kompletní resekce oblasti hyperperfúze zobrazené iktálním SPECT vyšetřením vede u dětských pacientů s FCD k příznivému výsledku operace a svědčí tak pro dobrou lokalizační hodnotu iktálního SPECT vyšetření.

B) Význam iktálního SPECT vyšetření k lokalizaci epileptogenní zóny je srovnatelný se „zlatým standardem“ lokalizace epileptogenní zóny v podobě kombinace intrakraniálního EEG a MRI vyšetření.

C) Subkortikální aktivace v oblasti bazálních ganglií / thalamu a v mozečku mají při lokalizaci epileptogenní zóny lateralizační význam.

**Cíl č. 2)** Jaký je význam funkčně zobrazovacích metod (SPECT resp. SISCOM a FDG-PET) při lokalizaci epileptogenní zóny u pacientů s extratemporální fokální MRI-neleziózní epilepsii na podkladě FCD?

Výše uvedeným problémem se zabývá studie č. 2.

### **Hypotézy:**

A) Kompletní resekce oblasti hyperperfúze zobrazené metodou SISCOM u pacientů s extratemporální fokální MRI-neleziózní epilepsii vede k příznivému výsledku operace a svědčí tak pro dobrou lokalizační hodnotu metody SISCOM.

B) Kompletní resekce oblasti hypometabolizmu zobrazené FDG-PET vyšetřením u pacientů s extratemporální fokální MRI-neleziózní epilepsii vede k příznivému výsledku operace a svědčí tak pro dobrou lokalizační hodnotu FDG-PET vyšetření.

**Cíl č. 3)** Jaké jsou parametry ovlivňující výtěžnost SPECT vyšetření?

Výše uvedeným problémem se zabývá studie č. 3.

**Hypotézy:**

Rozsah zóny hyperperfúze zobrazené iktálním SPECT vyšetřením u dětských pacientů s FCD je ovlivněn následujícími parametry:

- Injekčním časem
- Délkou injikovaného záchvatu (tj. záchvatu s nitrožilní aplikací radiofarmaka)
- Typem injikovaného záchvatu
- Přítomností patologie na MRI
- Rozsahem EEG nálezu
- Histopatologickým typem FCD
- Rozsahem provedené operace

**Cíl č. 4)** Demonstrovat praktický postup při léčbě pacientů s farmakorezistentní fokální epilepsií na příkladu kazuistiky komplikované pacientky.

Uvedeno ve studii č. 4.

### **3. Metodika**

Použitá metodika je uvedena v souhrnech jednotlivých studií a podrobně v příložených kopiích jednotlivých studií.

Studie č. 1. a 3. byly realizovány ve spolupráci s Brain Insitute, Miami Children's Hospital, Florida. Zahraniční spolupráce s tímto renomovaným epileptochirurgickým centrem umožnila významným způsobem rozšířit cílovou skupinu nemocných o početné epileptochirurgické soubory dětských pacientů s poruchami vývoje mozkové kůry.

Studie č. 2. a 4. byly realizovány v rámci Centra pro epilepsie Motol.

## 4. Výsledky

Výsledky práce jsou uvedeny v souhrnech jednotlivých studií a podrobně v příložených kopiích jednotlivých studií.

## 5. Souhrny jednotlivých studií

### 5.1. Studie č.1

*Krsek P, Kudr M, Jahodova A, Komarek V, Maton B, Malone S, Miller I, Jayakar P, Resnick T, Duchowny M.*

*Localizing value of ictal SPECT is comparable to MRI and EEG in children with focal cortical dysplasia.*

*Epilepsia. 2013 Feb;54(2):351-8.*

Ve studii je hodnocena validita iktálního SPECT vyšetření u dětských pacientů s kortikálními malformacemi – tzv. mírnou poruchou vývoje mozkové kůry (mMCD, dle klasifikace z roku 2004) a fokální kortikální dysplázií (FCD).

Analyzován byl jeden z nejpočetnějších publikovaných souborů těchto nemocných – 173 iktálních SPECT studií u 106 pacientů z celkového počtu 567 pacientů operovaných mezi lety 1986 – 2006 v Miami Children's Hospital, Florida. Rozsah hyperperfúze, zobrazené předoperačním iktálním SPECT vyšetřením, byl vizuálně („bok po boku“) porovnán s rozsahem resekce na pooperačních MRI snímcích. Na základě tohoto porovnání byly pacienti rozděleni do tří skupin: A) skupina pacientů s kompletně odstraněnou oblastí hyperperfúze; B) skupina pacientů s částečně odstraněnou oblastí hyperperfúze; C) skupina pacientů s neodstraněnou oblastí hyperperfúze. Mezi jednotlivými skupinami byly poté porovnány výsledky provedených operací se snahou ověřit hypotézu, že kompletní resekce oblasti hyperperfúze zobrazené iktálním SPECT vyšetřením vede k příznivému výsledku operace a svědčí tak pro dobrou lokalizační hodnotu iktálního SPECT v diagnostice kandidátů epileptochirurgie.

Ke srovnání lokalizační hodnoty iktálního SPECT vyšetření se „zlatým standardem“ lokalizace epileptogenní zóny v podobě kombinace intrakraniálního EEG a MRI vyšetření byla porovnána úspěšnost operací ve skupinách s kompletně provedenou resekci oblasti lokalizované pomocí výše uvedených metod.

Většina pacientů ve studii (58 %) měla lokalizované SPECT nálezy (tj. fokální či lobární zóny hyperperfúze). Tyto nálezy lze lépe využít při plánování epileptochirurgických výkonů

nežli rozsáhlejší (např. multilobární) hyperperfúze. Prokázali jsme, že kompletní resekce zóny hyperperfúze významně predikuje příznivý výsledek operace (86 % dětí s kompletní resekcí mělo pooperační outcome Engel I nebo II, tj. byli bez záchvatů nebo měli více nežli 90% snížení jejich frekvence, ve srovnání s pouze 45 % příznivých případů u pacientů s neresekovanou a 36 % s částečně resekovanou zónou hyperperfúze).

Významným výstupem studie je porovnání prediktivní hodnoty předoperačního iktálního SPECT vyšetření pro výsledek operace na jedné straně a MRI v kombinaci s EEG (jako standardních metod lokalizace epileptogenní zóny) na straně druhé – iktální SPECT měl ve srovnání s kombinací MRI a EEG vyšetření srovnatelnou lokalizační hodnotu – příznivý pooperační výsledek stran záchvatů mělo 86 % pacientů s kompletně resekovanou zónou hyperperfúze v porovnání se 75 % úspěšně operovaných pacientů s kompletně resekovanou tkání identifikovanou pomocí kombinace MRI/EEG vyšetření. Studie tak má významný dopad na volbu diagnostických a léčebných postupů u dětí s mMCD/FCD.

Ve studii byl rovněž hodnocen lateralizační význam subkortikálních aktivací v oblasti bazálních ganglií / thalamu a v mozečku. Uzavřeli jsme, že spolehlivý lateralizační význam subkortikálních aktivací při iktálním SPECT vyšetření nebyl prokázán.

Konečně jsme poněkud překvapivě zjistili vysokou validitu iktálních SPECT studií bez použití metodiky SISCOM.

Souhrnem lze konstatovat, že iktální SPECT vyšetření napomáhá u většiny pacientů k lokalizaci epileptogenní zóny a že kompletní resekce zóny hyperperfúze definované iktálním SPECT vyšetřením, stejně jako oblasti definované kombinací MRI a intrakraniálního EEG jsou významným prediktorem příznivého výsledku operace.

## **5.2. Studie č.2**

*Kudr M, Krsek P, Marusic P, Tomasek M, Tmka J, Michalova K, Jaruskova M, Sanda J, Kynci M, Zamecnik J, Rybar J, Jahodova A, Mohapl M, Komarek V, Tichy M.*

*SISCOM and FDG-PET in patients with nonlesional extratemporal epilepsies: Correlation with intracranial EEG, histology and seizure outcome.*

*Epileptic Disorders. 2013 Mar;15(1):3-13.*

Studie hodnotí přínos SISCOm a FDG-PET vyšetření u nejsložitější podskupiny kandidátů epileptochirurgie – nemocných s fokální farmakorezistentní epilepsií s normálním MRI nálezem. Retrospektivně jsme analyzovali skupinu 14 dětských a dospělých pacientů, kteří byli operováni v Centru pro epilepsie Motol.

Koregistrovali jsme předoperační nálezy na SISCOm a PET snímcích s pooperačními MRI snímky a vizuálně jsme zhodnotili, zda a v jakém rozsahu byla resekována mozková tkáň pod SISCOm ložiskem a oblastí PET hypometabolismu. Obdobně jsme zhodnotili, zda a v jakém rozsahu byla resekována mozková kůra se signifikantními patologickými změnami na intrakraniálním EEG. Tyto výsledky a závěr histopatologického vyšetření resekované tkáně byly porovnány s výsledkem operace stran záchvatů – více jak 90% redukce záchvatů byla považována za dobrý výsledek operace.

Naše výsledky prokázaly, že kompletní resekce SISCOm fokusu, ložiska FDG-PET hypometabolismu i oblasti mozkové kůry vykazující významné abnormality na intrakraniálním EEG spolehlivě predikuje dobrý výsledek operace u studovaných pacientů. V uvedeném souboru nebyl prokázán dříve popsáný vztah mezi subtypem FCD a výsledkem operace. 12 pacientů podstoupilo chronickou implantaci nitrolebních elektrod; 2 recentní případy však byly operovány jednodobě s využitím výsledků funkčního neurozobrazení (SISCOm, FDG-PET, fMRI, DTI) v neuronavigačním systému.

Studie tak napomáhá selektovat nemocné, kteří by na základě správné interpretace neurozobrazovacích testů mohli podstoupit jednodobý operační výkon (takovýto postup snižuje finanční náklady na operaci i její rizika).

Souhrnem doporučujeme kombinaci předoperačního funkčního neurozobrazení (SISCOm, FDG-PET) a správně zvolené intrakraniální EEG studie (chronické implantace subdurálních/intracerebrálních elektrod nebo intraoperační ECoG) ke správné lokalizaci epileptogenní zóny u pacientů s fokální farmakorezistentní epilepsií s normálním MRI nálezem.

### **5.3. Studie č.3**

*Studie č.3:*

*Kudr M, Krsek P, Maton B, Malone S, Jahodova A, Jezdik P, Komarek V, Miller I, Jayakar P,*

*Resnick T, Duchowny M.*

*Predictive factors of ictal SPECT findings in pediatric patients with focal cortical dysplasia.*

*Epileptic Disorders. 2013 Dec;15(4):383-91.*

Studie navazuje na výše uvedenou publikaci č. 1. Ve stejném souboru dětských pacientů s kortikálními malformacemi (mMCD/FCD) operovaných v Miami Children's Hospital jsme se pokusili zjistit prediktory nálezů při vyšetření iktální SPECT.

Analyzovali jsme 98 iktálních SPECT studií u 67 pacientů, kteří měli dostupné všechny údaje o iktálních SPECT nálezech. Pro účel této práce byly SPECT nálezy rozčleněny na „nelokalizované“, „dobře lokalizované“ a „rozsáhlé“. Tyto nálezy byly poté korelovány s daty týkajícími se konkrétního záchvatu, při kterém byl aplikován radionuklid (typ záchvatu, trvání záchvatu, čas aplikace radionuklidu, vzorec na skalpovém EEG), přítomností či nepřítomností strukturální patologie na MRI, typem operace a nakonec s histologickým nálezem. Analyzovali jsme tedy, jaký význam mají výše uvedená data pro rozsah SPECT hyperperfúze, nebyl však analyzován vztah těchto dat a rozsahu SPECT hyperperfúze k výsledku operace - toto bylo zpracováno ve studii č. 1. Naším předpokladem bylo, že více lokalizované SPECT nálezy mají větší význam pro plánování epileptochirurgického výkonu než rozsáhlé nálezy.

Časná aplikace radiofarmaka a kratší délka záchvatů predikovala více lokalizované SPECT nálezy. Nebyl nalezen vztah typu záchvatu k rozsahu hyperperfúze. Rozsáhlé nálezy na skalpovém EEG byly asociovány s rozsáhlými SPECT hyperperfúzemi. Pacienti se strukturální lézí na MRI a ti, kteří posléze podstoupili multilobární resekce měli rozsáhlejší zóny hyperperfúze. U nemocných s mMCD se nevyskytly rozsáhlé SPECT nálezy.

Závěrem studie je, že k získání lokalizovaného výsledku SPECT vyšetření je nejvýznamnější časné podání radiofarmaka při záchvatu. Iktální SPECT nálezy však mohou být ovlivněny také trváním záchvatu, rozsahem EEG nálezu, přítomností strukturálních lézí na MRI a histologickým nálezem. Získané výsledky tak pomáhají správné interpretaci iktálních SPECT nálezů, která může ovlivnit epileptochirurgické postupy u jednotlivých pacientů.

#### **5.4. Studie č. 4**

Studie č.4:

*Jahodova A, Krsek P, Tichy M, Kudr M, Kyncl M, Zamecnik J, Komarek V.*



*Frontal lobe epilepsy with atypical seizure semiology (resembling shuddering attacks or wet dog shake seizures).*

*Epileptic Disorders. 2012 Mar;14(1):69-75.*

Jedná se o kazuistiku pacientky s neobvyklou manifestací epilepsie, která podstoupila resekční epileptochirurgický výkon v Centru pro epilepsie Motol. Pozoruhodná byla semiologie jejích záchvatů, které připomínaly neepileptické stavy u dětí s otřesením celého těla („shuddering attacks“) nebo záchvaty typu „wet dog shakes“ popsané u některých modelů epilepsie u potkana (nikoli však u lidí). Příčinou onemocnění byla kortikální malformace lokalizovaná vpravo frontomeziálně/frontopolárně. Příčinnou souvislost mezi strukturální patologií a záchvaty prokázala úspěšná resekce uvedené dysplastické léze. Publikace tak obohatila dosavadní poznatky o manifestacích frontální epilepsie u dětí.

## 6. Souhrná diskuze

Pacienti s ložiskovou epilepsií na podkladě fokální kortikální dysplázie představují jednu z nejsložitějších podskupin pacientů s epilepsií. Epileptické záchvaty jsou u nich často farmakorezistentní a představují tak pro pacienty významné zdravotní riziko. Ukazuje se navíc, že fokální kortikální dysplázie jsou jednou z nejčastějších příčin ložiskové epilepsie, zejména v dětském věku. Podle recentních studií stojí až za 50 % všech fokálních farmakorezistentních epilepsií u dětí (Cepeda a kol., 2006; Colombo a kol., 2003; Hildebrandt a kol., 2005; Whiting a Duchowny, 1999; Wyllie a kol., 1998).

Nadějí farmakorezistentních pacientů s epilepsií na snížení frekvence či úplné vymizení epileptických záchvatů je resekční epileptochirurgická operace, tj. neurochirurgické odstranění tzv. epileptogenní zóny (EZ), která je definována jako oblast mozkové tkáně „nezbytná“ pro vznik záchvatů. K lokalizaci EZ napomáhá řada diagnostických metod, žádná z nich však není schopna samostatně, bez přispění metod ostatních, EZ spolehlivě určit. Hypotéza o její lokalizaci vzniká jako průsečík mnoha diagnostických postupů a její hledání začíná vždy pečlivým rozborem anamnézy, neurologického a neuropsychologického stavu pacienta a semiologie jeho záchvatů.

Předkládaná postgraduální práce hodnotí přínos funkčně zobrazovacích metod v lokalizaci EZ u kandidátů chirurgické léčby epilepsie.

V první řadě jsme se soustředili na zhodnocení významu iktálního SPECT vyšetření v lokalizaci EZ u dětských pacientů s epilepsií na podkladě fokální kortikální dysplázie. Soubor nemocných analyzovaný v první uvedené studii představuje jeden z nejpočetnějších souborů těchto pacientů (173 iktálních SPECT nálezů u 106 pacientů). Analýza souboru vznikla na základě mezinárodní spolupráce s Miami Children's Hospital, kde byly tyto nemocné děti vyšetřeny a operovány. I když byly na tomto pracovišti analyzovány samotné iktální SPECT nálezy (tj. bez subtrakce s interiktálním SPECT nálezem a zpracování metodikou SISCOM), přináší studie významné poznatky. Předně prokazuje velký význam iktálních SPECT nálezů při lokalizaci EZ. 72 % všech SPECT nálezů mělo nález kortikální hyperperfúze. Toto číslo převyšuje či je srovnatelné s předchozími studii (53 %, Gupta a kol., 2004; 86 %, O'Brien a kol., 2004). Rozsah hyperperfúze byl navíc většinou fokální či lobární (58 % ze všech SPECT nálezů s prokázanou hyperperfúzí). Ve studii bylo dále prokázáno, že kompletní resekce mozkové tkáně, u které iktální SPECT detekuje hyperperfúzi, je významným prediktorem

příznivého výsledku operace – 86 % všech pacientů, u kterých bylo možné oblast hyperperfúze „resekovat“ (tj. chirurgicky odstranit) kompletně, mělo dobrý výsledek operace (tzn. pooperační bezzáchvatovost či více jak 90% redukci záchvatů). Naproti tomu příznivý výsledek operace byl dosažen jen u 36 % pacientů s částečně resekovanou zónou hyperperfúze a 45 % pacientů s neresekovanou hyperperfúzní zónou. I když je zřejmé, že zejména rozsáhlejší hyperperfúze často reprezentují rozsáhlejší symptomatogenní zónu, kterou není nutné resekovat, ukazuje výše uvedený nálezný, že okraje SPECT nálezů (zejména těch lokalizovaných) mohou určovat rozsah epileptogenní zóny i za hranicemi určenými elektrofyziologickými či jinými zobrazovacími metodami. Na druhou stranu i částečná (nebo žádná) resekce zóny hyperperfúze může u určitého množství pacientů rovněž vést k příznivému pooperačnímu výsledku. Stejný závěr učinili ve své studii Dupont a kol. (2006) – v jejich studii byly rozděleny SPECT nálezy (zpracované metodikou SISCOM) u nemocných s dysplastickými lézemi do čtyř různých skupin, reprezentujících různé typy propagace záchvatů, přičemž kompletní resekce SISCOM ložiska nebyla nutností pro vymizení záchvatů po operaci. Obdobné výsledky jsou publikovány i v dalších pracích o iktálním SPECT vyšetření (O'Brien et al., 2004, 2000, 1998a).

Významným výstupem první uváděné studie je srovnání prediktivní hodnoty výsledku operace na základě zhodnocení iktálního SPECT vyšetření v porovnání s diagnostickým „zlatým standardem“ u kandidátů epileptochirurgie – tj. s kombinací MRI a intrakraniálního EEG vyšetření. Toto srovnání bylo možné díky faktu, že u všech studovaných pacientů byla v době operace posuzována kompletnost resekce na základě standardního zhodnocení MRI a intrakraniálních EEG nálezů – jako kompletní resekce bylo definováno úplné chirurgické odstranění epileptogenní léze zobrazené na MRI (pokud byla přítomna) a zároveň oblasti mozkové kůry s významnými iktálními a interiktálními abnormitami na intrakraniálním EEG. (Jayakar a kol., 1994; Kršek a kol., 2009a; Paolicchi a kol., 2000) Výsledky těchto analýz ukazují, že kompletní resekce oblasti SPECT hyperperfúze je stejně důležitý prediktor příznivého výsledku operace jako je kompletní odstranění mozkové tkáně definované pomocí kombinace MRI a intrakraniálního EEG – 86 % pacientů s kompletně odstraněnou SPECT hyperperfúzí mělo příznivý výsledek operace ve srovnání s 75 % pacientů s příznivým výsledkem operace u kompletní resekce regionu definovaného pomocí MRI / intrakraniálního EEG.

Určitou limitací výše uvedeného srovnání je fakt, že jsme kompletnost resekce SPECT hyperperfúze hodnotili retrospektivně na základě zhodnocení SPECT dat, která v době

operace spíše potvrzovala hypotézu o lokalizaci EZ, než že by jí přímo ohraničovala. Na základně dostupných dat proto nemůžeme přímo určit, jakým způsobem se SPECT nálezy podílely na přímém formulování hypotézy o lokalizaci EZ, či spíše nepřímo pomohli jejímu vymezení – např. určením správné lokalice intrakraniálních elektrod. I s vědomím této limitace naše data prokazují, že nejvíce dětí s příznivým výsledkem operace bylo ve skupině těch pacientů, u kterých byla kompletně odstraněna oblast SPECT hyperperfúze a zároveň region definovaný pomocí MRI a EEG (v 87 % případů).

Analyzovali jsme rovněž lateralizační význam subkortikálních aktivací při iktálním SPECT vyšetření (v bazálních gangliích / thalamu a v mozečku). Nálezy byly obdobné jako ve většině předešlých studií prezentovaných na toto téma (Shin a kol., 2001; Sojkova a kol., 2003; Won a kol., 1999). U pacientů s přítomnou kortikální hyperperfúzí a asymetrickou subkortikální aktivací dominovala kontralaterální aktivace v mozečku (u 62 ze 66 nálezů) a ipsilaterální aktivace v bazálních gangliích a thalamu (27 z 28 nálezů). Často se však také vyskytovaly bilaterální subkortikální aktivace – v mozečku u 44 ze 124 studií s kortikální hyperperfúzí a v bazálních gangliích / thalamu u 74 ze 124 studií. I tak může mít zhodnocení subkortikálních hyperperfúzí význam pro lateralizaci EZ.

Z tohoto hlediska bylo zajímavé zhodnotit výskyt subkortikálních aktivací u 49 SPECT nálezů bez přítomné kortikální hyperperfúze – u této skupiny pacientů však byly subkortikální aktivace povětšinou bilaterální (28 nálezů v případě mozečku a 22 v případě bazálních ganglií a thalamu), nebo nebyly vůbec přítomné (11, resp. 25 nálezů). Zdá se tedy, že lateralizace EZ pouze na základě aktivace podkorových mozkových oblastí u pacientů bez přítomnosti korové hyperperfúze není často možná a v klinické praxi tak má jen minimální význam.

Jednou z nejkomplicovanějších skupin kandidátů epileptochirurgie jsou pacienti s fokální epilepsií, předpokládanou přítomností FCD a zároveň negativním nálezem na MRI (tzv. MRI-neleziózní pacienti). Hypotéza o lokalizaci epileptogenní zóny bývá u těchto nemocných obzvláště komplikovaná a v jejich diagnostice mají klíčový význam jiné diagnostické metody než MRI mozku – jak elektrofyziologické, tak funkčně zobrazovací. U většiny MRI-neleziózních pacientů je nutné provést dvoudobý epileptochirurgický výkon s operačním zavedením intrakraniálních elektrod a následnou dlouhodobou invazivní monitorací. Recentní pokrok zejména v oblasti funkčně zobrazovacích metod však umožňuje provést některé operace u těchto komplikovaných pacientů jednodobě, tj. bez nutnosti použití chronické implantace intrakraniálních elektrod. Dosud byly publikovány jen ojedinělé a malé skupiny těchto pacientů (Chapman, 2005; Chassoux a kol., 2012; Jayakar a kol., 2008).

Již v rámci první uvedené studie jsme se zabývali podskupinou 36 pacientů s fokální epilepsií a negativním nálezem na MRI. V této skupině byl u všech šesti pacientů s kompletně resekovanou zónou hyperperfúze příznivý výsledek operace. Toho však bylo dosaženo pouze u poloviny pacientů s nelokalizujícím SPECT nálezem (6 z 12 pacientů) či částečně resekovanou zónou hyperperfúze (7 ze 14 pacientů). Naopak oba pacienti s neresekovanou zónou hyperperfúze měli nepříznivý výsledek operace. Tyto výsledky ukazují velký význam iktálního SPECT vyšetření u MRI-neleziózních pacientů s kortikálními malformacemi.

Malou, ale dle našeho názoru reprezentativní skupinu MRI-neleziózních pacientů s FCD prezentujeme v naší druhé studii. Všechny 14 uvedených pacientů bylo operováno v rámci Centra pro epilepsie Motol. Tři pacienti byli dospělí, ostatní pacienti byli dětští. Ve studii jsme retrospektivně zhodnotili význam intrakraniálního EEG, iktálního SPECT (zpracovaného metodou SISCOM) a FDG-PET vyšetření pro lokalizaci epileptogenní zóny. Nejdůležitějším prediktivním faktorem dobrého výsledku operace byla v této studii kompletní resekce kortikální oblasti s významnými iktálními a interiktálními abnormitami na intrakraniálním EEG, což je v souladu s dříve publikovanými pracemi, které uvádějí intrakraniální EEG jako „zlatý standard“ diagnostiky MRI-negativních pacientů (Francione a kol., 2003; Jayakar a kol., 1994; Krsek a kol., 2009a; Paolicchi a kol., 2000). Ovšem i všichni pacienti s kompletní resekci SISCOM fokusu (3 pacienti ze 14) či FDG-PET hypometabolizmu (2 pacienti ze 14) měli příznivý výsledek operace.

Je nutné zmínit fakt, že 4 z 8 pacientů s nekompletně resekovaným a jeden ze 2 pacientů s neresekovaným SISCOM fokusem měli rovněž příznivý operační výsledek. Tento náález je v souladu s výsledky v první uváděné studii této postgraduální práce a s dříve publikovanými pracemi (Dupont a kol., 2006; O'Brien a kol., 2004, 2000, 1998a). Tento náález má velkou praktickou hodnotu, jelikož ukazuje, že kompletní resekce SISCOM fokusu není vždy nutná pro příznivý výsledek operace. Toto pozorování je v praxi důležité například u těch pacientů, kde se SISCOM fokus překrývá s elokventní korovou oblastí (např. motorickou oblastí či řečovými centry) a kde by tedy kompletní resekce způsobila nevratný neurologický deficit.

I když výsledky obou nejčastěji používaných funkčně zobrazovacích metod (tj. iktálního SPECT a FDG-PET) mohou na první pohled vypadat podobně, domníváme se, že lokalizační hodnota SISCOM je pro určení EZ u pacientů s MRI-neleziózní fokální epilepsií vyšší než FDG-PET. Usuzujeme tak proto, že SISCOM měl lokalizující náález u 13 ze 14 našich pacientů a u zbývajícího pacienta měl náález alespoň lateralizační hodnotu, naproti tomu v případě

FDG-PET měli 2 ze 14 pacientů normální (tedy nelokalizující) nález. Zatímco v případě SISCOM byla většina nálezů fokální či lobární, u FDG-PET mělo 6 pacientů extenzivní nález zóny hypometabolizmu. Takto rozsáhlý nález hypometabolizmu často nelze využít pro detailní plánování epileptochirurgického výkonu. Nejde totiž o přesné ohraničení EZ, jako spíše o detekci širší oblasti funkčního deficitu mozkové tkáně. Je také významné, že 4 z těchto 6 pacientů s rozsáhlým mozkovým hypometabolizmem měli příznivý výsledek operace. Zároveň všichni 4 tito pacienti měli nekompletní resekci FDG-PET hypometabolizmu. Tyto výsledky jsou v souladu s prací od Juhásze a kol. (2000), který na základě korelace FDG-PET nálezů a intrakraniálního EEG popsal větší rozsah oblasti hypometabolizmu než EZ, která je navíc často lokalizována při okraji hypometabolické oblasti. Nutné je však také dodat, že v několika studiích bylo popsáno větší procento správně lokalizujících FDG-PET nálezů než v naší studii – 68 % (Rubí a kol., 2011) a 84 % (Chassoux a kol., 2012).

U dvou MRI-neleziálních pacientů z naší studie bylo možné provést jednodobou resekční operaci bez nutnosti dlouhodobého zavedení intrakraniálních elektrod. V rámci skupiny pacientů uvedených ve studii se jednalo o jedny s posledních operovaných pacientů, u kterých použité elektrofyziologické a funkčně zobrazovací metody lokalizovaly EZ shodně. Navíc jen u těchto pacientů bylo SISCOM vyšetření koregistrováno s daty ostatních zobrazovacích metod v rámci neuronavigačního systému, což přispělo k lepšímu ohraničení EZ. Pro další podobné případy je povzbuzující, že oba tito pacienti mají příznivý výsledek operace.

Ve studii nebyl potvrzen vztah mezi histopatologickými nálezy a výsledkem operace, nutné je však brát v úvahu malý počet studovaných pacientů.

Praktický význam pro plánování epileptochirurgických výkonů měla analýza příčin inkompletních resekcí u studovaných MRI-neleziálních pacientů – hlavní příčinou inkompletní resekce byl překryv EZ s elokventními korovými oblastmi. Toto pozorování je pro plánování operací u MRI-neleziálních pacientů významné. Vzhledem k výše uvedeným faktům se domníváme, že překryv epileptogenních a elokventních korových oblastí je důležitým prediktorem výsledku operace u MRI-neleziálních pacientů, a to bez ohledu na histopatologický typ FCD.

Pro diagnostiku kandidátů chirurgické léčby epilepsie může mít význam i analýza přínosu konkrétních nálezů jednotlivých diagnostických metod k lokalizaci EZ (např. Dupont a kol., 2006). Podobnou analýzu jsme v případě iktálního SPECT vyšetření provedli ve třetí výše uvedené studii, která navazuje na již diskutovanou studii č. 1. V souboru 67 dětských

pacientů s kortikálními malformacemi operovaných v Miami Children's Hospital jsme u 98 iktálních SPECT studií hodnotili faktory ovlivňující rozsah hyperperfúze. Pro tento účel jsme nálezy rozdělili na „nelokalizované“, „dobře lokalizované“ a „rozsáhlé“ s předpokladem, že dobře lokalizované (neboli méně rozsáhlé) SPECT nálezy mají větší význam pro plánování epileptochirurgie než rozsáhlé hyperperfúze. Nebyl tedy hodnocen vztah SPECT vyšetření k výsledku operace (což bylo předmětem naší studie č. 1). V této studii byl kratší injekční čas (tzn. čas od začátku záchvatu do kompletního nitrožilního podání radiofarmaka) asociován s méně rozsáhlými, tj. dobře lokalizovanými iktálními SPECT nálezy. Tyto výsledky jsou v souladu s předchozími pracemi publikovanými na toto téma (O'Brien a kol., 1998a; Smith a kol., 1997) – pozdní aplikace radiofarmaka byla v těchto pracích častější u nelokalizujících či falešně lokalizujících iktálních SPECT nálezů. Vysvětlením méně rozsáhlých SPECT nálezů u studií s kratším injekčním časem je pravděpodobně fakt, že oblast hyperperfúze reprezentuje oblast mozkové tkáně s dominantní záchvatovou aktivitou v době podání radiofarmaka (Stefan a kol., 2000; Van Paesschen a kol., 2007) a tudíž je při včasném podání radiofarmaka větší pravděpodobnost, že záchvatová aktivita bude lokalizována v méně rozsáhlé oblasti uvnitř či v nejbližším okolí EZ. Vysvětlením falešně lokalizujících iktálních SPECT nálezů popisovaných ve výše uvedených pracích může být také tzv. „postictal switch“ fenomén (tzn. časový bod, od kterého dochází v oblasti mozkové tkáně zodpovědné za vznik záchvatů k přesmyku hyperperfúze do hypoperfúze) (Newton a kol., 1992; Rowe a kol., 1991).

Dalším důležitým prediktorem rozsahu SPECT hyperperfúze byla v naší práci délka záchvatu, při němž bylo podáno radiofarmakum – u delších záchvatů byly SPECT nálezy rozsáhlejší. Tento nálezy lze vysvětlit větší propagací epileptické aktivity do širších oblastí mozkové kůry u delších záchvatů.

Nenalezli jsme vztah mezi typem záchvatu (rozdělených podle mezinárodní klasifikace epileptických záchvatů – ICES 1981) a rozsahem SPECT hyperperfúze. Vysvětlením může být zaměření studie na dětskou populaci. Je známo, že ICES je u dětí těžko aplikovatelná (Troester a ReKate, 2009). V předchozích pracích s odlišnou metodikou, porovnávajících senzitivitu SPECT vyšetření u různých typů záchvatů, byla popsána nízká senzitivita SPECT vyšetření pro simplexní parciální záchvaty (Van Paesschen a kol., 2000) a vysoká senzitivita u pacientů s temporální epilepsií a komplexními parciálními záchvaty (Shin a kol., 2002).

Při hodnocení vztahu mezi nálezem na skalpovém EEG vyšetření a rozsahem SPECT hyperperfúze jsme našli významnou asociaci mezi rozsáhlými EEG a SPECT nálezy a nesignifikantní trend pro asociaci více lokalizovaných EEG a SPECT nálezů. Tyto nálezy též

považujeme za významné a mohly by nepřímo svědčit pro dobrou lokalizační hodnotu SPECT vyšetření.

Jako další prediktor rozsahu SPECT nálezu byly hodnoceny abnormality zjištěné při MRI vyšetření. Jelikož více než třetina SPECT studií byla provedena u pacientů s negativním nálezem na MRI a protože MRI léze nemusí reprezentovat skutečný rozsah epileptogenní zóny (Boonyapisit a kol., 2003; Najm a kol., 2002), bylo provedeno pouze srovnání rozsahu SPECT nálezů provedených u pacientů s pozitivním MRI nálezem („lezionálních“) a MRI nelezionálních případů. Signifikantně více lokalizovaných SPECT nálezů bylo zjištěno u pacientů s nelezionálním (negativním) MRI vyšetřením. Výsledek je v souladu s uváděnou dobrou lokalizační hodnotou SPECT vyšetření u MRI-nelezionálních pacientů ve studii č. 1 a 2, jakož i v dalších pracích (Cascino a kol., 2004; O'Brien a kol., 2004, 2000; Siegel a kol., 2001). Možným vysvětlením by mohl být menší rozsah dysplastické tkáně u MRI-nelezionálních pacientů s následně malým rozsahem zóny hyperperfúze při iktálním SPECT vyšetření, nicméně je třeba mít na paměti, že FCD typu I s negativním nálezem na MRI mohou být i velmi rozsáhlé (Kršek a kol., 2009b)

Tomuto faktu odpovídá i nález více rozsáhlých SPECT nálezů u FCD typu I při hodnocení vztahu rozsahu SPECT nálezu a histopatologického typu FCD. Na druhou stranu u mMCD (mírná porucha kortikálního vývoje dle klasifikace Palmiiniho a Lüderse z r. 2004) nebyly nalezeny rozsáhlé SPECT nálezy. Opět se domníváme, že důvodem by mohl být (stejně jako u nálezů u MRI-nelezionálních pacientů) malý rozsah dysplastické tkáně u mMCD. Je nutné dodat, že mMCD již není zahrnuta v nové ILAE klasifikaci FCD (Blümcke a kol., 2011) a doposud byla publikována pouze jedna větší skupina pacientů s mMCD (Kršek a kol., 2008).

Rozsah SPECT hyperperfúze byl hodnocen i ve vztahu k typu provedené operace po provedeném SPECT vyšetření (klasifikované jako temporální, jednolobární extratemporální a multilobární). Souhrnem lze říci, že rozsah SPECT hyperperfúze odpovídal rozsahu operace, tzn. více lokalizované SPECT nálezy byly častěji nacházeny u těch nemocných, kteří následně podstoupili jednolobární extratemporální spíše než multilobární operaci; v případě více rozsáhlých SPECT nálezů byl tento vztah opačný.

I přes výše uvedená fakta o přínosu funkčně zobrazovacích metod k lokalizaci EZ u pacientů s fokální epilepsií je nezbytné znovu zopakovat, že ke správné lokalizaci EZ je nutné k pacientovi, k jeho onemocnění i k výsledkům prováděných vyšetření přistupovat komplexně (jak ukazuje kazuistika pacientky s neobvyklou manifestací epilepsie uvedená jako studie č. 4



této práce). Je třeba mít stále na paměti, že neexistuje jeden exkluzivní diagnostický test k lokalizaci EZ. Tato zásada se nemění navzdory neustálému pokroku v používaných diagnostických metodách, potažmo v neurovědách obecně. Na druhou stranu můžeme konstatovat, že díky svému klinickému a ryze praktickému zaměření je epileptochirurgie (a epileptologie) jednou z hybných sil poznávání lidského mozku, bez nadsázky nejsložitějšího útvaru nám známého světa.

## 7. Závěr

Studie uvedené v postgraduální práci zpřesňují význam funkčně zobrazovacích metod (konkrétně SPECT resp. SISCOM a FDG-PET) v předoperační lokalizaci epileptogenní zóny u pacientů s fokální farmakorezistentní epilepsií na podkladě fokální kortikální dysplázie. Kompletní resekce zóny hyperperfúze iktálního SPECT nálezu významně predikuje příznivý výsledek operace. Ukázali jsme, že význam iktálního SPECT vyšetření pro lokalizaci epileptogenní zóny je srovnatelný s lokalizační hodnotou kombinace MRI a intrakraniálního EEG vyšetření. Obdobně u MRI-neleziózních pacientů predikuje kompletní resekce SISCOM fokusu, ložiska FDG-PET hypometabolizmu i oblasti mozkové kůry vykazující významné abnormality na intrakraniálním EEG dobrý výsledek operace. K získání více lokalizovaného výsledku SPECT vyšetření je nejvýznamnější časné podání radiofarmaka při záchvatu. Iktální SPECT nálezy však mohou být ovlivněny také trváním záchvatu, rozsahem EEG nálezu, přítomností strukturálních lézí na MRI a histologickým nálezem. Nadále je třeba mít na paměti, že neexistuje jeden exkluzivní diagnostický test k lokalizaci EZ a že přístup k pacientovi, k jeho onemocnění i k výsledkům prováděných vyšetření musí být vždy komplexní.

## 8. Reference

1. Barkovich, A.J., Guerrini, R., Kuzniecky, R.I., Jackson, G.D., Dobyns, W.B. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain* 2012, 135, 1348–1369.
2. Barkovich, A.J., Kuzniecky, R.I., Dobyns, W.B., Jackson, G.D., Becker, L.E., Evrard, P. A classification scheme for malformations of cortical development. *Neuropediatrics* 1996, 27, 59–63.
3. Bast, T., Ramantani, G., Seitz, A., Rating, D. Focal cortical dysplasia: prevalence, clinical presentation and epilepsy in children and adults. *Acta Neurol. Scand.* 2006, 113, 72–81.
4. Berg, A.T., Berkovic, S.F., Brodie, M.J., Buchhalter, J., Cross, J.H., van Emde Boas, W., Engel, J., French, J., Glauser, T.A., Mathern, G.W., Moshé, S.L., Nordli, D., Plouin, P., Scheffer, I.E. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010, 51, 676–685.
5. Blümcke, I., Thom, M., Aronica, E., Armstrong, D.D., Vinters, H.V., Palmini, A., Jacques, T.S., Avanzini, G., Barkovich, A.J., Battaglia, G., Becker, A., Cepeda, C., Cendes, F., Colombo, N., Crino, P., Cross, J.H., Delalande, O., Dubeau, F., Duncan, J., Guerrini, R., Kahane, P., Mathern, G., Najm, I., Özkara, Ç., Raybaud, C., Represa, A., Roper, S.N., Salamon, N., Schulze-Bonhage, A., Tassi, L., Vezzani, A., Spreafico, R. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission1. *Epilepsia* 2011, 52, 158–174.
6. Blume, W.T., Lüders, H.O., Mizrahi, E., Tassinari, C., van Emde Boas, W., Engel, J., Jr. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001, 42, 1212–1218.

7. Boonyapisit, K., Najm, I., Klem, G., Ying, Z., Burrier, C., LaPresto, E., Nair, D., Bingaman, W., Prayson, R., Lüders, H. Epileptogenicity of focal malformations due to abnormal cortical development: direct electrocorticographic–histopathologic correlations. *Epilepsia* 2003, 44, 69–76.
8. Brázdil, M., Hadac, J., Marusic, P. *Farmakorezistentní epilepsie*. 2004, Triton, Praha.
9. Buchhalter, J.R., So, E.L. Advances in computer-assisted single-photon emission computed tomography (SPECT) for epilepsy surgery in children. *Acta Paediatrica* 2004, 93, 32–35.
10. Cascino, G.D., Buchhalter, J.R., Mullan, B.P., So, E.L. Ictal SPECT in nonlesional extratemporal epilepsy. *Epilepsia* 2004, 45, 32–34.
11. Cepeda, C., André, V.M., Levine, M.S., Salamon, N., Miyata, H., Vinters, H.V., Mathern, G.W. Epileptogenesis in pediatric cortical dysplasia: the dysmature cerebral developmental hypothesis. *Epilepsy Behav* 2006, 9, 219–235.
12. Chapman, K. Seizure outcome after epilepsy surgery in patients with normal preoperative MRI. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2005, 76, 710–713.
13. Chassoux, F., Landré, E., Mellerio, C., Turak, B., Mann, M.W., Dumas-Duport, C., Chiron, C., Devaux, B. Type II focal cortical dysplasia: electroclinical phenotype and surgical outcome related to imaging. *Epilepsia* 2012, 53, 349–358.
14. Colombo, N., Tassi, L., Galli, C., Citterio, A., Lo Russo, G., Scialfa, G., Spreafico, R. Focal cortical dysplasias: MR imaging, histopathologic, and clinical correlations in surgically treated patients with epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003, 24, 724–733.
15. Dupont, P., Van Paesschen, W., Palmieri, A., Ambayi, R., Van Loon, J., Goffin, J., Weckhuysen, S., Sunaert, S., Thomas, B., Demaerel, P., Sciot, R., Becker, A.J.,

- Vanbilloen, H., Mortelmans, L., Van Laere, K. Ictal Perfusion Patterns Associated with Single MRI-Visible Focal Dysplastic Lesions: Implications for the Noninvasive Delineation of the Epileptogenic Zone. *Epilepsia* 2006, 47, 1550–1557.
16. Eadie, M.J., Bladin, P.F. A disease once sacred: a history of the medical understanding of epilepsy. 2001, John Libbey, Eastleigh.
17. Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia* 1981, 22, 489–501.
18. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989, 30, 389–399.
19. Fauser, S., Huppertz, H.-J., Bast, T., Strobl, K., Pantazis, G., Altenmueller, D.-M., Feil, B., Rona, S., Kurth, C., Rating, D., Korinthenberg, R., Steinhoff, B.J., Volk, B., Schulze-Bonhage, A. Clinical characteristics in focal cortical dysplasia: a retrospective evaluation in a series of 120 patients. *Brain* 2006, 129, 1907–1916.
20. Fisher, R.S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., Engel, J., Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005, 46, 470–472.
21. Francione, S., Vigliano, P., Tassi, L., Cardinale, F., Mai, R., Russo, G.L., Munari, C. Surgery for drug resistant partial epilepsy in children with focal cortical dysplasia: anatomical–clinical correlations and neurophysiological data in 10 patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2003, 74, 1493–1501.
22. Gupta, A., Raja, S., Kotagal, P., Lachhwani, D., Wyllie, E., Bingaman, W.B. Ictal SPECT in children with partial epilepsy due to focal cortical dysplasia. *Pediatric Neurology* 2004, 31, 89–95.
23. Hildebrandt, M., Pieper, T., Winkler, P., Kolodziejczyk, D., Holthausen, H., Blümcke, I.

Neuropathological spectrum of cortical dysplasia in children with severe focal epilepsies. *Acta Neuropathol.* 2005, 110, 1–11.

24. Jackson, J.H. On the anatomical, physiological, and pathological investigation of epilepsies. *West Riding Lunatic Asylum Med Reports* 1873, 315–339.
25. Jayakar, P., Duchowny, M., Resnick, T.J. Subdural monitoring in the evaluation of children for epilepsy surgery. *J. Child Neurol.* 1994, 9 Suppl 2, 61–66.
26. Jayakar, P., Dunoyer, C., Dean, P., Ragheb, J., Resnick, T., Morrison, G., Bhatia, S., Duchowny, M. Epilepsy surgery in patients with normal or nonfocal MRI scans: Integrative strategies offer long-term seizure relief. *Epilepsia* 2008, 49, 758–764.
27. Juhász, C., Chugani, D.C., Muzik, O., Watson, C., Shah, J., Shah, A., Chugani, H.T. Is epileptogenic cortex truly hypometabolic on interictal positron emission tomography? *Ann. Neurol.* 2000, 48, 88–96.
28. Kazemi, N.J., Worrell, G.A., Stead, S.M., Brinkmann, B.H., Mullan, B.P., O'Brien, T.J., So, E.L. Ictal SPECT statistical parametric mapping in temporal lobe epilepsy surgery. *Neurology* 2009, 74, 70–76.
29. Krsek, P., Jahodova, A., Maton, B., Jayakar, P., Dean, P., Korman, B., Rey, G., Dunoyer, C., Vinters, H.V., Resnick, T., Duchowny, M. Low-grade focal cortical dysplasia is associated with prenatal and perinatal brain injury. *Epilepsia* 2010, 51, 2440–2448.
30. Krsek, P., Maton, B., Jayakar, P., Dean, P., Korman, B., Rey, G., Dunoyer, C., Pacheco-Jacome, E., Morrison, G., Ragheb, J., Vinters, H.V., Resnick, T., Duchowny, M. Incomplete resection of focal cortical dysplasia is the main predictor of poor postsurgical outcome. *Neurology* 2009a, 72, 217–223.
31. Krsek, P., Pieper, T., Karlmeier, A., Hildebrandt, M., Kolodziejczyk, D., Winkler, P., Pauli, E., Blümcke, I., Holthausen, H. Different presurgical characteristics and seizure

- outcomes in children with focal cortical dysplasia type I or II. *Epilepsia* 2009b, 50, 125–137.
32. Krsek, P., Maton, B., Korman, B., Pacheco-Jacome, E., Jayakar, P., Dunoyer, C., Rey, G., Morrison, G., Ragheb, J., Vinters, H.V. Different features of histopathological subtypes of pediatric focal cortical dysplasia. *Annals of neurology* 2008, 63, 758–769.
33. Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A.T., Brodie, M.J., Allen Hauser, W., Mathern, G., Moshé, S.L., Perucca, E., Wiebe, S., French, J. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2009, 51, 1069–1077.
34. La Fougère, C., Rominger, A., Förster, S., Geisler, J., Bartenstein, P. PET and SPECT in epilepsy: A critical review. *Epilepsy & Behavior* 2009, 15, 50–55.
35. Lüders, H., Acharya, J., Baumgartner, C., Benbadis, S., Bleasel, A., Burgess, R., Dinner, D.S., Ebner, A., Foldvary, N., Geller, E. Semiological Seizure Classification\*. *Epilepsia* 1998, 39, 1006–1013.
36. Lüders, H., Schuele, S.U. Epilepsy surgery in patients with malformations of cortical development. *Current opinion in neurology* 2006, 19, 169–174.
37. Magiorkinis, E., Sidiropoulou, K., Diamantis, A. Hallmarks in the history of epilepsy: Epilepsy in antiquity. *Epilepsy & Behavior* 2010, 17, 103–108.
38. Najm, I.M., Bingaman, W.E., Lüders, H.O. The use of subdural grids in the management of focal malformations due to abnormal cortical development. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2002, 13, 87–92, viii–ix.
39. Newton, M.R., Berkovic, S.F., Austin, M.C., Rowe, C.C., McKay, W.J., Bladin, P.F. Postictal switch in blood flow distribution and temporal lobe seizures. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1992, 55, 891–894.

40. O'Brien, T.J., So, E.L., Cascino, G.D., Hauser, M.F., Marsh, W.R., Meyer, F.B., Sharbrough, F.W., Mullan, B.P. Subtraction SPECT coregistered to MRI in focal malformations of cortical development: localization of the epileptogenic zone in epilepsy surgery candidates. *Epilepsia* 2004, 45, 367–376.
41. O'Brien, T.J., So, E.L., Mullan, B.P., Cascino, G.D., Hauser, M.F., Brinkmann, B.H., Sharbrough, F.W., Meyer, F.B. Subtraction peri-ictal SPECT is predictive of extratemporal epilepsy surgery outcome. *Neurology* 2000, 55, 1668–1677.
42. O'Brien, T.J., So, E.L., Mullan, B.P., Hauser, M.F., Brinkmann, B.H., Bohnen, N.I., Hanson, D., Cascino, G.D., Jack, C.R., Jr, Sharbrough, F.W. Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus. *Neurology* 1998a, 50, 445–454.
43. O'Brien, T.J., Zupanc, M.L., Mullan, B.P., O'Connor, M.K., Brinkmann, B.H., Cicora, K.M., So, E.L. The practical utility of performing peri-ictal SPECT in the evaluation of children with partial epilepsy. *Pediatr. Neurol.* 1998b, 19, 15–22.
44. Palmieri, A., Najm, I., Avanzini, G., Babb, T., Guerrini, R., Foldvary-Schaefer, N., Jackson, G., Lüders, H.O., Prayson, R., Spreafico, R., others. Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology* 2004, 62, S2–S8.
45. Panayiotopoulos, C.P. *The atlas of epilepsies*. 2010, Springer, New York.
46. Paolicchi, J.M., Jayakar, P., Dean, P., Yalçali, I., Morrison, G., Prats, A., Resnik, T., Alvarez, L., Duchowny, M. Predictors of outcome in pediatric epilepsy surgery. *Neurology* 2000, 54, 642–647.
47. Perucca, E., French, J., Bialer, M. Development of new antiepileptic drugs: challenges, incentives, and recent advances. *The Lancet Neurology* 2007, 6, 793–804.
48. Rakic, P. Molecular and cellular mechanisms of neuronal migration: relevance to cortical epilepsies. *Adv Neurol* 2000, 84, 1–14.



49. Raymond, A.A., Fish, D.R., Sisodiya, S.M., Alsanjari, N., Stevens, J.M., Shorvon, S.D. Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis, dysembryoplastic neuroepithelial tumour and dysgenesis of the archicortex in epilepsy. Clinical, EEG and neuroimaging features in 100 adult patients. *Brain* 1995, 118 ( Pt 3), 629–660.
50. Rosenow, F., Lüders, H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001, 124, 1683–1700.
51. Rowe, C.C., Berkovic, S.F., Austin, M.C., McKay, W.J., Bladin, P.F. Patterns of postictal cerebral blood flow in temporal lobe epilepsy: qualitative and quantitative analysis. *Neurology* 1991, 41, 1096–1103.
52. Rubí, S., Setoain, X., Donaire, A., Bargalló, N., Sanmartí, F., Carreño, M., Rumià, J., Calvo, A., Aparicio, J., Campistol, J. Validation of FDG-PET/MRI coregistration in nonlesional refractory childhood epilepsy. *Epilepsia* 2011, 52, 2216–2224.
53. Shin, W.C., Hong, S.B., Tae, W.S., Kim, S.E. Ictal hyperperfusion patterns according to the progression of temporal lobe seizures. *Neurology* 2002, 58, 373–380.
54. Shin, W.C., Hong, S.B., Tae, W.S., Seo, D.W., Kim, S.E. Ictal hyperperfusion of cerebellum and basal ganglia in temporal lobe epilepsy: SPECT subtraction with MRI coregistration. *Journal of Nuclear Medicine* 2001, 42, 853–858.
55. Sidiropoulou, K., Diamantis, A., Magiorkinis, E. Hallmarks in 18th- and 19th-century epilepsy research. *Epilepsy & Behavior* 2010, 18, 151–161.
56. Siegel, A.M., Jobst, B.C., Thadani, V.M., Rhodes, C.H., Lewis, P.J., Roberts, D.W., Williamson, P.D. Medically intractable, localization-related epilepsy with normal MRI: presurgical evaluation and surgical outcome in 43 patients. *Epilepsia* 2001, 42, 883–888.

57. Smith, J.R., Lee, M.R., King, D.W., Murro, A.M., Park, Y.D., Lee, G.P., Loring, D.W., Meador, K.J., Harp, R. Results of lesional vs. nonlesional frontal lobe epilepsy surgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 1997, 69, 202–209.
58. Sojkova, J., Lewis, P.J., Siegel, A.H., Siegel, A.M., Roberts, D.W., Thadani, V.M., Williamson, P.D. Does asymmetric basal ganglia or thalamic activation aid in seizure foci lateralization on ictal SPECT studies? *Journal of Nuclear Medicine* 2003, 44, 1379–1386.
59. Spencer, S.S., Theodore, W.H., Berkovic, S.F. Clinical applications: MRI, SPECT, and PET. *Magn Reson Imaging* 1995, 13, 1119–1124.
60. Stefan, H., Bauer, J., Feistel, H., Schulemann, H., Neubauer, U., Wenzel, B., Wolf, F., Neundörfer, B., Huk, W.J. Regional cerebral blood flow during focal seizures of temporal and frontocentral onset. *Ann. Neurol.* 1990, 27, 162–166.
61. Stefan, H., Hopp, P., Platsch, G., Kuwert, T. SPECT: ictal perfusion in localization-related epilepsies. *Adv Neurol* 2000, 83, 41–50.
62. Taylor, D.C., Falconer, M.A., Bruton, C.J., Corsellis, J.A. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1971, 34, 369–387.
63. Troester, M., Rekate, H.L. Pediatric seizure and epilepsy classification: why is it important or is it important? *Semin Pediatr Neurol* 2009, 16, 16–22.
64. Van Paesschen, W. Ictal spect. *Epilepsia* 2004, 45, 35–40.
65. Van Paesschen, W., Dupont, P., Sunaert, S., Goffin, K., Van Laere, K. The use of SPECT and PET in routine clinical practice in epilepsy. *Current opinion in neurology* 2007, 20, 194–202.
66. Van Paesschen, W., Dupont, P., Van Heerden, B., Vanbilloen, H., Mesotten, L., Maes, A., Van Driel, G., Mortelmans, L. Self-injection ictal SPECT during partial seizures.

Neurology 2000, 54, 1994–1997.

67. Whiting, S., Duchowny, M. Clinical spectrum of cortical dysplasia in childhood: diagnosis and treatment issues. *J. Child Neurol.* 1999, 14, 759–771.
68. Won, H.J., Chang, K.H., Cheon, J.E., Kim, H.D., Lee, D.S., Han, M.H., Kim, I.O., Lee, S.K., Chung, C.K. Comparison of MR Imaging with PET and Ictal SPECT in 118 Patients with Intractable Epilepsy. *American journal of neuroradiology* 1999, 20, 593–599.
69. Wyllie, E., Comair, Y.G., Kotagal, P., Bulacio, J., Bingaman, W., Ruggieri, P. Seizure outcome after epilepsy surgery in children and adolescents. *Ann. Neurol.* 1998, 44, 740–748.

## 9. Seznam příloh

### Studie č. 1

Krsek P, Kudr M, Jahodova A, Komarek V, Maton B, Malone S, Miller I, Jayakar P, Resnick T, Duchowny M.

Localizing value of ictal SPECT is comparable to MRI and EEG in children with focal cortical dysplasia.

Epilepsia. 2013 Feb;54(2):351-8.

### Studie č. 2

Kudr M, Krsek P, Marusic P, Tomasek M, Trnka J, Michalova K, Jaruskova M, Sanda J, Kyncl M, Zamecnik J, Rybar J, Jahodova A, Mohapl M, Komarek V, Tichy M.

SISCOM and FDG-PET in patients with nonlesional extratemporal epilepsy: Correlation with intracranial EEG, histology and seizure outcome.

Epileptic Disorders. 2013 Mar;15(1):3-13.

### Studie č. 3

Kudr M, Krsek P, Maton B, Malone S, Jahodova A, Jezdik P, Komarek V, Miller I, Jayakar P, Resnick T, Duchowny M.

Predictive factors of ictal SPECT findings in pediatric patients with focal cortical dysplasia.

Epileptic Disorders. 2013 Dec;15(4):383-91.

### Studie č. 4

Jahodova A, Krsek P, Tichy M, Kudr M, Kyncl M, Zamecnik J, Komarek V.

Frontal lobe epilepsy with atypical seizure semiology (resembling shuddering attacks or wet dog shake seizures).

Epileptic Disorders. 2012 Mar;14(1):69-75.