

# Farmakorezistentní epilepsie a chirurgická léčba epilepsie



Doc. MUDr. Pavel Kršek, Ph.D.

Klinika dětské neurologie

UK 2. LF a FN Motol



# Epilepsie

**Heterogenní skupina nemocí projevujících se vznikem opakovaných spontánních epileptických záchvatů**

**Záchvaty v důsledku abnormálně excesivní a/nebo synchronní aktivity především kortikálních neuronů**

**Nejčastější léčitelné neurologické onemocnění**

- Incidence 24-53/100.000 obyvatel
- Prevalence v populaci 0.5-1%

**Epileptické záchvaty jsou jedním z nejčastějších neurologických symptomů**

- Prevalence v populaci 5-10%

# Farmakorezistentní epilepsie

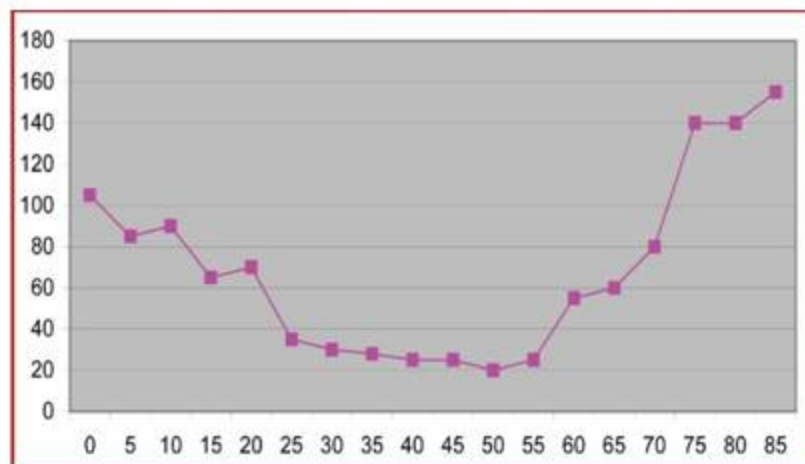
## Definice:

- „Neadekvátní(?) kontrola záchvatů navzdory dostatečně dlouho(?) vedené adekvátní léčbě(?)“

## Epidemiologie:

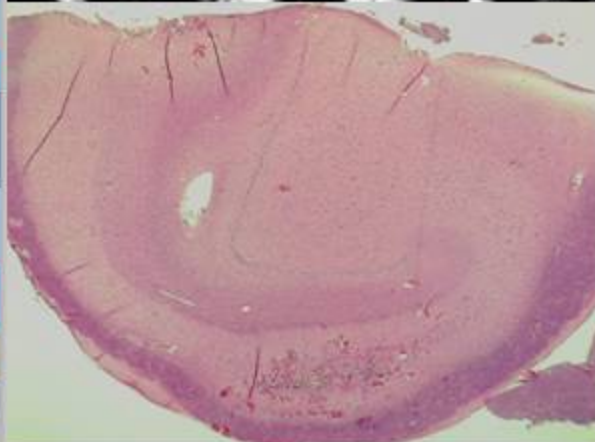
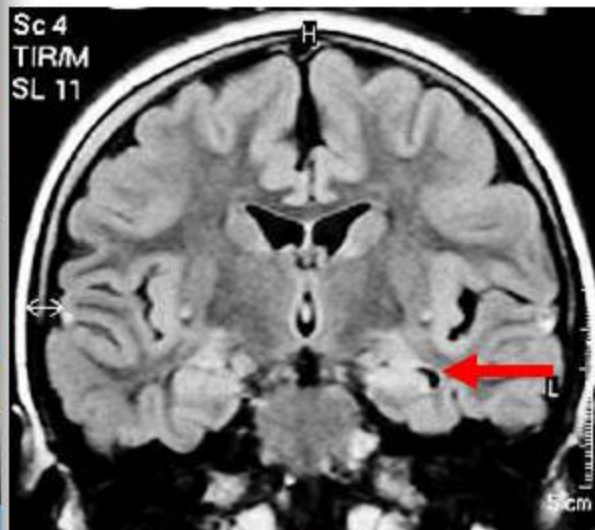
- 20-30% pacientů s epilepsií
- V ČR odhadem 20-30.000 pacientů

**Působí drtivou většinu problémů s epilepsií**

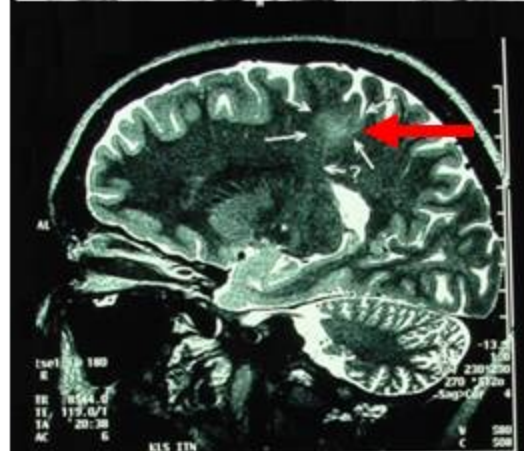
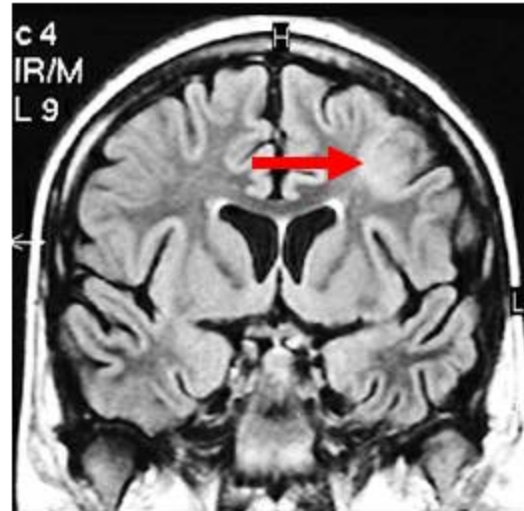


# Příčiny farmakorezistence

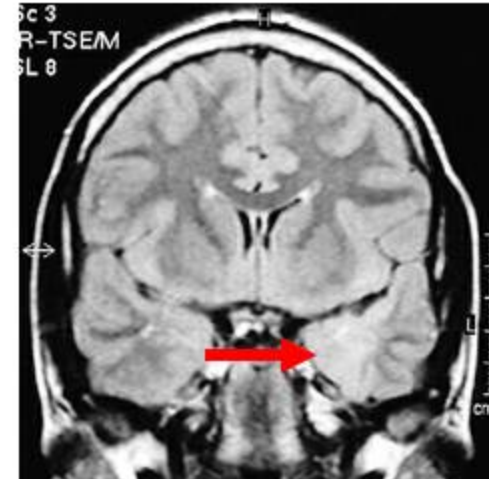
Léze CNS spojené s nezvladatelnou epilepsií 1:



HS 80-90%



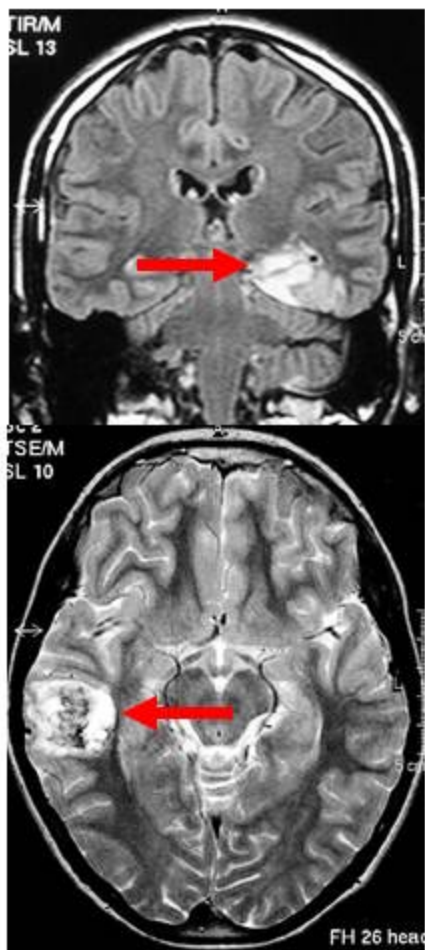
FCD 60-70%



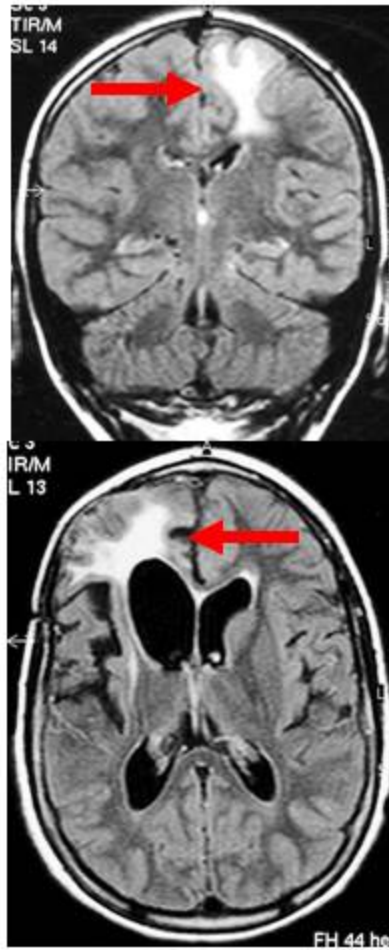
Dvojí patologie 95%

# Příčiny farmakorezistence

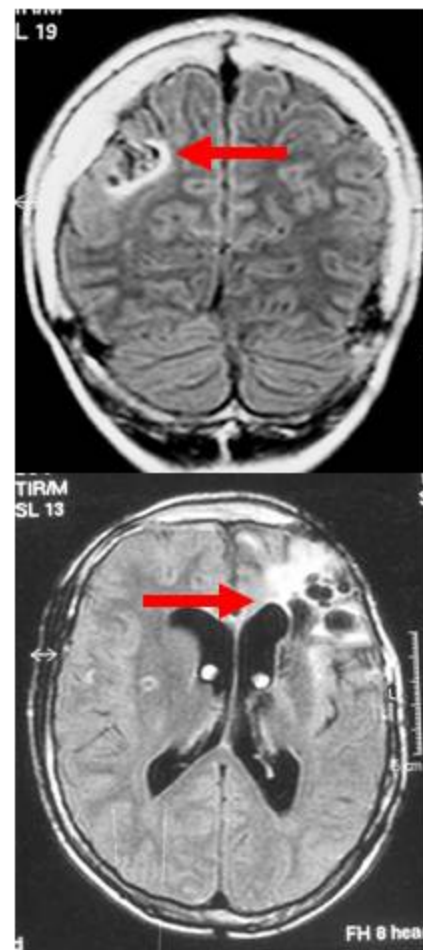
Léze CNS spojené s nezvladatelnou epilepsií 2:



Benigní nádory



Zánětlivé léze

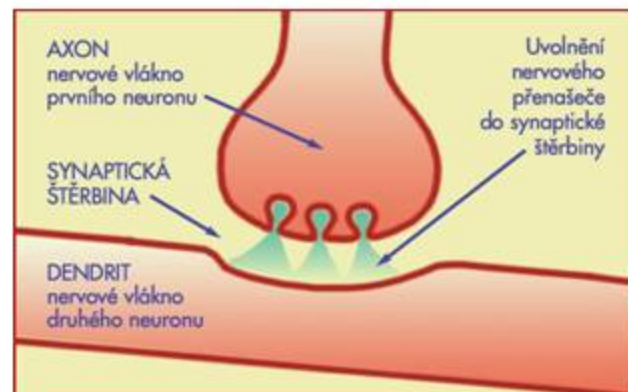


Ischémie, traumata...

# Molekulární příčiny farmakorezistence

## Diskutována řada mechanismů

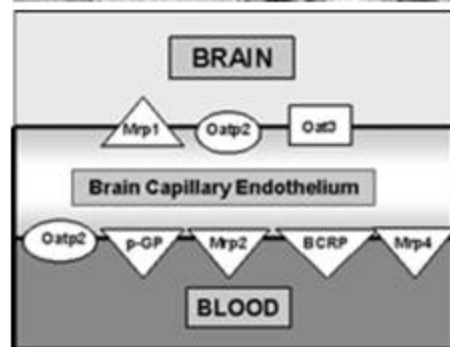
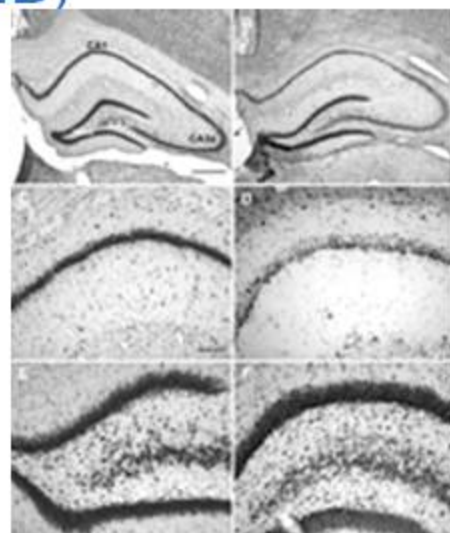
- Porucha transportních proteinů
- Změna aktivity a vazebných schopností iontových kanálů
- Alterace neurotransmiterových systémů
- Imunitní mechanismy  
(např. autoimunní - protilátky proti GAD)
- Vliv samotných epileptických záchvatů  
(„Seizures beget seizures“)



# Problematika transportních proteinů

## „Multidrug resistance proteins“

- Skupina tzv. ABC (ATP-binding cassette) proteinů
- Transport řady látek mezi jednotlivými kompartmenty (v CNS např. přes HEB)
- Extenzivně studovány v onkologii (resistence na cytostatika)
- Nejvíce zkoumány MDR1 a MRP1
- Fyziologická lokalizace na endotelu
- V tkáni farmakorez. pacientů  
↑ exprese v glii a neuronech (např. FCD, DNET, MTS)
- ↑ jejich funkce může lokálně snížit intersticiální koncentrace AED a tím i jejich efekt



# Možnosti léčby epilepsie

## Úprava životosprávy

- Pravidelný rytmus spánek-bdění
- Vyvarovat se provokačním faktorům
  - Světelným (stroboskopický efekt)
  - Zvukovým
  - Emočním ...
  - Návykovým látkám

## Farmakologická léčba

- Cca 20 dostupných antiepileptik
- V monoterapii a kombinacích

## Chirurgická léčba

- U podskupiny farmakorez. nemocných





# Principy chirurgické léčby epilepsie

**Každý nemocný s farmakorezistentní epilepsií by měl být vyšetřen ve specializovaném centru**

## **Cíle předoperační diagnostiky:**

- Identifikovat oblast mozku zodpovědnou za vznik záchvatů
- Prokázat, že tato oblast je odstranitelná bez neakceptovatelných neurologických a/nebo kognitivních následků

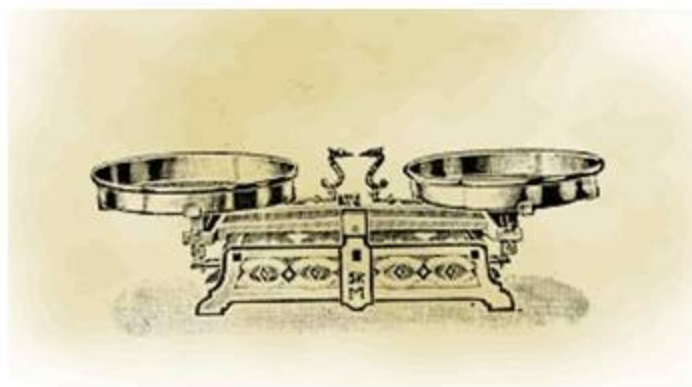
# Epileptochirurgie: pro a proti

## Rizika epilepsie

- Větší úmrtnost
- Úrazy při záchvatech
- Status epilepticus
- Řada kognitivních následků
- Nežádoucí účinky léků
- Psychosociální problémy

## Rizika operace

- Mortalita (úmrtnost) cca 0.5%
- Morbidita (vážné komplikace) cca 5%
- Psychický dopad operačního neúspěchu





# Chirurgicky léčitelné epilepsie

## Dospělá epileptologie

- **Meziotemporální epilepsie (MTLE)** - nejčastěji na podkladě hipokampální sklerózy (HS)
- **Benigní mozkové nádory** (gangliogliom, DNET, low grade astrocytom, oligodendrogliom)
- **Traumatické léze**
- **Vaskulární léze** (CMP, AVM, kavernomy)

## Dětská epileptologie

- **Poruchy kortikálního vývoje** (fokální kortikální dysplázie, nodulární heterotopie ...)
- **Difúzní hemisferální epilepsie** (Sturge-Weber syn., hemimegalencefalie, Rasmussenova encefalitis...)
- **Katastrofické epilepsie časného věku** (Westův syn., Lennox-Gastautův event. Landau-Kleffnerův syn.)

# Typy epileptochirurgických operací

## Resekční výkony

- Poškozená mozková tkáň zodpovědná za vznik záchvatů je odstraněna
- V současnosti jsou jako jediné kurativní

## Diskonekční výkony

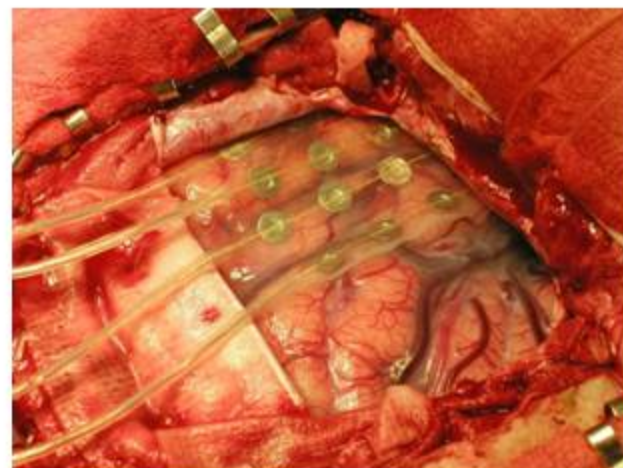
- Přetěti corpus callosum (callosotomie)
- Mnohočetné subpiální transektce

## Stimulační postupy

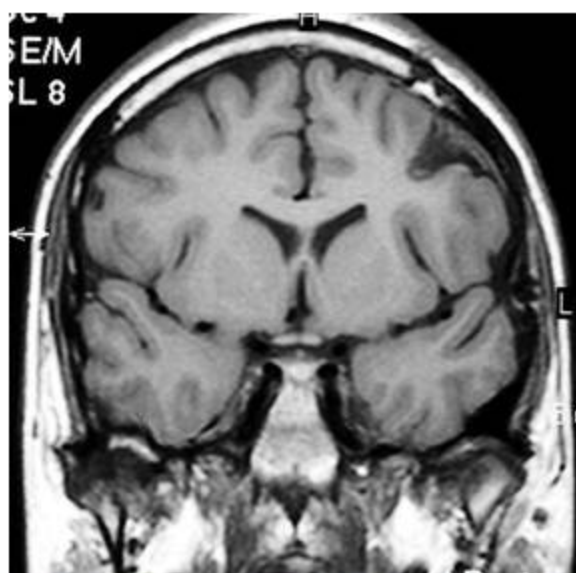
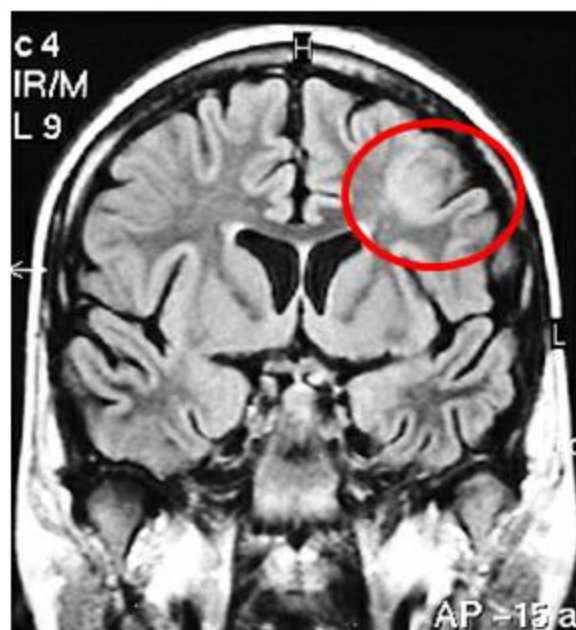
- Stimulace nervus vagus
- DBS

## Experimentální postupy

- Např. gamma nůž



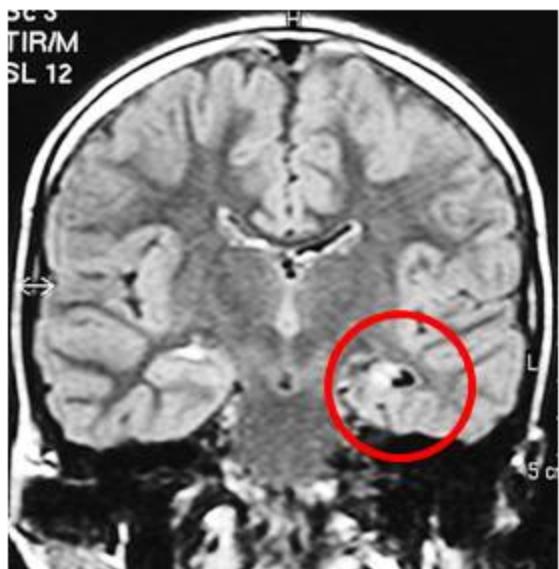
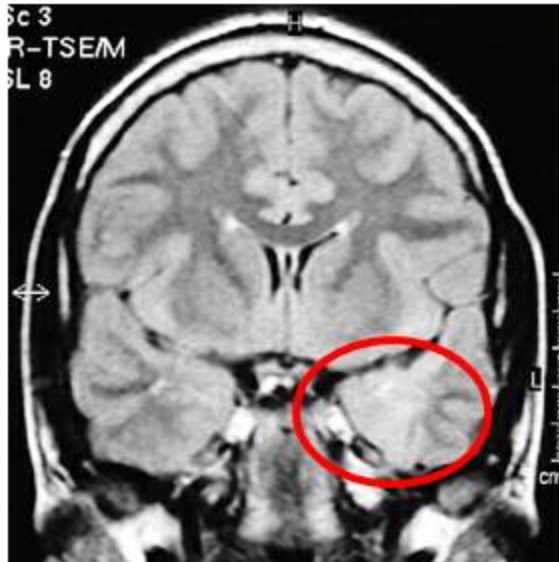
# Lezionektomie



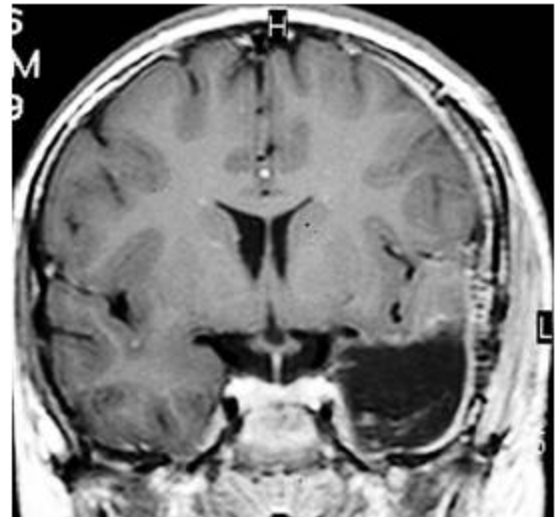
**DNET**

**Fokální kortikální dysplázie**

# Anteromeziální temporální resekce



HS a signálové změny T pólu

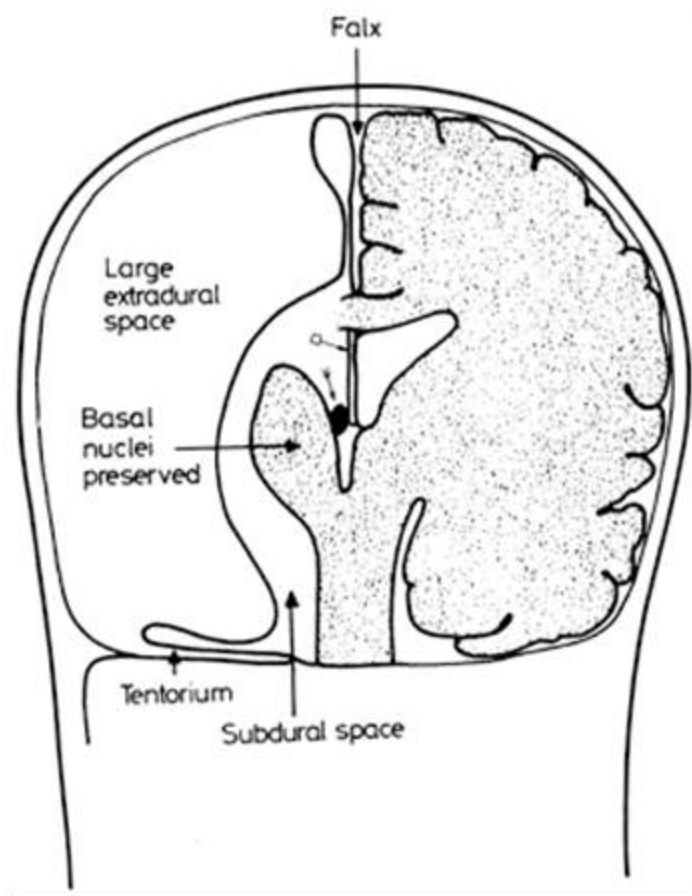


Poresekční MRI

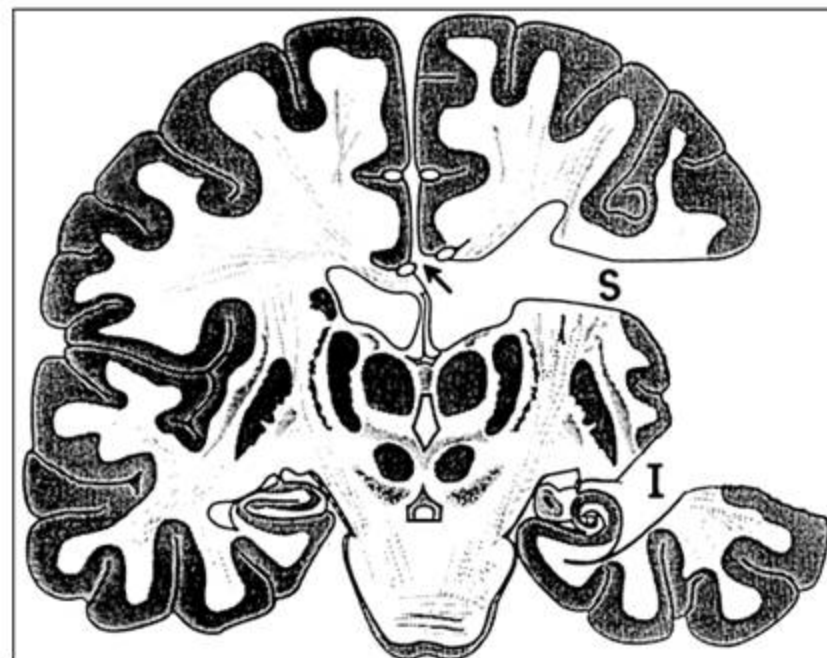
# Principy diagnostiky

- **Epileptogenní zóna:** „Oblast odpovědná za iniciaci záchvatů, jejíž odstranění nebo odpojení je nezbytné k vymizení záchvatů“
- **Iritativní zóna:** Kortikální oblast schopná generovat interiktální EEG výboje
- **Zóna začátku záchvatů:** Oblast, kde se dle EEG monitorace objevují první záchvatové změny
- **Symptomatogenní zóna:** Oblast, jejíž aktivace produkuje iniciační iktální příznaky
- **Epileptogenní léze:** Strukturálně abnormální oblast, která pravděpodobně způsobuje epilepsii
- **Zóna funkčního deficitu:** Oblast zodpovědná za neepileptickou interiktální dysfunkci
- **Elokventní kortex:** Oblast řídící některou významnou funkci (Brocovo centrum, PMA ...)

# Hemisferektomie

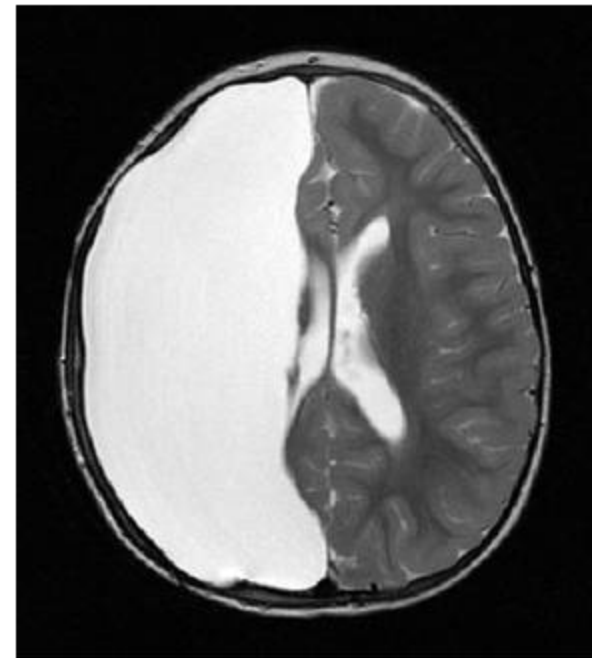
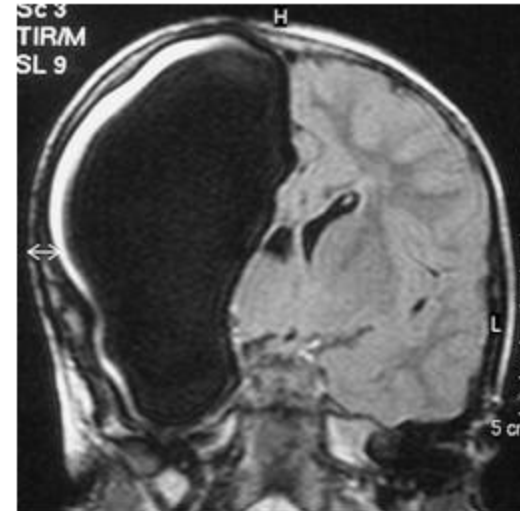
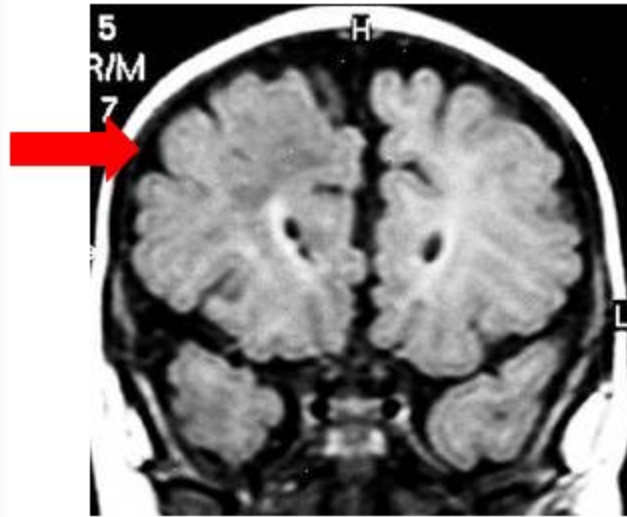


Anatomická



Funkční

# Anatomická hemisferektomie



Rozsáhlá kortikální dysplázie pravé hemisféry



# Současné diagnostické možnosti

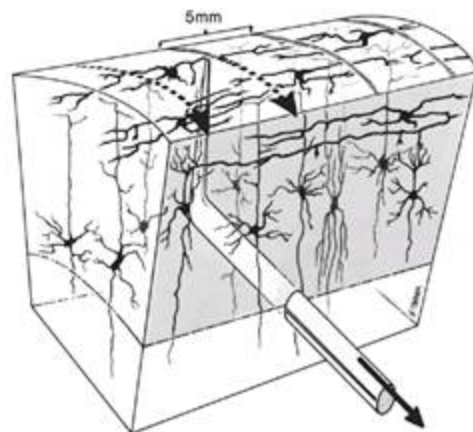
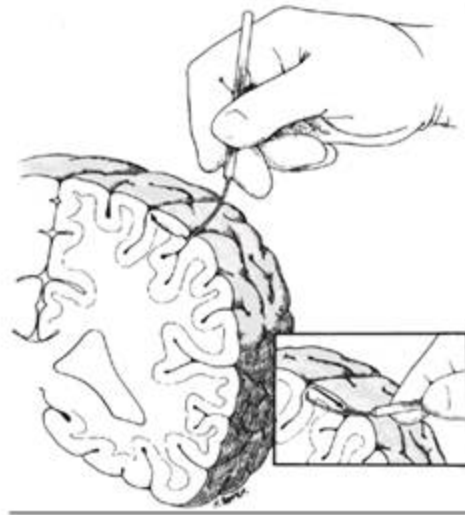
## Neinvazivní elektrofyzilogické testy

- EEG
- Video EEG monitorace
- Evokované potenciály
- Magnetoencefalografie (MEG)

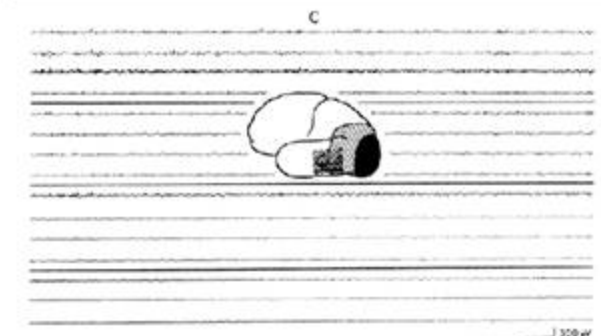
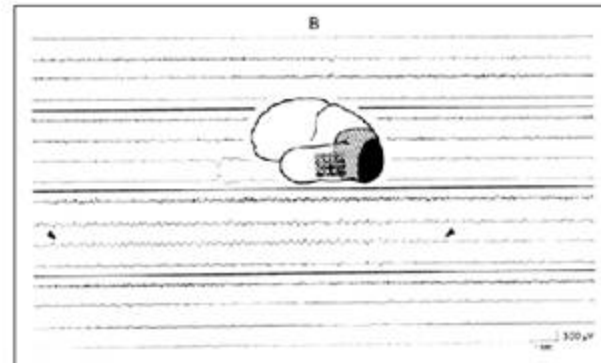
## Neinvazivní neurozobrazovací testy

- Magnetická rezonance (MRI)
- Funkční magnetická rezonance (fMRI)
- Protonová magnetická rezonanční spektroskopie ( $^1\text{H}$  MRS)
- Pozitronová emisní tomografie (PET)
- Jednofotonová emisní počítačová tomografie (SPECT)
- Traktografie (diffusion traction imaging, DTI) ...

# Mnohočetné subpiální transektce



**Princip**

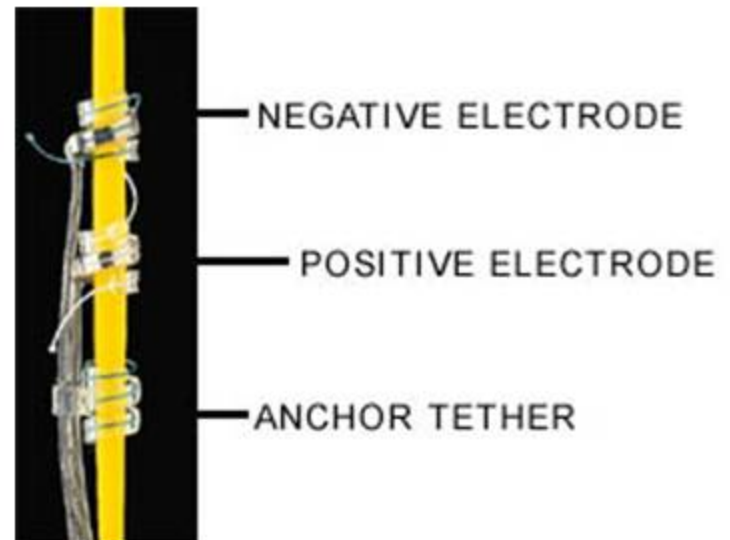


**Vliv na ECoG**

# Stimulace nervus vagus



Zařízení



Implantace

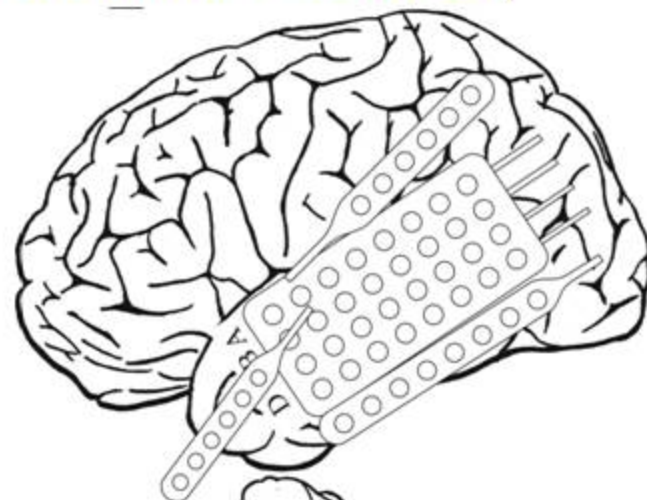
# Současné diagnostické možnosti

## „Semiinvazivní“ techniky

- Wada test
- Video EEG s použitím sfenoidálních elektrod

## Invazivní elektrofyzilogické testy

- Intraoperační elektrokortikografie
- Chronická invazivní video/EEG monitorace (ze subdurálních a intracerebrálních elektrod)
- Testy kortikálních funkcí (intra- a extra-operační elektrická stimulace mozkové kůry)





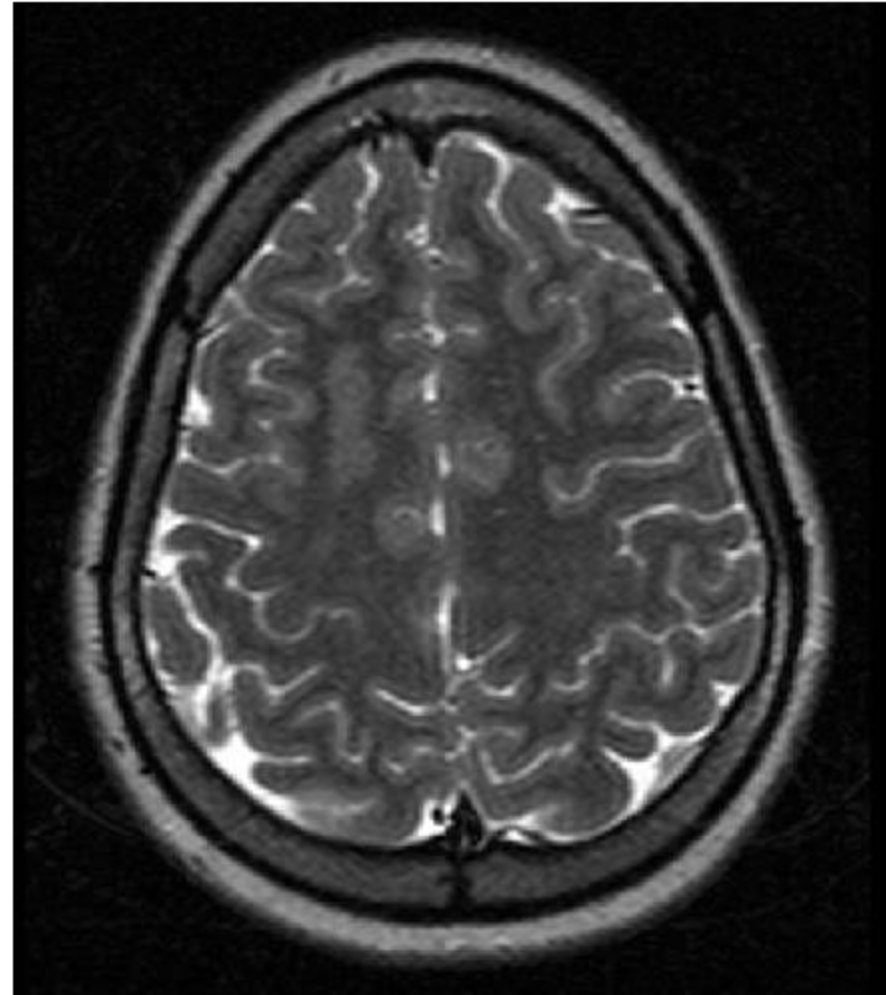
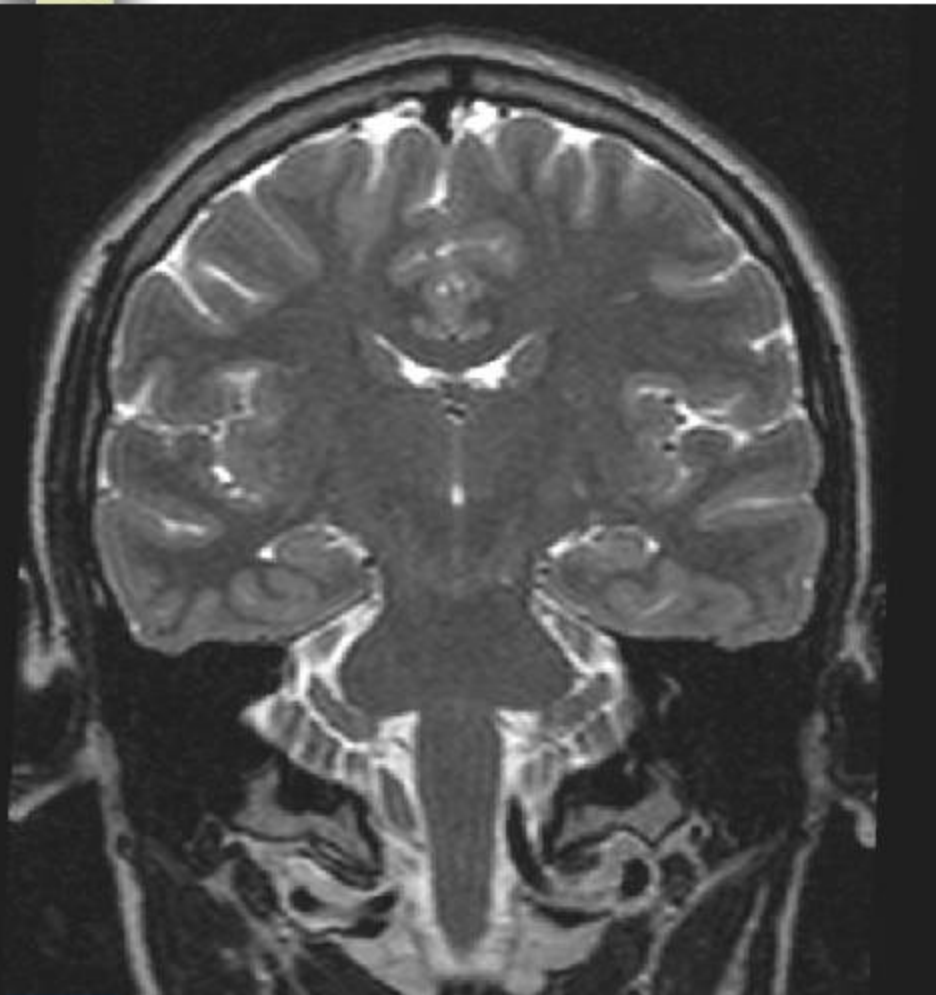
# Magnetická rezonance

**V epileptologii zobrazení první volby**

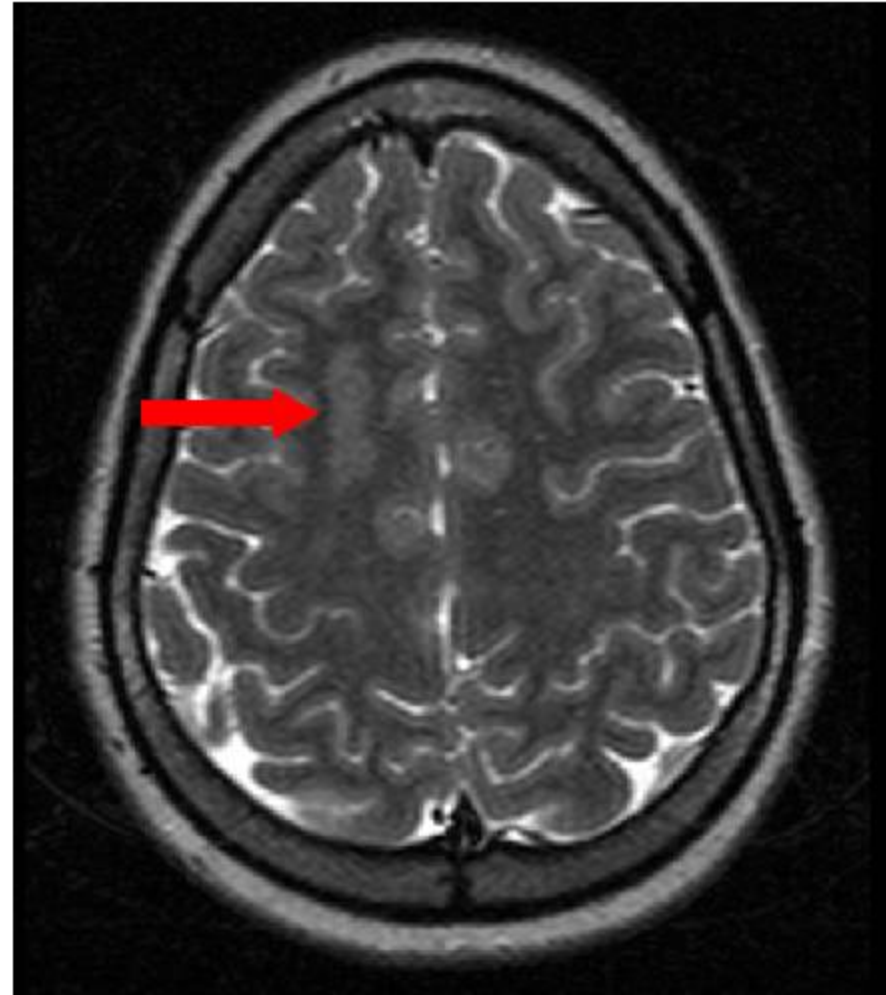
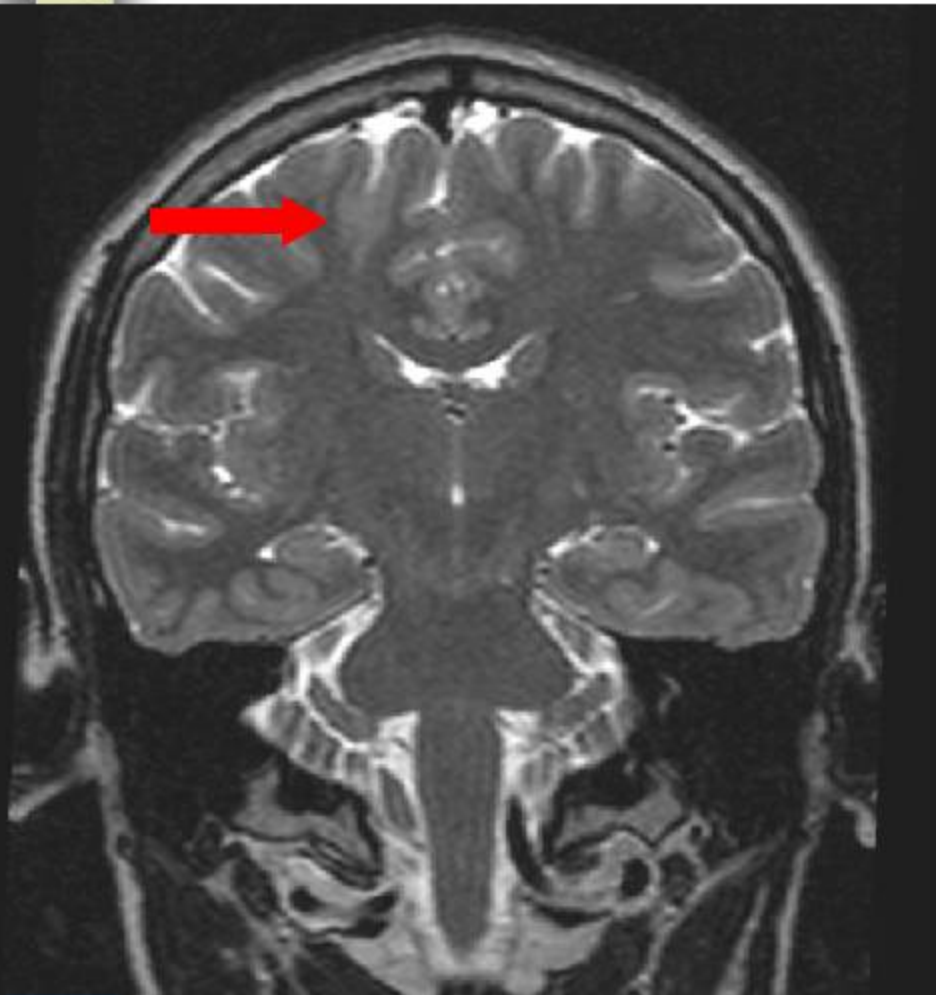
## **Požadavky na MRI vyšetření u pacientů s fokální epilepsií**

- Magnet minimálně 1.5 Tesla
- Použití T1w/IR, T2w a FLAIR sekvencí
- Obrazy ve všech rovinách
- Vhodné tenčí řezy (alespoň 3 mm) bez mezer
- Temporální laloky vyšetřené v koronární rovině kolmé na podélnou osu hipokampu
- Vhodné je použití volumetrických akvizicí a 3D zobrazení
- Zásadním faktorem je erudice (neuro)radiologa

**17-letá dívka s pravostrannou frontální  
epilepsií od 2 let, MRI 10x normální**



**17-letá dívka s pravostrannou frontální epilepsií od 2 let, MRI 10x normální**



**Fokální kortikální dysplázie**



# $^1\text{H}$ MR spektroskopie

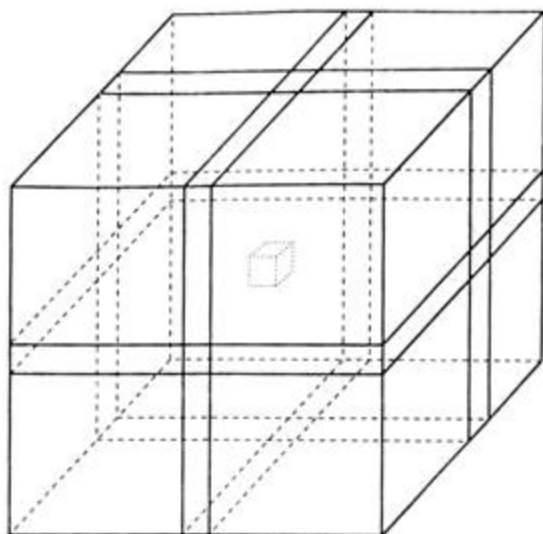
## „Neinvazivní mozková biopsie“

- Stanovení koncentrací některých důležitých metabolitů v mozkové tkáni

### Hlavní metabolity:

- N-acetyl aspartát (NAA): neuronální marker
- Kreatin/fosfokreatin (Cr): marker energetického metabolismu
- Cholinové sloučeniny (Cho): signál je dán především rozpadem membrán a buněčnou densitou
- Laktát (Lac): normálně nelze detekovat, marker ireverzibilního tkáňového poškození

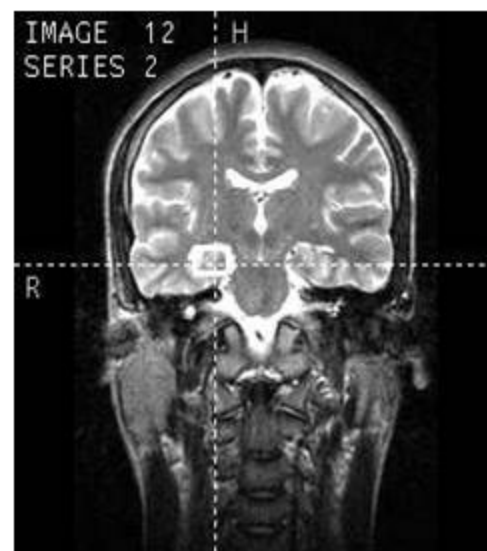
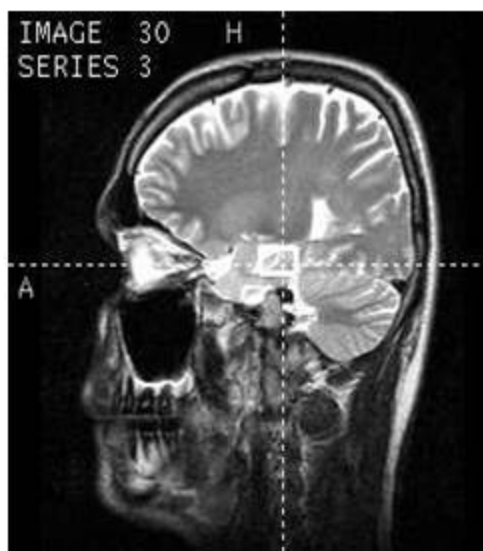
# Single voxel $^1\text{H}$ MRS



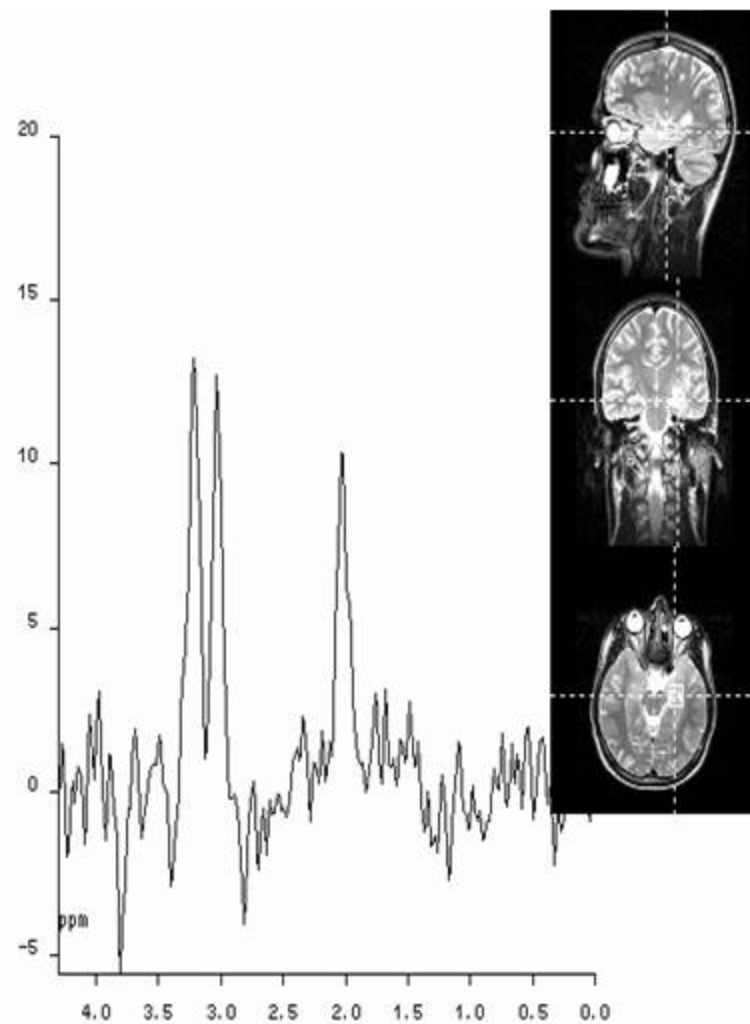
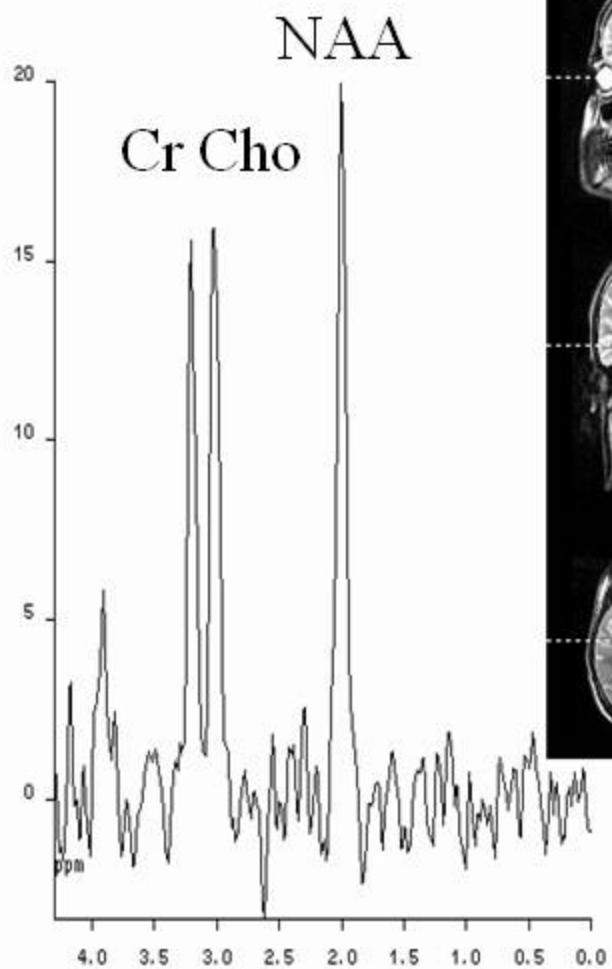
**Signál získaný z oblasti  
průniku tří vrstev**

**Pravoúhlý tvar voxelu  
(cca 2 ml)**

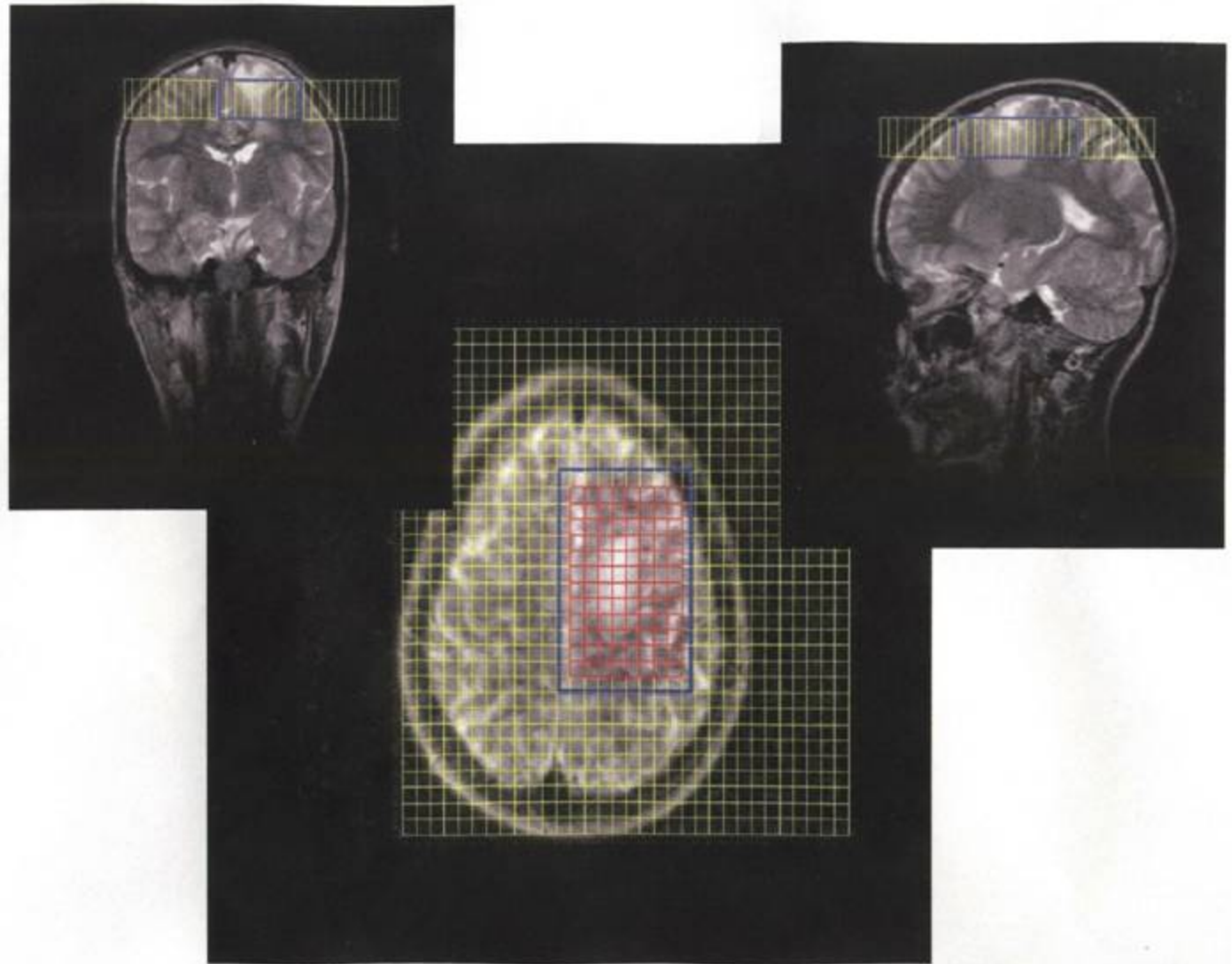
**Jednoduché určení  
absolutních koncentrací  
metabolitů**



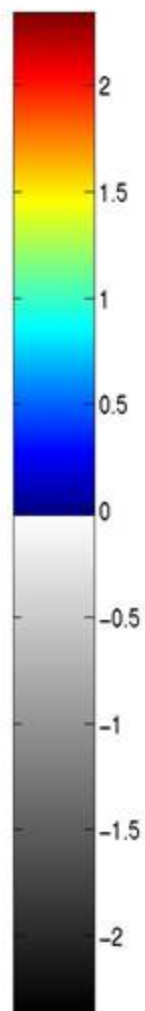
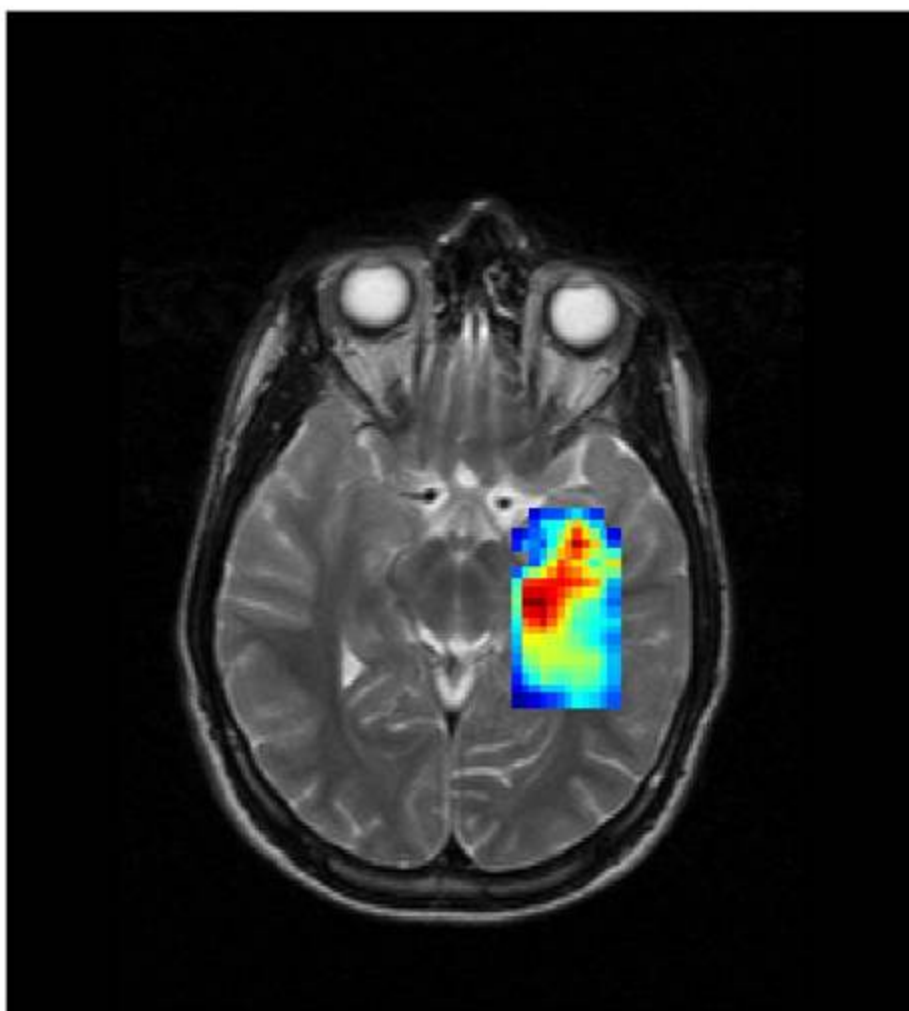
# Single voxel $^1\text{H}$ MRS hipokampu u pacienta s levostrannou HS



# Spektroskopické zobrazování (CSI)

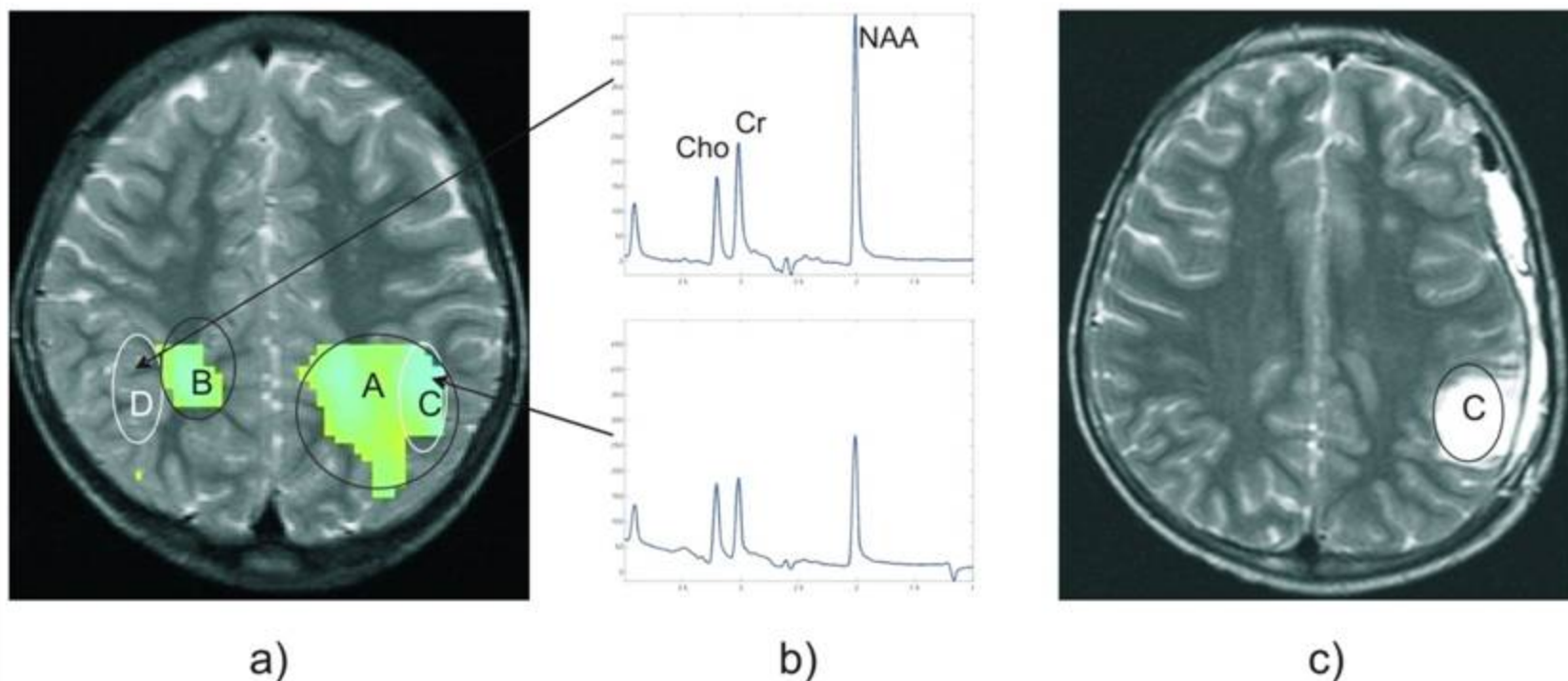


# CSI mapa cholínových koncentrací u pacienta s nádorem levého hipokampu



**Normální Cho  
koncentrace**

# CSI mapa poměrů NAA/Cho u pacienta s normálním MRI nálezem



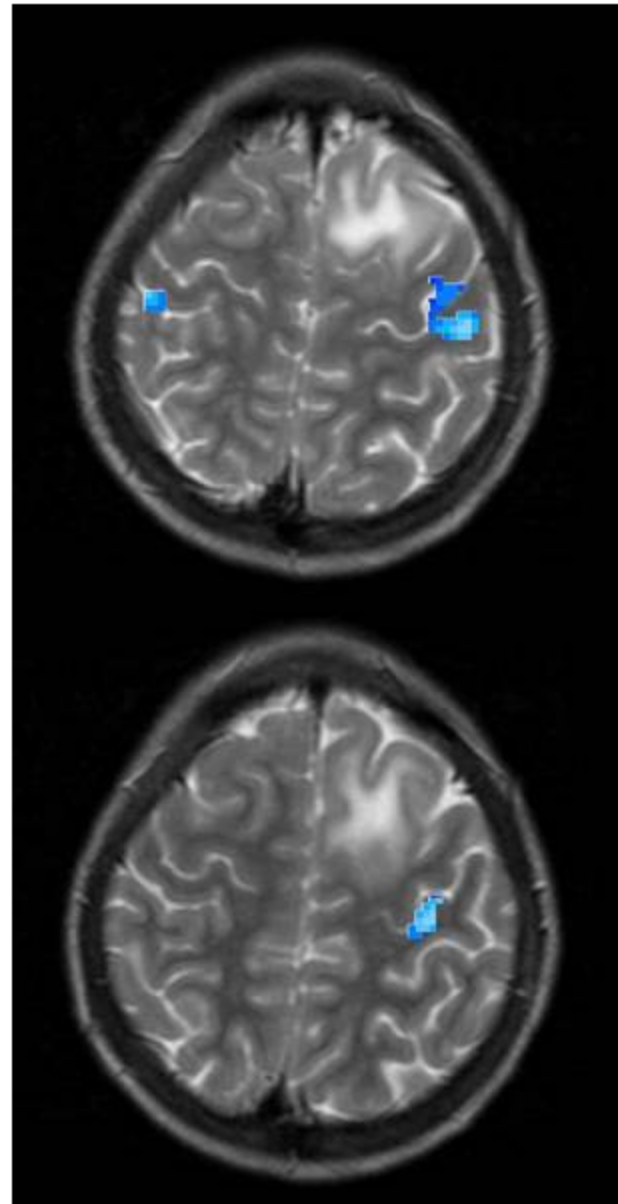
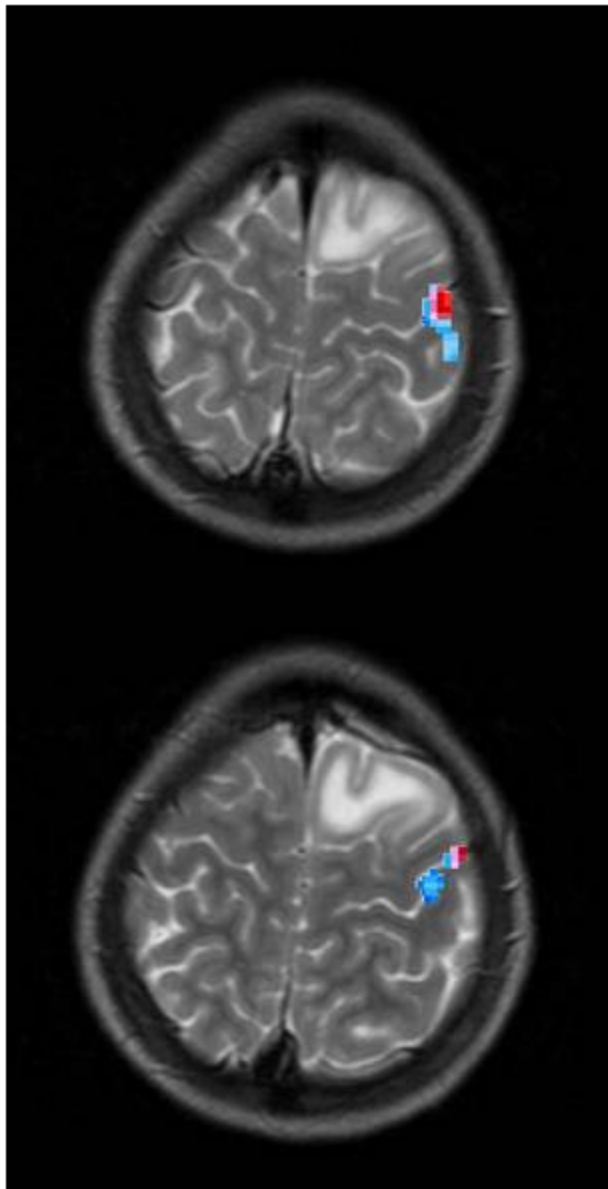
Vztah oblasti s abnormálním poměrem metabolitů  
k místu provedené mozkové resekce  
(Histologie: fokální kortikální dysplázie)

# Funkční MRI (fMRI)

## Princip:

- Neinvazivní mapování některých funkcí mozkové kůry
- Detekce změn v lokálním krevním průtoku využitím tzv. BOLD efektu
- Nejčastější využití: neinvazivní lokalizace funkčně významných (elokventních) korových oblastí
- Různá paradigmatata testování:
  - Motorika
  - Řeč (verbal fluency task)
  - Zrak ...

# fMRI hybnosti PHK u 11-leté dívky se zánětlivou lézí levého frontálního laloku





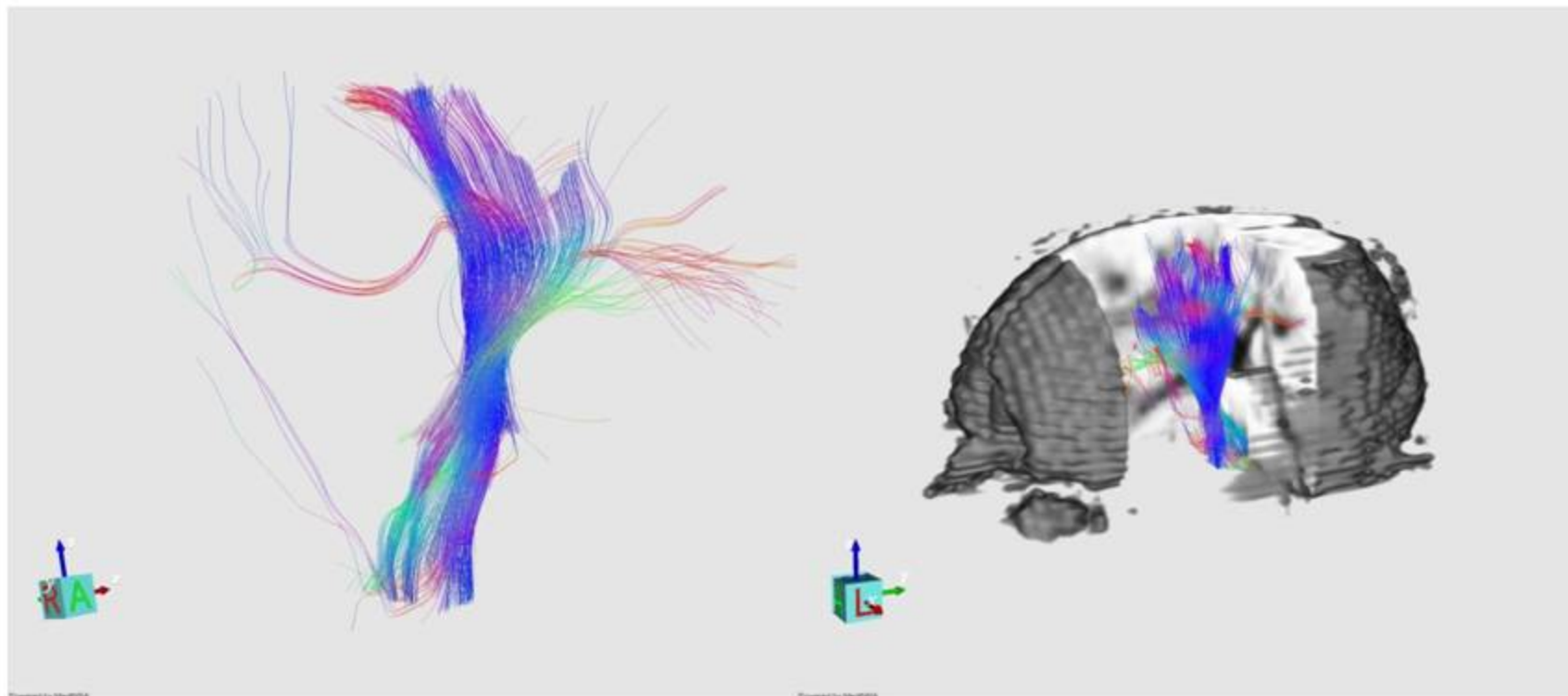
# Traktografie

## (Diffusion Traction Imaging, DTI)

### Princip:

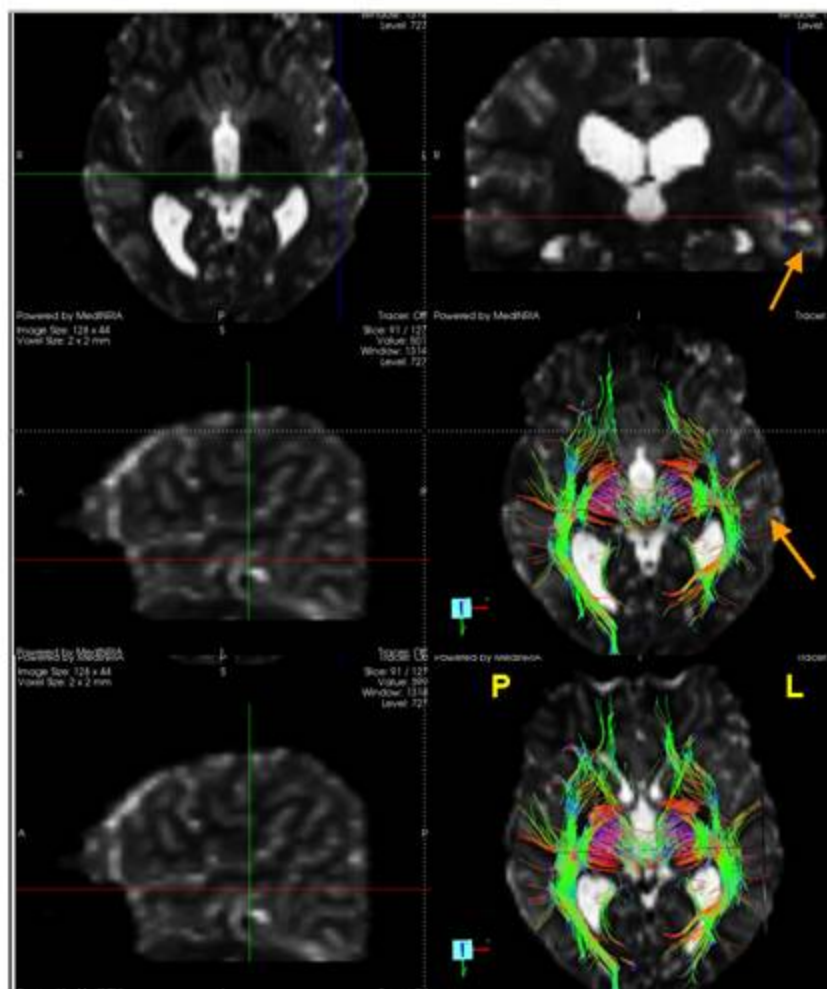
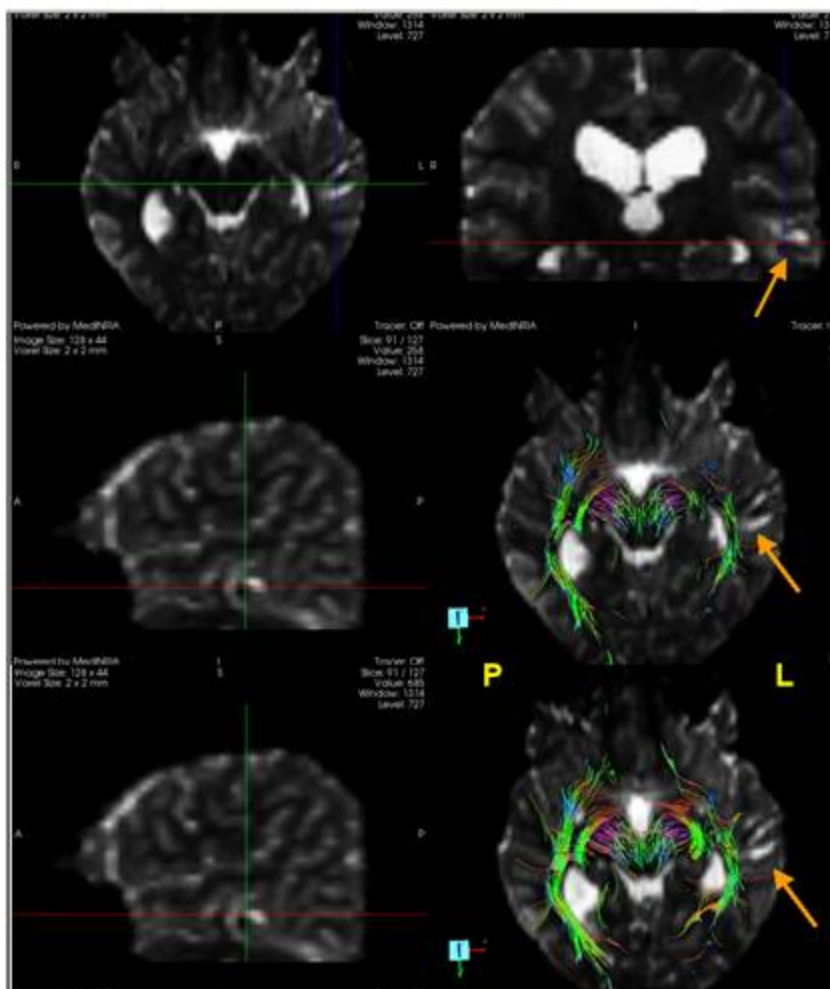
- Neinvazivní zobrazení jednotlivých neuronálních spojení (traktů) na principu měření difúze
- Cílem vyšetření je zpřesnění neurochirurgických operací a lepší odhad jejich možných neurologických následků
- Recentně i možnost vizualizace v neuronavigaci

# Traktografie u 11-letého chlapce s epilepsií z levostranné centrální oblasti



Neinvazivní zobrazení průběhu pyramidové dráhy

# Traktografie u 12-leté dívky s benigním nádorem levého T laloku



Vztah vláken optického traktu k nádoru



# Pozitronová emisní tomografie

## Princip:

- I.v. aplikace  $^{18}\text{F}$ fluorodeoxyglukózy (FDG) – zpravidla interiktálně
- Zobrazí obvykle oblast sníženého metabolismu
- Nemusí korelovat s MRI nálezem a rozsahem tkáňového poškození dle histologie

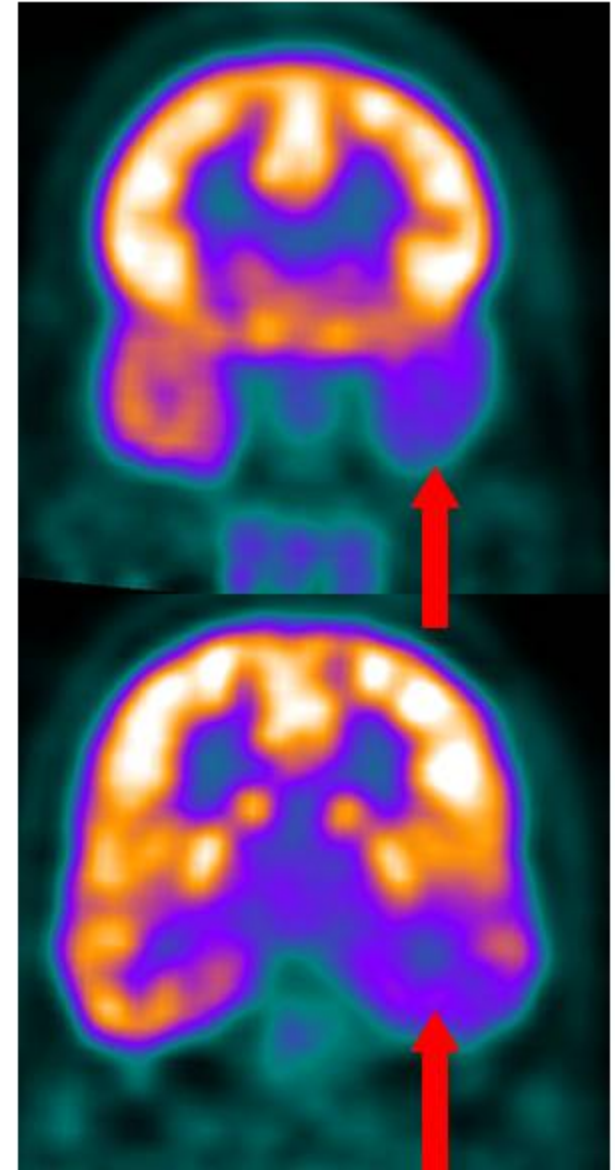
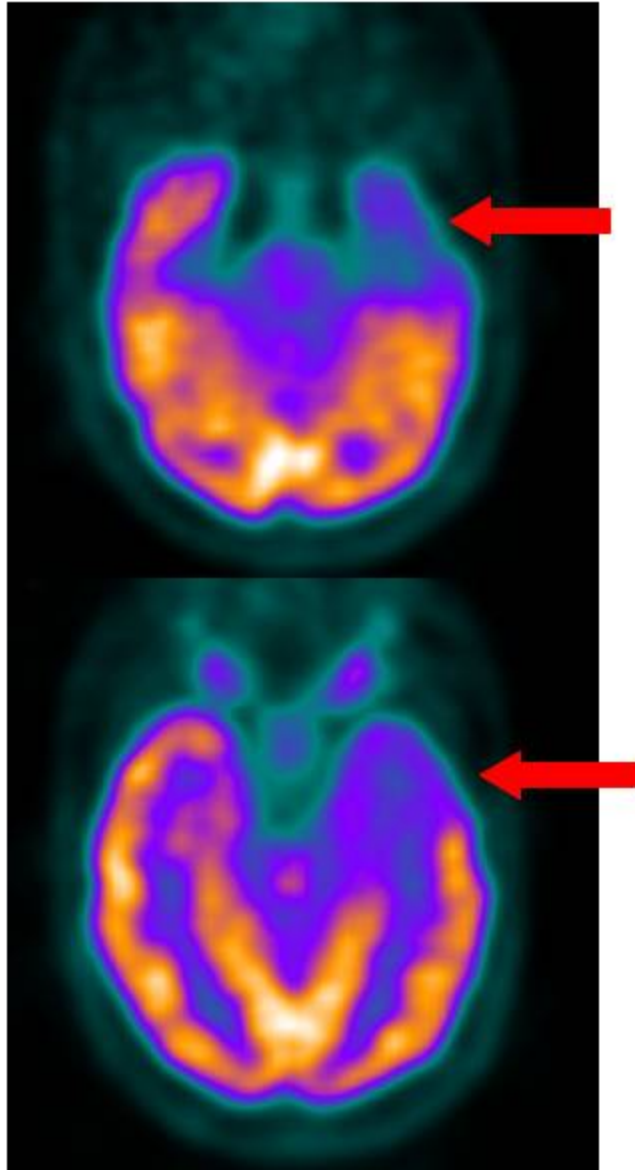
## Citlivější než interiktální SPECT

- U temporální epilepsie cca 85% citlivost
- U extratemporálních epilepsií lokalizované ložisko hypometabolizmu cca v 35% případů

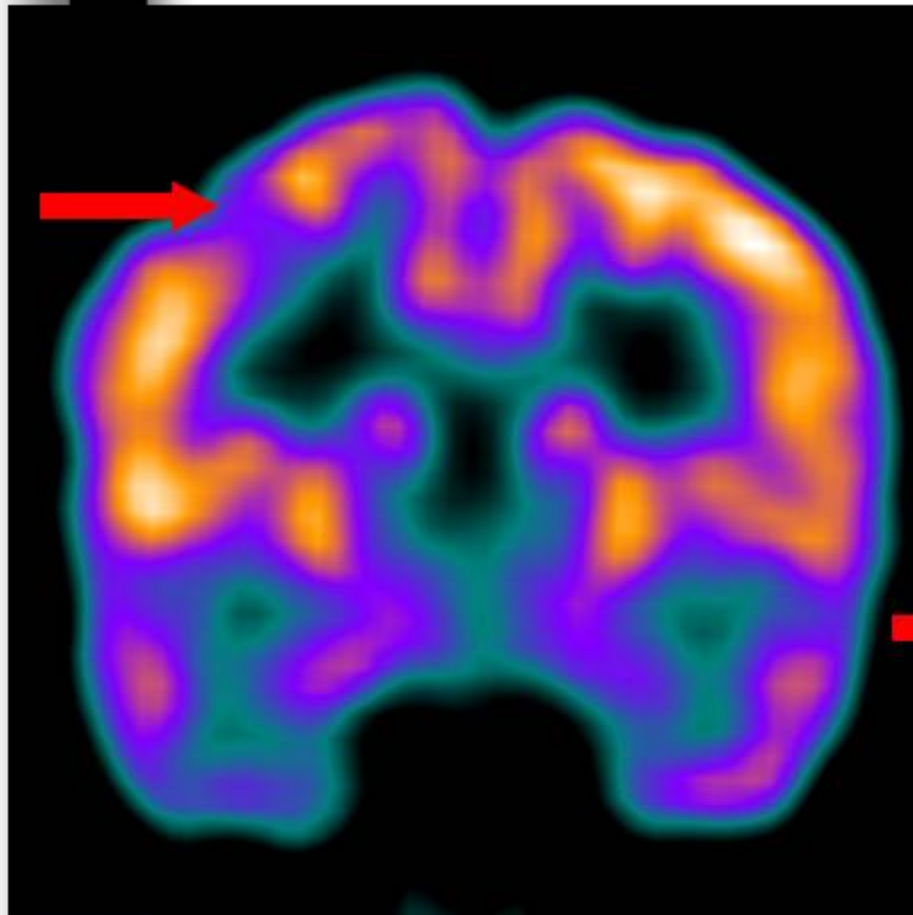
## Možnost použití jiných radiofarmak

- Flumazenil, farmakologické a receptorové studie

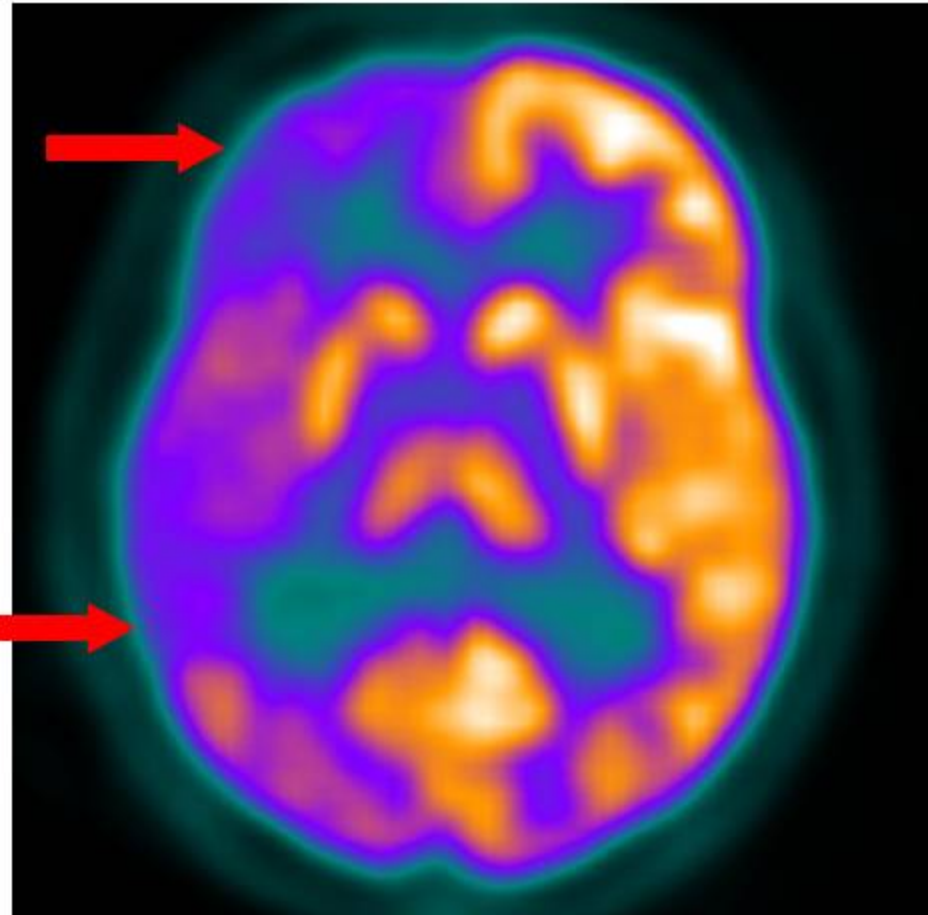
# FDG-PET u 16-leté dívky s temporální epilepsií na podkladě HS



# FDG-PET u pacientů s normální MRI



FCD typu IIb F dx.



FCD typu Ia dx. hemi



# Iktální SPECT a SISCOM

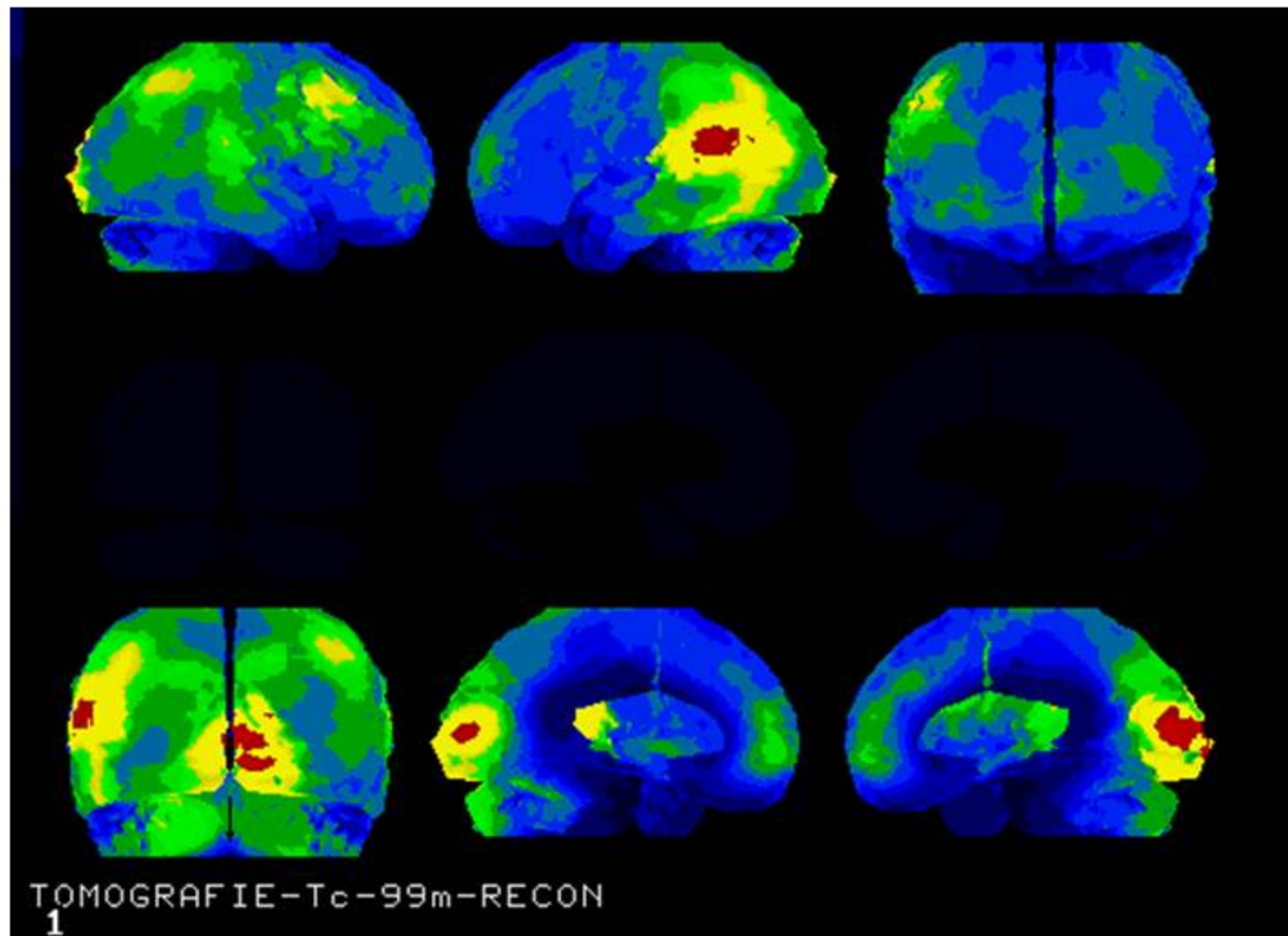
## Princip:

- Aplikace radiofarmaka ( $^{99m}\text{Tc}$ -ECD, Neurolite<sup>®</sup>) při záchvatu
- Ukáže aktuálně zvýšenou perfúzi v oblasti začátku záchvatů
- Při časně aplikaci až 90% sensitivita u temporální i extratemporální epilepsie

## SISCOM

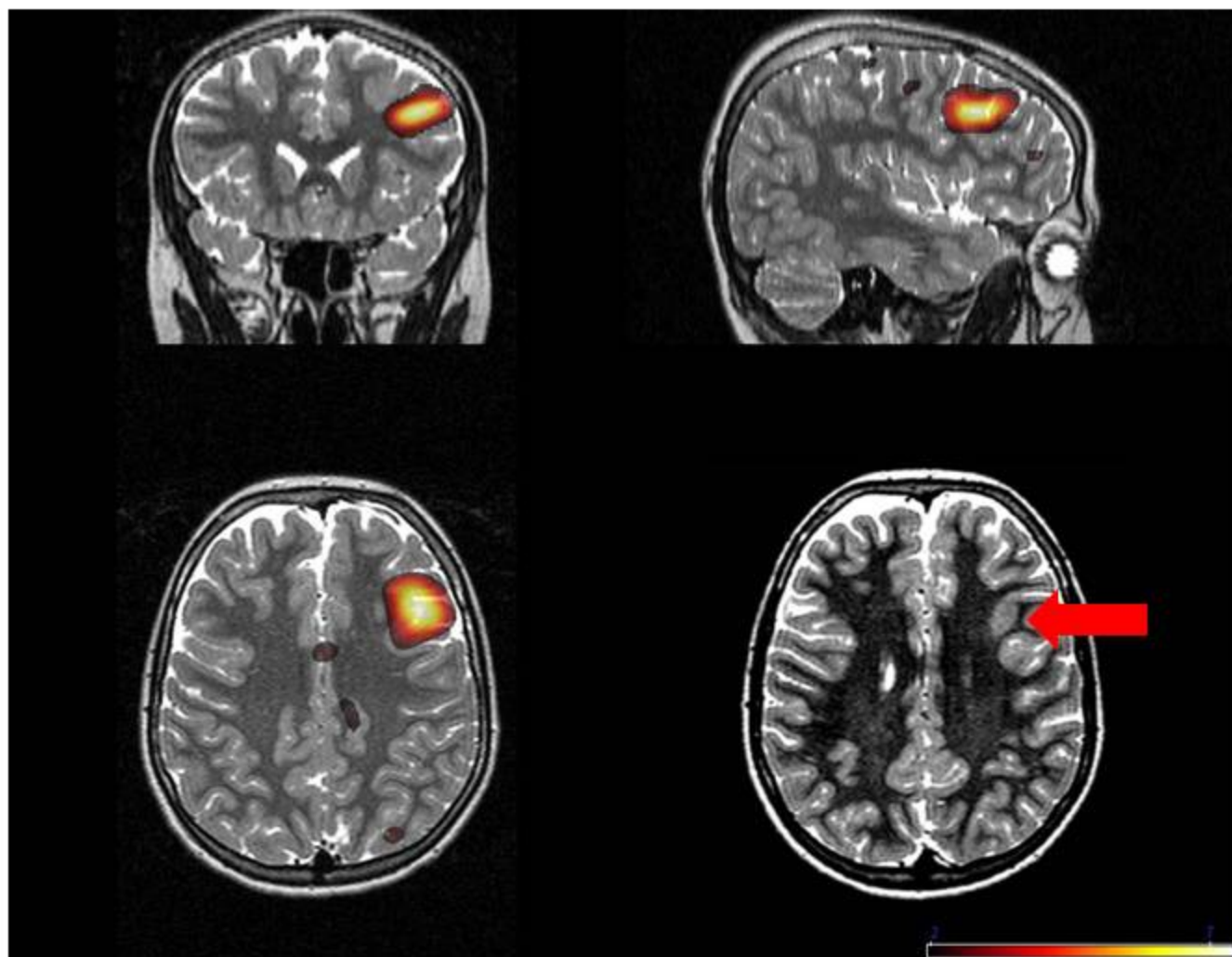
- Koregistrace vysokorozlišovací MRI se subtrakcí iktálního a interiktálního SPECT vyšetření
- Cílem vyšetření je přesnější neinvazivní lokalizace zóny začátku záchvatů

# Iktální $^{99m}\text{Tc}$ -ECD SPECT se subtrakcí



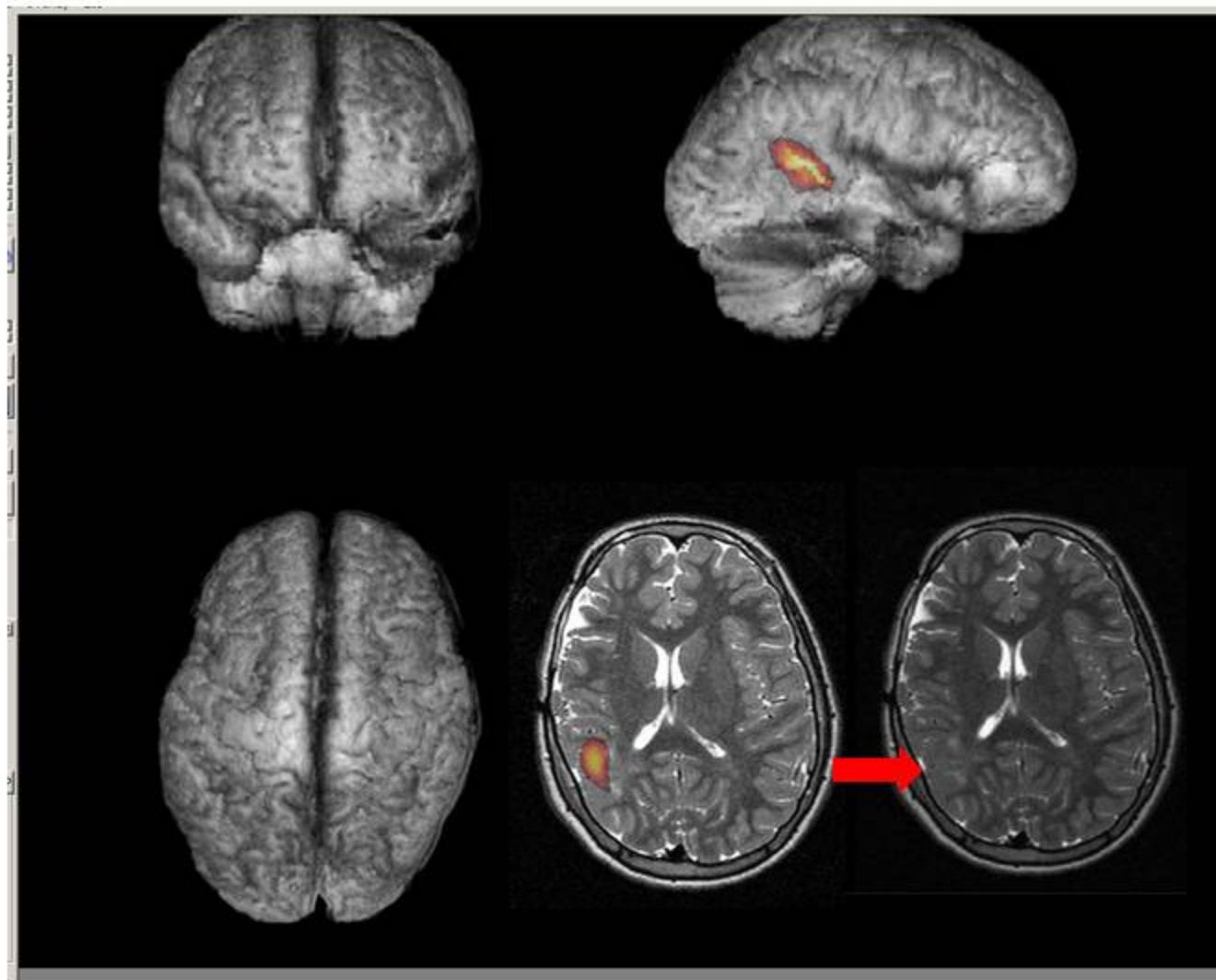
Pacient s FCD typu IIa FTP sin. a normální MRI

# SISCOM ve 2D obraze



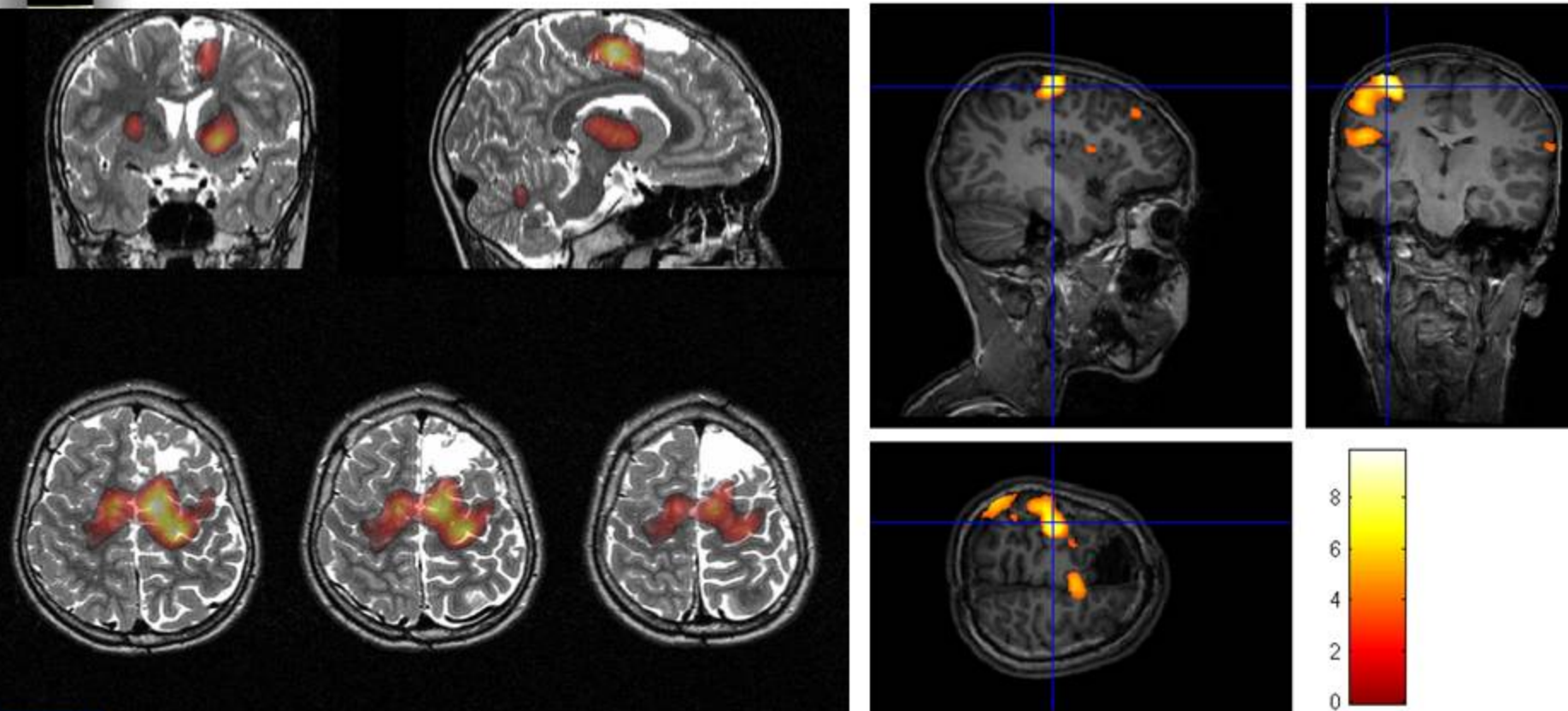
Pacientka s F sin. epilepsií na podkladě FCD

# SISCOM v 3D obraze



Pacient s PT dx. epilepsií na podkladě FCD,  
po předchozí neúspěšné operaci

# Koregistrace více modalit vyšetření

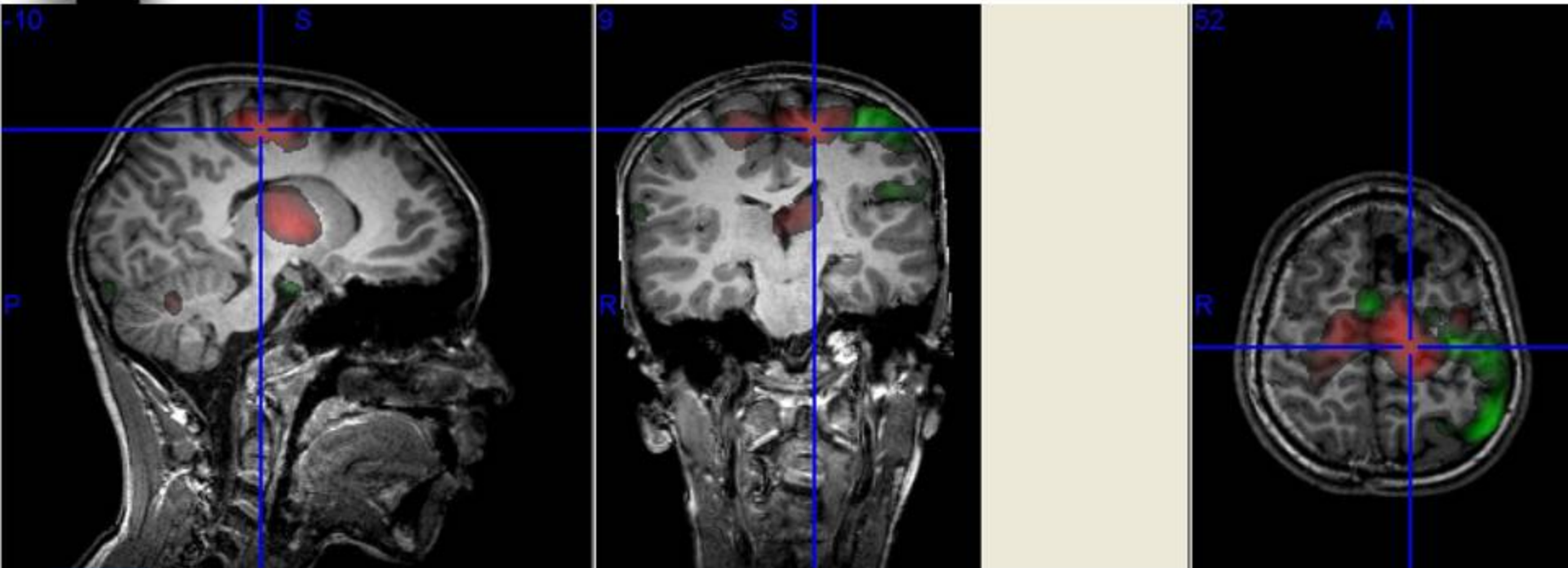


**SISCOM**

**fMRI (hybnost PHK)**

Pacient s C sin. epilepsií na podkladě FCD,  
po předchozí neúspěšné operaci

# Koregistrace více modalit vyšetření



**SISCOM (začátek záchvatu)**    **fMRI (hybnost PHK)**

Možnost vizualizace zobrazovacích dat  
v neuronavigaci během operace



# Video EEG monitorace

## Dlouhodobá nahrávka video, audio a EEG signálu

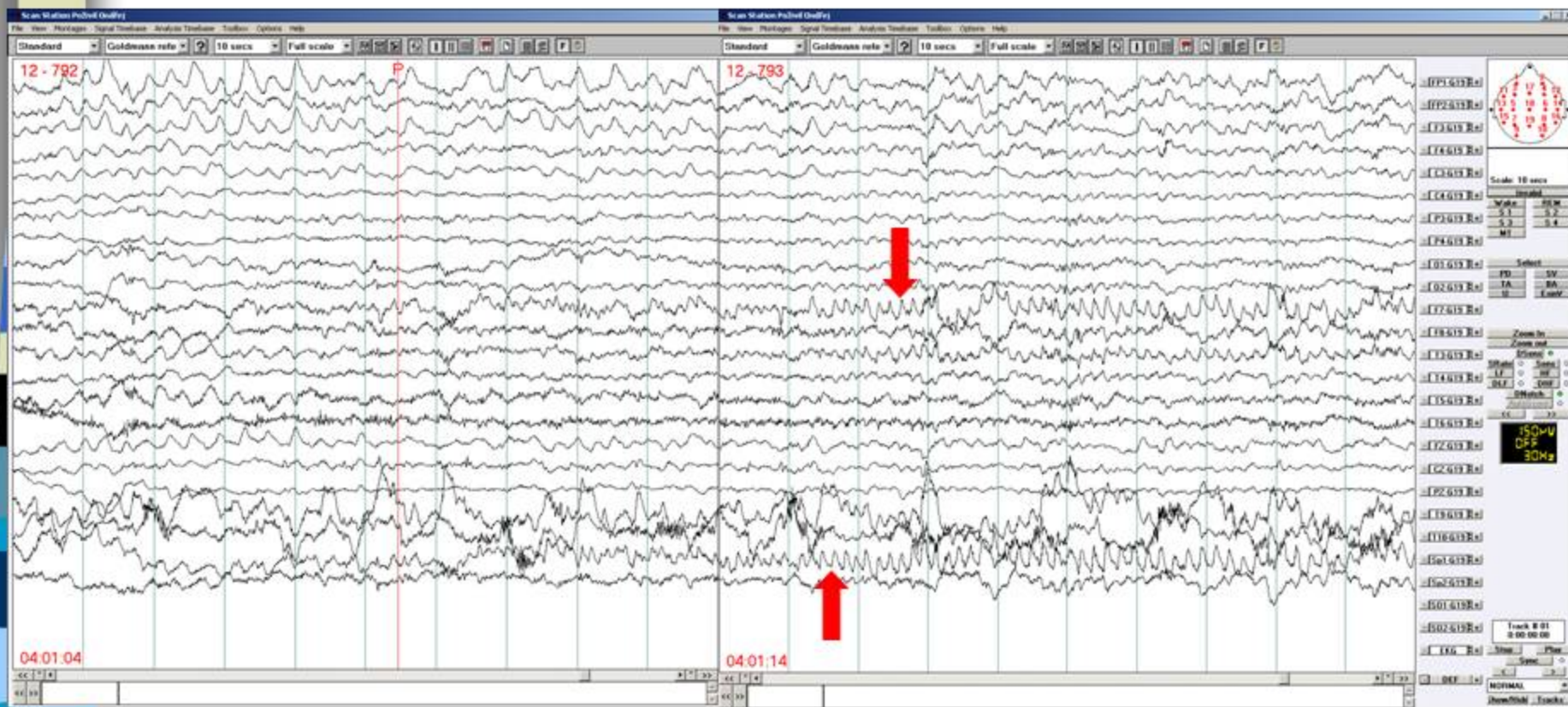
- Objektivizace skutečné frekvence záchvatů
- Popis (tzv. semiologie) záchvatů
- Lateralizace/lokalizace začátku záchvatů
- Možnost kombinovat s psychologickým testováním (např. u pacientů s kognitivními deficity a epileptiformním EEG nálezem)
- Možnost použití semiinvazivních a intrakraniálních elektrod



# Semiologie záchvatů

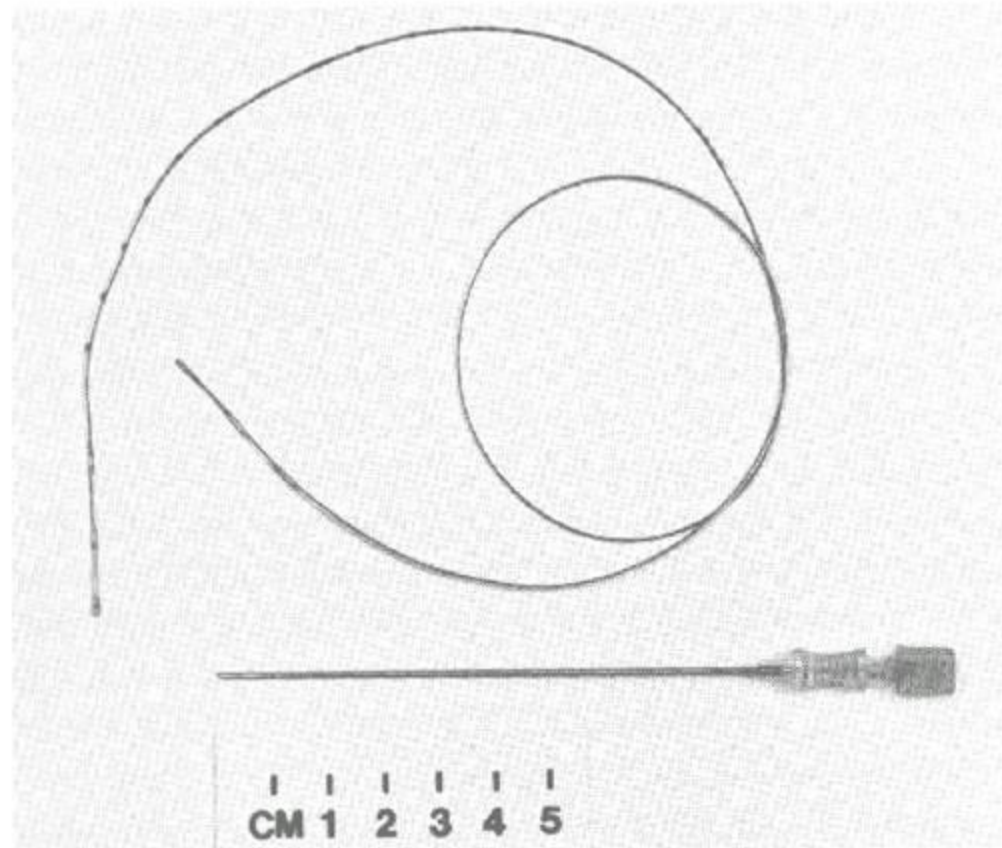
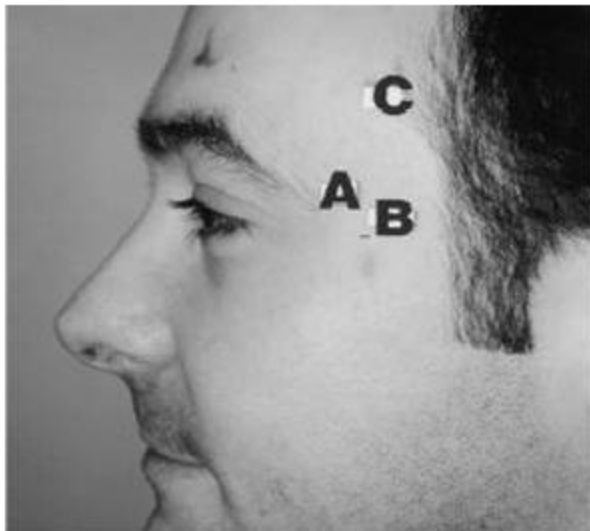
**Záchvat z levého hipokampu**

# Iktální EEG u chlapce z předchozího videa

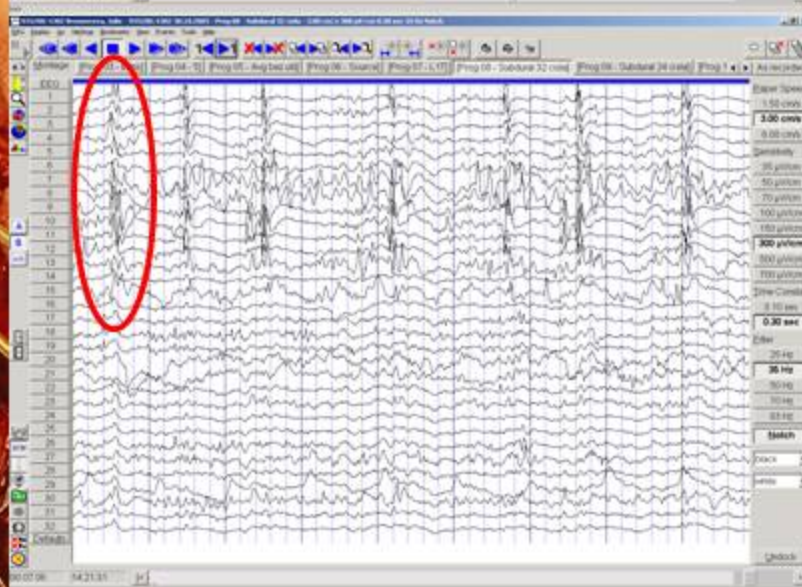
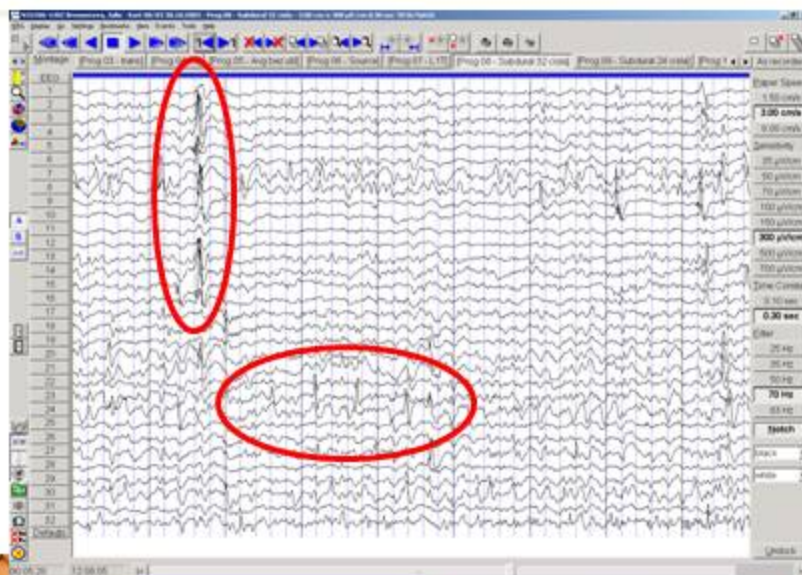
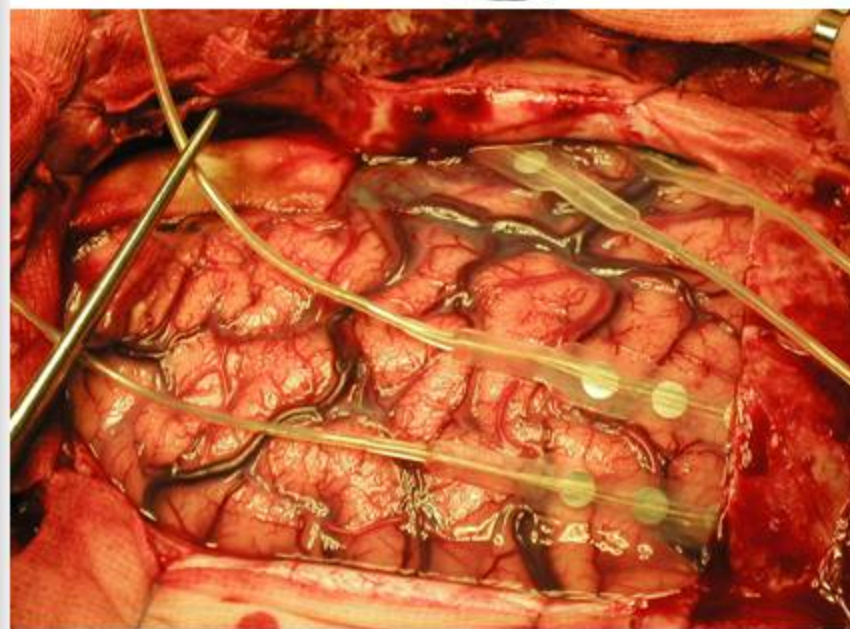
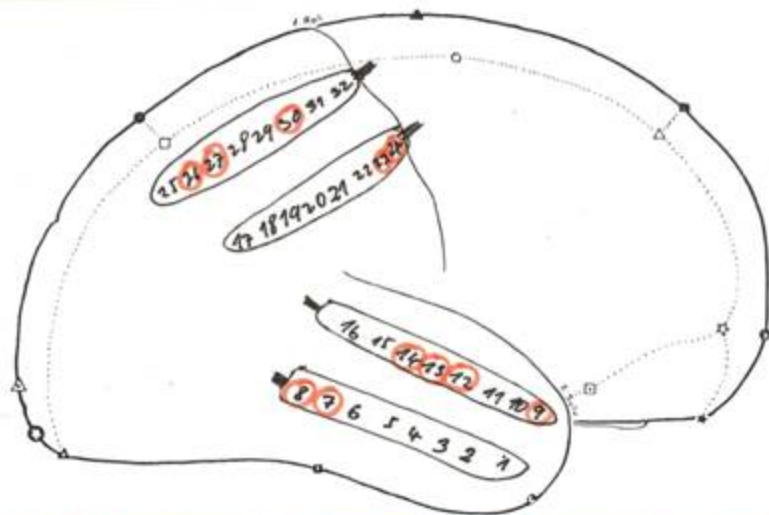


Začátek záchvatu pod levou sfenoidální elektrodou

# Sfenoidální elektrody



# Intraoperační elektrokortikografie





# Invazivní EEG monitorování

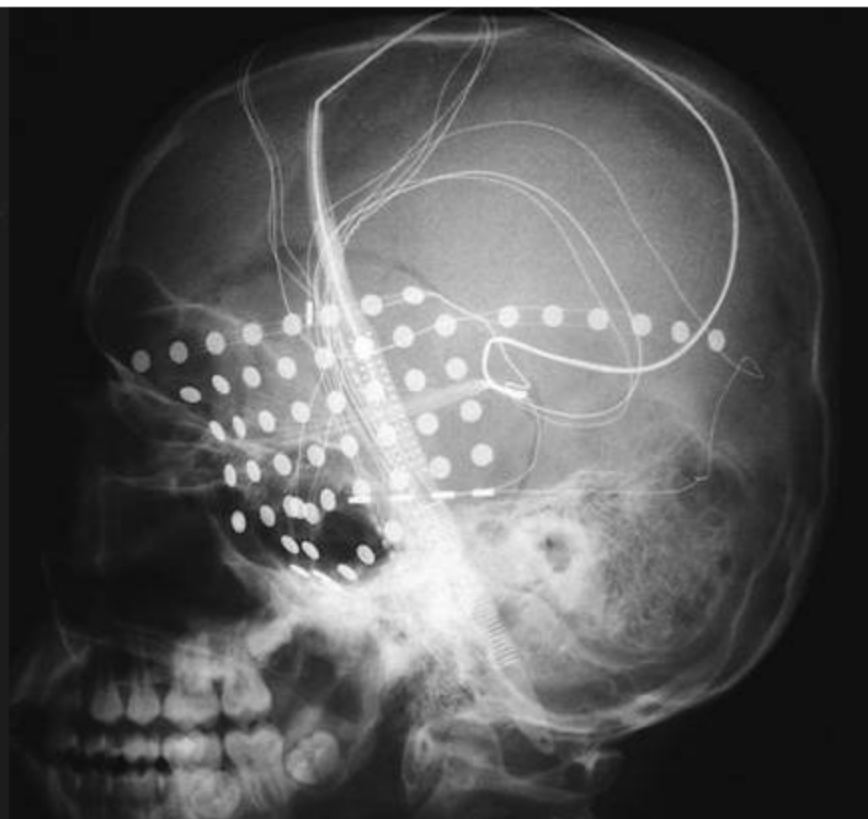
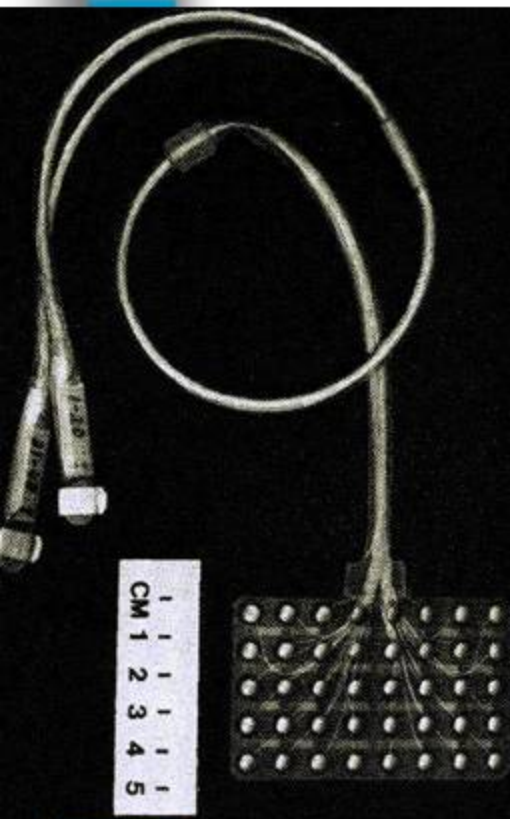
## Indikace

- Pouze u kandidátů epileptochirurgie
- Rozpory mezi výsledky neinvazivních testů
- Normální MRI nález
- Úzký vztah oblasti začátku záchvatů a významného centra mozkové kůry

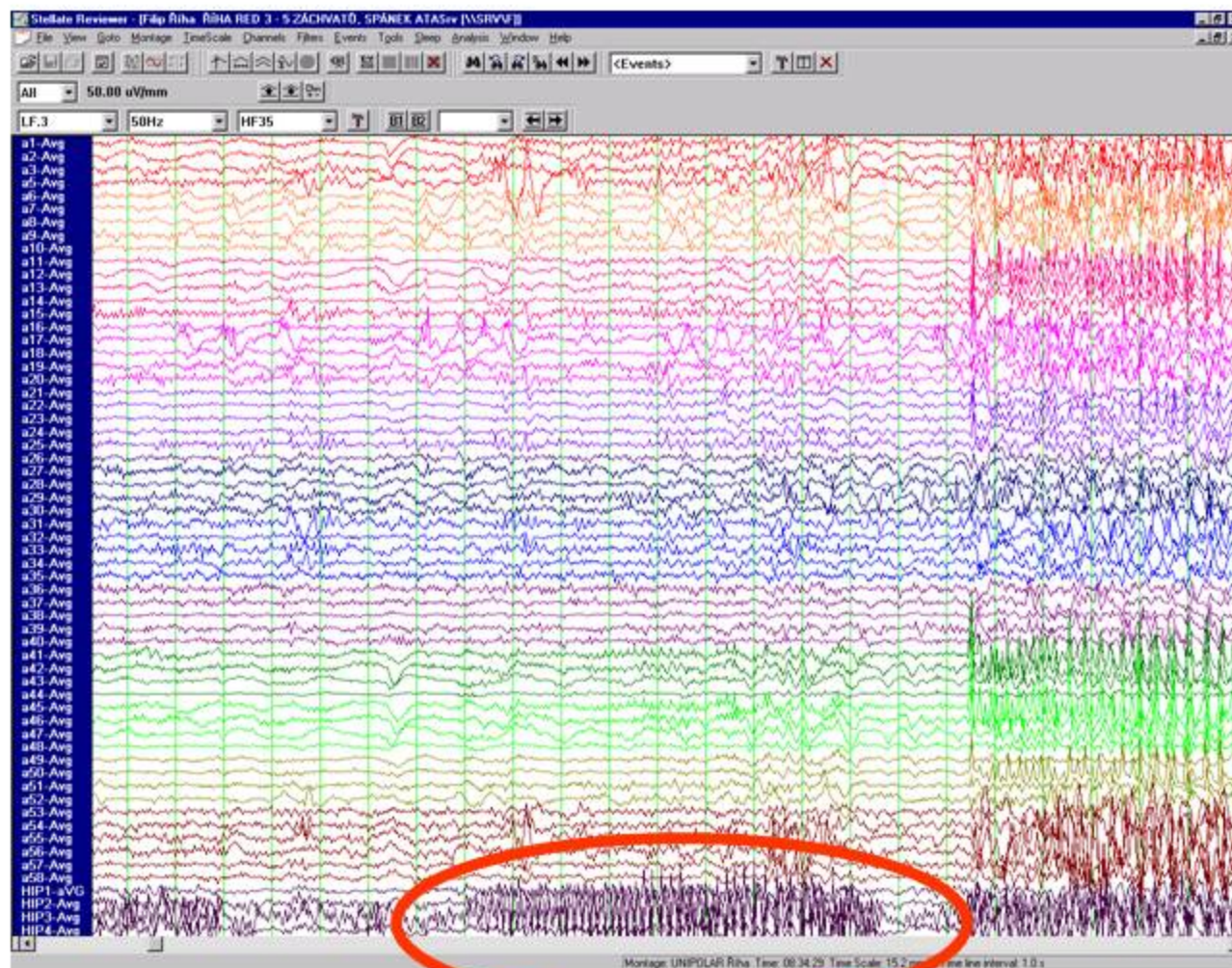
## Nejčastěji používané techniky

- Intracerebrální elektrody  
(stereotakticky zavedené do mozkové tkáně)
- Subdurální elektrody  
(položené na povrch mozku)

# RTG zavedených SD a IC elektrod u chlapce s dif dg hipokampální x neokortikální temporální epilepsie



# Invazivní monitorace u stejného pacienta



Záchvat z levého hipokampu



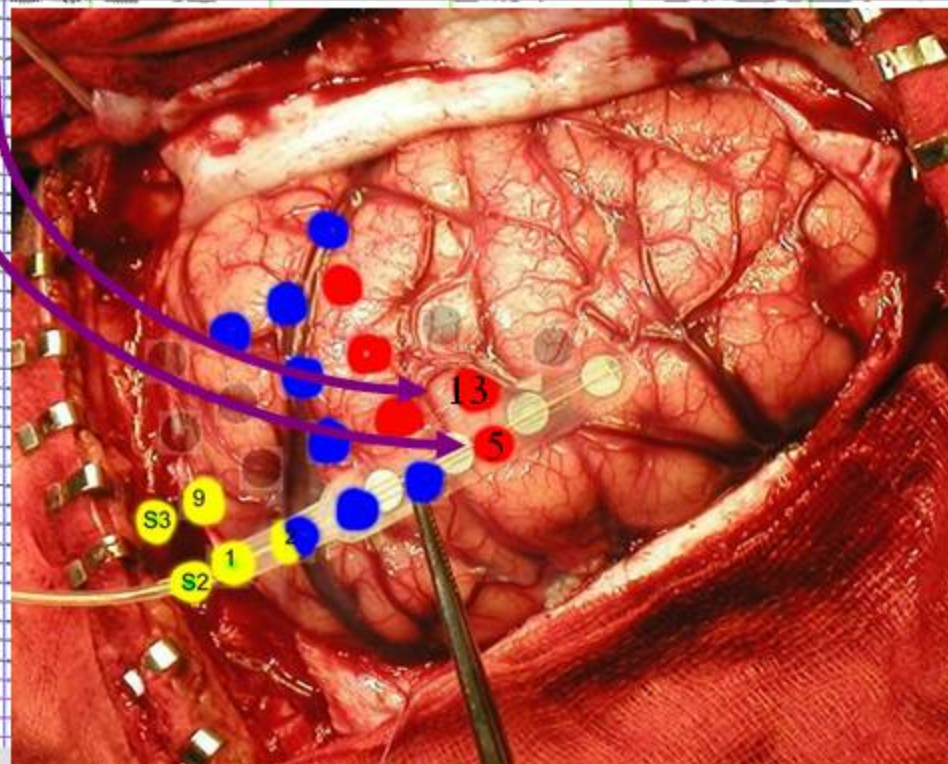
# Elektrická stimulace mozkové kůry

Pacientka s P sin. epilepsií na podkladě  
FCD s normálním MRI nálezem

R17:31:14

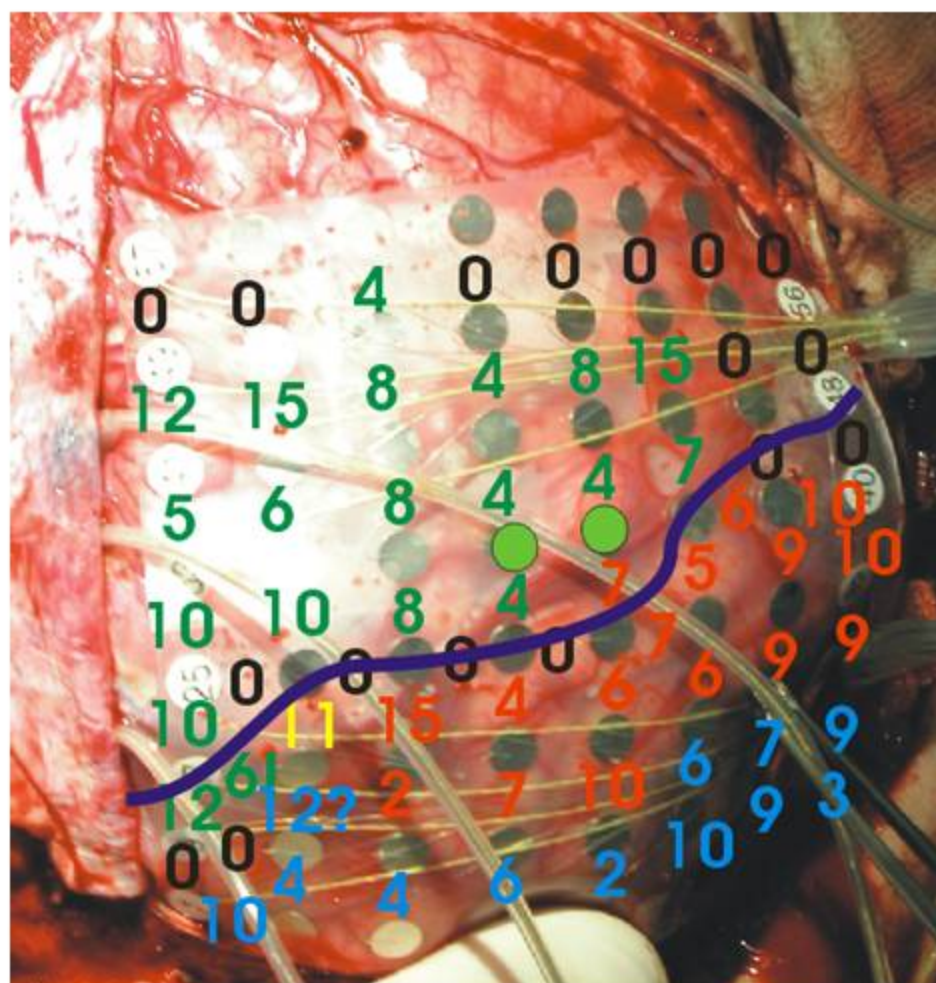
Gr1  
Gr2  
Gr3  
Gr4  
Gr5  
Gr6  
Gr7  
Gr8  
Gr9  
Gr10  
Gr11  
Gr12  
Gr13  
Gr14  
Gr15  
Gr16  
Gr17  
Gr18  
Gr19  
Gr20  
Gr21  
Gr22  
Gr23  
Gr24  
Gr25  
Gr26  
Gr27  
Gr28  
Gr29  
Gr30  
Gr31  
Gr32  
Gr33  
Gr34  
Gr35  
Gr36  
Gr37  
Gr38  
Gr39  
Gr40  
Gr41  
Gr42  
Gr43  
Gr44  
Gr45  
Gr46  
Gr47  
Gr48  
Gr49  
Gr50  
Gr51  
Gr52  
Gr53  
Gr54  
Gr55  
Gr56  
Gr57  
Gr58  
Gr59  
S11  
S12  
S13  
S14

Stimulace  
Gr5-Gr13



Digital Video Time 17:31:19.193

# Příklad mapy mozkové kůry



**ZÁCHVATY**  
**MOTORIKA**  
**SENSITIVITA**  
(intenzita proudu v mA)

Chlapec s F dx. epilepsií na podkladě FCD  
s normálním MRI nálezem

# Awake craniotomy



**Operace s probuzením pacienta na operačním sále  
a testováním důležitých kortikálních funkcí**



# Awake craniotomy

Průběh testování řeči na operačním sále

# Awake craniotomy



Mapa stimulace realizované na operačním sále