

STEREOTAKTICKÁ NEUROSTIMULACE V TERAPII FARMAKOREZISTENTNÍ EPILEPSIE – HISTORIE A SOUČASNOST

MUDr. Jan Chrastina, Ph.D.¹, prof. MUDr. Zdeněk Novák, CSc.¹, ing. Ivo Říha¹, prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D.², doc. MUDr. Robert Kuba, Ph.D.², prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc.²

¹Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

²1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

Stimulační technika v neurochirurgii vychází z možností stereotaktické techniky, technických parametrů implantabilních systémů, zobrazovacích technik a dobových patofyziologických a klinických poznatků o úloze potenciálních cílů elektrické stimulace. Jedná se o nejen o stimulaci subkortikálních struktur, ale i struktur mozečku a cerebrálního kortexu. Výhodou stimulační léčby je reverzibilní charakter elektrické stimulace, limitaci představují ekonomické faktory a mechanické komplikace implantovaných systémů. Perspektivu představuje vývoj responzivních systémů, reagujících na zaznamenané epileptické výboje.

Klíčová slova: farmakorezistentní epilepsie, stereotaxe, stimulace.

STEREOTACTIC NEUROSTIMULATION IN TREATING PHARMACORESISTANT EPILEPSY – PAST AND PRESENT

The stimulation technique in neurosurgery is based on the possibilities of stereotactic technique, technical parameters of implantable systems, imaging techniques, and contemporary pathophysiological and clinical knowledge on the role of the potential targets of electrical stimulation. It is the case of not only the stimulation of subcortical structures, but also of those of the cerebellum and cerebral cortex. An advantage of stimulation therapy is the reversible nature of electrical stimulation, limitations include economic factors and mechanical complications of implantable systems. The development of responsive systems which respond to recorded epileptic discharges offers a promising perspective.

Key words: pharmacoresistant epilepsy, stereotaxis, stimulation.

Neurol. pro praxi, 2008; (9)6: 351–355

Seznam zkratk

AC – PC linie – spojnice přední a zadní komisury, interkomisurální linie

CPS – complex partial seizures

GABA – Gamma Amino Butyric Acid

GTCS – generalised tonic clonic seizures

GTS – generalised tonic seizures

IQ – inteligenční kvocient

RF – radiofrekvenční

RNS – Responsible Neurostimulation System

SANTE – Stimulation of the Anterior Nucleus of the Thalamus in Epilepsy trial

Úvod

Pokrok v miniaturizaci a technické dokonalosti neurostimulátorů, neurofyziologické poznatky, monitorovací možnosti a v neposlední řadě zobrazovací technika, umožňující anatomickou identifikaci cílové struktury pro stereotaktický výkon, rozšiřují možnosti stimulační techniky v neurochirurgii.

Technické zabezpečení stimulační terapie v neurochirurgii vyšlo z vývoje srdečních pacemakerů (první implantabilní bateriové pacemakery r. 1960). Neurostimulace v terapii farmakorezistentní epilepsie navázala na zkušenosti získané v terapii poruch pohybu a bolesti (výroba prvního implantabilního stimulátoru pro tremor 1964 – Spiegel, Wycis – nebyl implantován, první implantace neurostimulá-

toru Shealy 1967 – zadní provazce míchy v léčbě bolesti).

Vlastní stimulační terapie je postavena na 2 strategiích. Jedná se o funkční modulaci struktur s úlohou pacemakeru, triggeru nebo vrátek (např. talamus nebo subthalamus) a funkční eliminaci zóny počátku záchvatu (ictal onset zone) (Boon et al., 2007). Oba koncepty se opírají o výsledky stereotaktických exploračních u nemocných s farmakorezistentní epilepsií a jsou podpořeny i výsledky resekčních výkonů. Vlastní stimulace vede ke vzniku reverzibilní funkční léze stimulovaných struktur, hrajících roli v generaci, propagaci nebo udržování epileptické aktivity, včetně ovlivnění projekce z oblasti stimulované struktury (Krauss a Koubeissi, 2007).

Z technického hlediska je možno za nejdůležitější předpoklady považovat kvalitu implantovaných elektrod (ovlivnění okolí elektrody, migrace a možnosti fixace), internalizaci systému a možnost neinvazivního programování systému.

Cerebellární stimulace

Kromě klasických prací Sherringtona a Morruziho, popisujících pokles tonu extenzorových svalových skupin po cerebellární stimulaci, se teoretickým podkladem mozečkové stimulace staly experimentální studie z poloviny minulého století, které prokázaly, že mozečková stimulace přerušuje nebo modifikuje

záchvatovou aktivitu v různých oblastech mozku. Výsledkem později publikovaných experimentálních prací byl průkaz, že mozečková stimulace může zastavit záchvaty a protražované následné výboje po elektrické stimulaci hippocampu. Studie modelu chronické epilepsie u kočky z 60. let minulého století prokázala, že cerebellární stimulace může měnit patologickou EEG aktivitu a inhibovat kobaltem indukované frontální záchvaty. Souhrnná analýza výsledků animálních studií dochází ke dvěma závěrům:

1. stimulace vermis a superomedianálního povrchu mozečku je účinnější než stimulace laterální hemisféry,
2. stimulace je neúčinnější v modelech generalizované nebo fokální limbické epilepsie a nejméně účinná pro fokální epilepsii senzomotorického kortexu (Velazco et al., 2005).

Klinické využití stimulace mozečku v terapii nemocných s epilepsií se objevuje v polovině 70. let (Cooper, 1974; Nádvorník, 1976). První implantaci cerebellárního stimulátoru provedl Cooper 7. 11. 1972. Cílem pro zavedení stimulačních cerebellárních elektrod byla oblast superomedianálního kortexu mozečku oboustranně, původně v přední části, poté v části zadní. Dle souhrnu výsledků prezentovaných Cooperem došlo k více než 50 %

redukci epileptických záchvatů u 18 z 32 nemocných, spolu se zlepšením psychomotorického tempa, schopností koncentrace a určitým zlepšením IQ, ovšem subjektivní povaha jeho hodnotících škál umožnila rozsáhlou kritiku jeho prací v následujících letech (Rosenow et al., 2002).

Využití metodiky negativně ovlivnila publikace zprávy van Burena z r. 1978 (randomizace skupiny nemocných s implantovanými stimulátory pomocí aluminiové folie blokující radiofrekvenční transmisí pro stimulaci). Autoři neprokázali nárůst počtu záchvatů při stimulaci a nárůst počtu záchvatů po vypnutí stimulace (van Buren et al., 1978). Ovšem způsob vedení studie a matematický aparát pro zpracování dat byl zpochybněn.

V protikladu s výše uvedenými negativními výsledky vyznívá souhrnná kritická analýza skupiny 95 nemocných. Rizika výkonu byla vyhodnocena jako přijatelná a až 75 % nemocných profitovalo kvalitou života z redukce záchvatů (Rossi, 1990).

Díky velkým technickým zlepšením byla od r. 1993 v 6 amerických centrech zahájena studie s využitím Medtronic Itrel II systému pro cerebelární stimulaci (Gildenberg a Tasker, 1998). R. 2007 byly již získány zkušenosti s celkem 130 nemocnými se zavedenou stimulací mozečkového kortexu a výsledky byly označeny jako povzbudivé (Krauss a Koubeissi, 2007). Časovou dynamiku odpovědi na stimulaci popsal Velazco a spol. Pokles počtu záchvatů začíná v odstupu 1–2 měsíce po operaci a dále klesá v průběhu 6 měsíců, poté je již stav stacionární. Autoři operovali 5 nemocných, ovšem výsledky byly zatíženy komplikacemi – dislokace elektrody s nutnou reoperací u 3 nemocných a u dalšího nemocného došlo k lokální infekční komplikaci. Techniku považují za užitečnou u GTCS a tonických záchvatů a operace může být nabídnuta jako paliativní pacientům s víceložiskovými záchvaty i při oboustranném temporálním postižení (Velazco et al., 2005).

Z období 70. let pochází i práce z bratislavského pracoviště (Šramka et al., 1980), zabývající se stimulací nucleus dentatus u nemocných s epilepsií. Autoři stimulovali frekvencí 50–100 Hz a výsledky jejich sdělení spolu s výsledky mezinárodní skupiny na jejich práci navazující (Chkhenkeli et al., 2004) prokazují supresi subklinických epileptických výbojů i redukci četnosti generalizovaných, komplexních parciálních a sekundárně generalizovaných záchvatů.

Stimulace caput nuclei caudati

Bratislavská skupina prof. Nádvorníka prezentuje skupinu 10 nemocných s farmakorezistentní epilepsií, u nichž byla využita dočasná terapeutická elektrická stimulace (1–8 dnů) hlubokých mozko-

vých struktur pomocí externalizovaných elektrod. Kromě nucleus caudatus autoři stimulovali nucleus dentatus, amygdalohippokampální komplex a nespecifický talamus. U dvou nemocných využili možnosti simultánní stimulace nucleus caudatus a dentatus. Dobrého efektu bylo dosaženo právě u 2 nemocných po stimulaci nucleus caudatus (Šramka et al., 1980) (obrázek 1).

Na práci bratislavské skupiny navazující mezinárodní studie (Chkhenkeli et al., 2004) prezentuje zkušenosti se stimulační terapií pro farmakorezistentní epilepsii u celkem 54 nemocných. Byly využity cíle v nejen v caput nuclei caudati, ale i nucleus dentatus, nucleus centromedialis thalami, neokortikálních a meziotemporálních strukturách. Prokázalo se, že jednostranná stimulace (frekvence 4 Hz) caput nuclei caudati (4 nemocní) inhibovala oboustranné kortikální a hippokampální výboje. Dochází k redukci GTCS, GTS, CPS i parciálních záchvatů s generalizací v rozmezí 70–90 % (nejlepší výsledky u GTCS). Za podklad účinku autoři považují zvýšení aktivity cerebrálních inhibičních systémů. Dle jejich zjištění vysoká stimulační frekvence může naopak provokovat nebo potencovat epileptickou aktivitu ve stejnostranném hippokampu a amygdale.

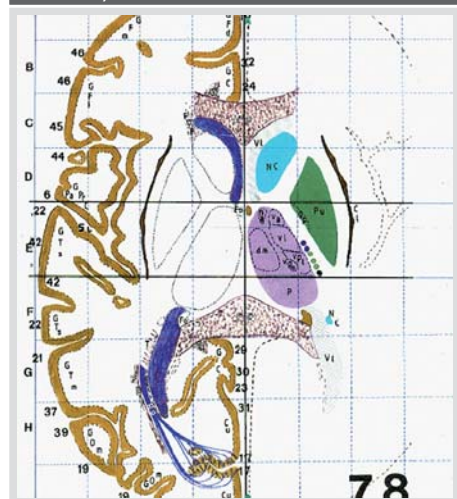
Stimulace nucleus subthalamicus

Na základě zkušeností s terapií motorických poruch u Parkinsonovy choroby stimulací v oblasti nucleus subthalamicus a experimentálních poznatků získaných především na pracovišti v Grenoblu byla stimulace subthalamického jádra (uni i bilaterální) využita pro terapii farmakorezistentní epilepsie u nemocných, kde není možný resekcční výkon (obrázek 2, 3). Východiskem se staly experimentální

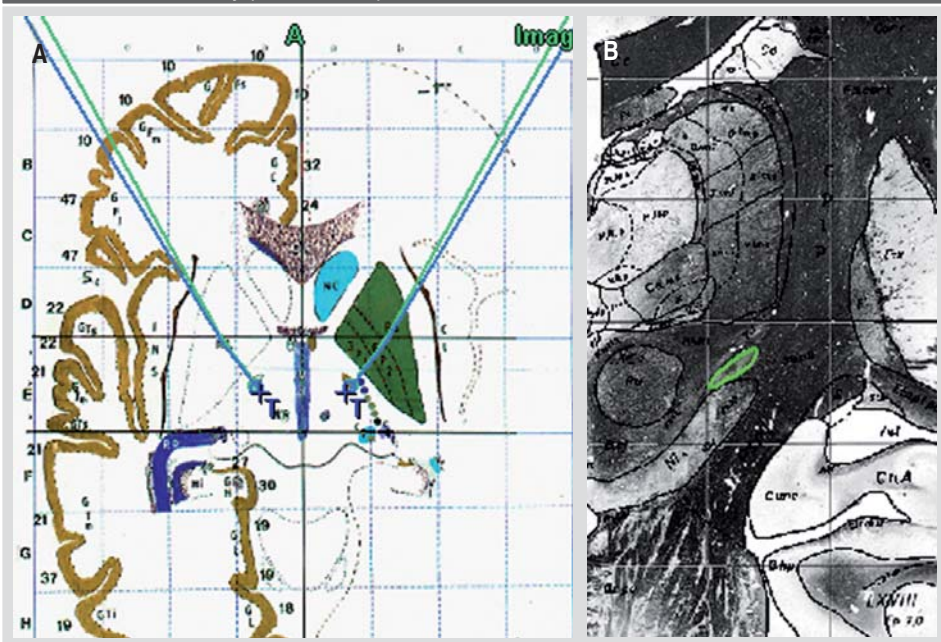
poznatky o úloze substantia nigra pro vznik a kontrolu epileptických záchvatů. Dle těchto poznatků je podkladem subthalamické stimulace nigrální kontrola epileptogenních okruhů, což vychází z předpokladu, že dorzální antiepileptogenní zóna středního mozku (oblast nacházející se ventrálně před colliculi superiores – Dorzal Midbrain Anticonvulsant Zone) je pod inhibiční kontrolou pars reticulata substantia nigra (mediátor GABA). Dezinhibice může být dosaženo elektrickou inhibicí nucleus subthalamicus nebo aktivací pallidosubthalamické inhibiční oblasti (Benabid et al., 2002; Rektor a Kršek, 2004), s efektem především u generalizovaných záchvatů.

Metodika byla nejprve použita u dítěte s inoperabilní kortikální dysplazií (Benabid et al., 2002) (frekvence stimulace 130 Hz, 90 ms šířka pulzu, voltáž 5,2 V, redukce počtu záchvatů 80 %). Po této práci

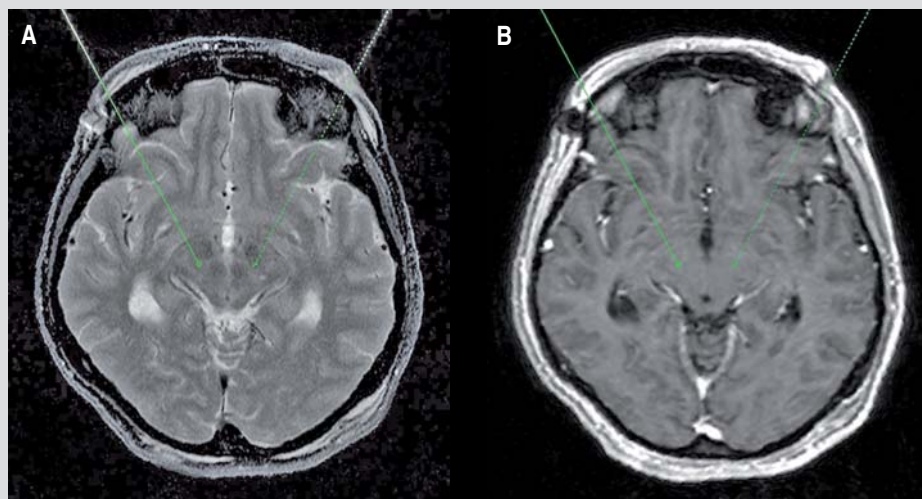
Obrázek 1. Nucleus caudatus jako cíl pro stereotaktické operační intervence (atlas Talairach Tournoux)



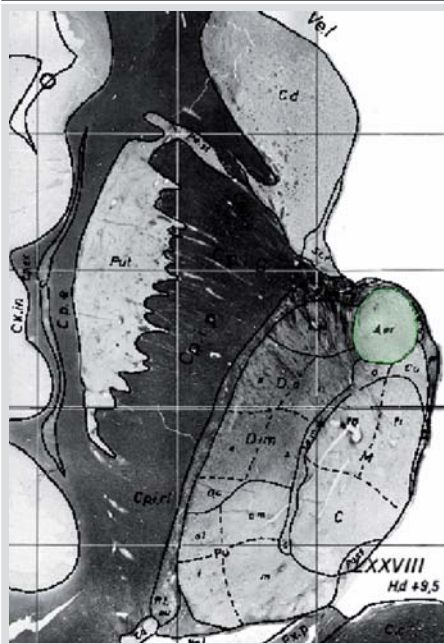
Obrázek 2. Nucleus subthalamicus ve stereotaktických atlasech A – Talairach – Tournoux (axiální řez) B – Schaltenbrand Bailey (koronární řez)



Obrázek 3. A – plánování elektrody do nucleus subthalamicus v T2 WI, B – s korelátem v T1 WI



Obrázek 4. Nucleus anterior thalami ve stereotaktickém atlase Schaltenbrand Bailey (koronární řez, jádro okonturováno, před jádrem se nachází nucleus caudatus, za ním ostatní struktury thalamu, mediálně stěna komory)



následovalo využití u dalších jednotlivých nemocných s kortikální dysplazií, myoklonickou epilepsií (Vesper et al., 2007) a syndromem Lennox – Gastaut (Handforth, 2006). V poslední jmenované studii byla výsledkem redukce počtu záchvatů o 50–90 % při trvalé stimulaci. Studie Chabardese zahrnovala 3 nemocné s parciální symptomatickou centrální epilepsií (67–80,7 % redukce záchvatů), jednoho s těžkou myoklonickou epilepsií (minimální redukce) a již popsaného dětského pacienta s kortikální dysplazií operovaného Benabidem (Chabardes et al., 2002).

Talamická stimulace

Rychlá generalizace kortikálních EEG výbojů v počátku generalizovaného záchvatu naznačuje, že

propagace konvulzivní aktivity se děje přes strukturu s širokými anatomickými a funkčními spoji. Rozsáhlý nábor kortexu vyvolaný stimulací talamických jader a rozsáhlé anatomické spoje intralaminární a středochorových jader thalamu s kortikálními oblastmi, podporují teorii mozkového centrálního pacemakeru i kortikální synchronizace, který může sloužit v propagaci kortikální aktivity (Gildenberg a Tasker, 1998).

Stimulace nucleus anterior thalami

K volbě nucleus anterior thalami jako cíle stimulační terapie vedla anatomická a funkční příslušnost do limbického systému. R. 1937 Papez definoval funkční okruhy mozku zodpovědné za emoce, anxiostitu a paměť. Součástí těchto okruhů byla oblast hypothalamu, septum pellucidum, hippocampus, corpora mamillaria, cingulární gyry a nucleus anterior thalami spolu s drahami spojujícími výše zmiňované struktury (obrázek 4). McLean k limbickým strukturám dále zařadil orbitofrontální a inzulární kortex, přední temporální oblast, amygdalu a nucleus dorsomedialis thalami.

První literární sdělení zabývající se problematikou stimulace ncl. anterior thalami elektrodami napojenými na zevní RF transmittery prokazují pozitivní výsledky – u 5 ze 6 nemocných redukce především generalizovaných záchvatů alespoň o 60 % (parametry stimulace 3,5 V, pulzy 300 ms a fr 60–70 Hz) (Rosenow et al., 2002). Navíc moderní zobrazovací techniky prokazují zlepšení metabolismu v temporální oblasti po stimulaci předního talamického jádra (Pollo a Villemure, 2007). Obdobně jako u talamických stimulací pro třes Lim sice popisuje mikrolezionální efekt po implantaci elektrody, ovšem účinnost talamické stimulace potvrzuje nárůst počtu záchvatů po vypnutí stimulatoru a pokles četnosti záchvatů po znovuzapnutí (Lim et al., 2007). Stimulaci předního talamického jádra využívá u GTCS i motorických záchvatů. Hodaie prezentuje výsledky s obou-

strannou stereotaktickou implantací elektrod do předního talamického jádra u 5 nemocných. Podarilo se dosáhnout střední redukce počtu záchvatů o 54 %, přičemž u 2 nemocných byla redukce počtu záchvatů o více než 75 %. Velmi překvapivé bylo zjištění, že redukce záchvatů se neliší, je-li stimulator zapnutý nebo vypnutý (Hodaie et al., 2002). K evaluaci výsledků v současné době probíhá multicentrická studie SANTE.

Stimulace centromediálního talamického jádra

Nucleus centromedialis je velké, oválné jádro, patří do retikulárního talamického systému. Teoretickým podkladem je předpokládaný hyperpolarizační efekt na retikulotalamické a kortikální neurony, které hrají roli v iniciaci a propagaci sekundárně generalizovaných výbojů. Jádro se nachází v blízkosti AC – PC linie a je tedy velmi dobrým cílem stereotaktické operace.

Na první studii nemocných s externalizovanými oboustranně implantovanými elektrodami z r. 1987 (5 nemocných s generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty, redukce generalizovaných záchvatů o 80–100 % a parciálních záchvatů o 60–100 %) a 1993 (23 nemocných, generalizované, atonické, komplexní parciální i fokální záchvaty, významný pokles frekvence záchvatů u tonicko-klonických a motorických záchvatů, nebyly významné změny u CPS a generalizovaných záchvatů, pokles záchvatů alespoň o 50 % u 12 ze 23 nemocných) navázala studie, zahrnující celkem 49 nemocných (již internalizovaný stimulator) s dobou sledování v rozmezí 6 měsíců až 15 let (Velazco et al., 2001). Autoři docházejí k závěru, že stimulace v oblasti centrum medianum účinně kontroluje GTCS, atypické absence a tonické záchvaty, ale ne CPS. Autoři rovněž upozorňují na skutečnost, že je-li stimulator vypnutý, přetrvává zbytkový účinek na kontrolu záchvatů, ovšem po delším sledování mizí (možno snad interpretovat jako lezionální). Další práce téže skupiny, zabývající se problematikou stimulace u dětí se syndromem Lennox Gastaut, poukazuje na skutečnost, že u ojedinelých nemocných se daří úplná eliminace jinak neovlivnitelných záchvatů a celková redukce počtu záchvatů je 87 % (3 non responderi). Závažným problémem je řešení kožních erozí nad robustními stimulatory (Velasco et al., 2006). Chkhenkeli se spolupracovníky popisují desynchronizaci EEG křivky při stimulaci centrum medianum frekvencí 20–130 Hz s následnou supresí parciálních motorických záchvatů (Chkhenkeli et al., 2004). Ovšem již dříve Fisher a další studovali účinnost stimulace centromediálního jádra v dvojité zaslepené studii, která zahrnovala 7 nemocných. Nemocným byly implantovány stimulatory Itrel Medtronic. Ke stimulaci byly nastaveny 2 hodiny trvající série stimulů o frekvenci 65 Hz (1 minuta

on, 5 minut off). Při zapnutém stimulatoru byl popsán pokles počtu tonicko klonických záchvatů o 30 %. Pokud byl stimulator vypnut, byla redukce záchvatů výrazně nižší – 8 %. Po zahájení trvalé stimulace bylo ovšem dosaženo ještě lepších výsledků, kdy se u 3 nemocných podařilo dosáhnout více než 50 % redukce záchvatů (Fisher et al., 1992).

Stimulace hippocampu

Princip účinku metody stimulace epileptogenního fokusu k redukci záchvatů popisují 2 hypotézy. Jedná se o hypotézu neurochemickou, kdy stimulace vyvolává zvýšené uvolňování inhibičních neurotransmiterů (v experimentu průkaz vyšší koncentrace GABA). Hypotéza elektrická předpokládá, že dochází k inaktivaci neuronů v blízkosti elektrody při depolarizačním bloku a uzavření sodíkových kanálů.

Mimo možnosti využití u nemocných s bitemporální epilepsií jsou dalšími důvody pro zvažování stimulační terapie hippocampu popisované poruchy slovní paměti i při příznivém výsledku Wada testu u levostranných resekcí, není-li přítomna atrofie hippocampu (Boon et al., 2007). U některých nemocných po pravostranných temporálních resekcích bez průkazů hippocampální sklerózy je popisována porucha vizuoprostorové koordinace po operaci (Boon et al., 2007; Velazco et al., 2007).

V již zmiňované práci bratislavské skupiny, popisující výsledky stimulační terapie (externalizované elektrody) různých cílů, byly u části nemocných stimulovány právě struktury hippocampu, u jednoho nemocného spolu s nespecifickým talamem. Ke stimulaci u jednoho nemocného byl využit záznam z jeho normálního hippocampu zaznamenaný pomocí magnetické pásky. Ovšem dočasná hippocampální stimulace externalizovanými elektrodami nevedla u nemocných k redukci záchvatů (Šramka et al., 1980).

Výše zmíněná Boonova pilotní studie stimulace meziotemporálních struktur u nemocných po invazivní exploraci pomocí intracerebrálních elektrod prokazuje více než 50 % redukci u více než 60 % nemocných (Boon et al., 2007) (stimulační parametry 130 Hz, 2,3 V). Podobné výsledky prezentuje i Velazco (stimulační frekvence 130 Hz trainy, ampli-

tuda 300 mA), důležité je zjištění absence antikonvulzivního efektu vypnutého stimulatoru (Velazco et al., 2007), neuplatňuje se tedy lezionální efekt. I nízkofrekvenční podprahová stimulace (1–3 Hz) epileptogenního fokusu v meziotemporálních strukturách může působit supresi následných rytmických výbojů (Chkhenkeli, 2004).

Zpětnovazebné systémy

Do období 60. a 70. letech spadá práce portugalského neurochirurga Delgada, působícího ve Spojených státech. Autor experimentoval se zpětnovazebným propojením snímané elektrické aktivity mozku a stimulačního zařízení. Vzorce mozkové aktivity byly po snímání zpracovány externím počítačem a na základě získaných dat byla provedena stimulace s různou charakteristikou v různých oblastech mozku. Komunikace mezi počítačem a implantovaným systémem probíhala bezdrátově, ale již tehdy Delgado popisoval možnost miniaturizace systému do té míry, že by mohla být součástí implantátu (Delgado et al., 1968).

Na tuto myšlenku navázala idea systému vysokofrekvenční stimulace (500–1000 Hz), spouštěné automatickou detekcí epileptické aktivity snímané z mozkového kortexu. Nový neurostimulační systém (RNS Responsible Neurostimulation System Neuropace) sestává z kraniálního generátoru, jednoho nebo dvou subdurálních quadripolárních stripů nebo intracerebrálních elektrod a programátoru (programovatelný transkutánně). Generátor pulzů trvale analyzuje pacientův elektrokortikogram, snímaný implantovanými stripovými nebo intracerebrálními elektrodami a automaticky spouští elektrickou stimulaci definované mozkové struktury, je li rozpoznán patologický vzorec EEG, před implantací naprogramovaný do generátoru.

Je možné využít systém přímé stimulace epileptogenní zóny při místní uzavřené kličce. Pokud je cílovou strukturou stimulace nucleus anterior thalami, hovoříme o dlouhé uzavřené kličce.

Při srovnání výsledků u skupiny 8 nemocných (4 nemocní s dlouhou kličkou a 4 s místní uzavřenou kličkou) bylo procento redukce záchvatů

u místních uzavřených kliček v rozmezí – 100 % až + 36,8 % (1 non respondent), ovšem u respondentů byl popsán průměr 86 % redukce záchvatů. U dlouhých kliček se procento redukce pohybovalo v rozmezí – 72,9 % do + 1,4 % a průměr se u respondentů blížil hodnotě pozorované u místních kliček – 74,9 % (Osorio et al., 2005). Jiná studie, zaměřená na výsledky užití RNS (NeuroPace trial), popisuje redukcí počtu záchvatů o více než 45 % u 7 z 8 nemocných, když doba sledování v průměru dosahuje 9,2 měsíce (Fountas et al., 2005). Teoretickou výhodou je aktivní stimulace pouze v situaci, kdy hrozí epileptický záchvat. Lze tedy předpokládat snížení pravděpodobnosti stimulací indukované funkční poruchy nebo habituace. V současné době probíhá multicentrická, randomizovaná studie zabývající se problematikou responzibilních stimulačních systémů z hlediska vlastní implantace a kontroly farmakorezistentní epilepsie.

Závěry

Moderní zobrazovací a elektrofyzilogické techniky posunuly chirurgickou terapii farmakorezistentní epilepsie z hlediska bezpečnosti výkonu i výsledku epileptochirurgických resekcí. Ovšem u nemocných, kde není resekcí výkon možný, je neurostimulační léčba možnou alternativou. I když prezentované výsledky přinášejí nepochybný přínos pro vybrané nemocné s farmakorezistentní epilepsií, rozvoj intrakraniální stimulace bude vyžadovat studie zaměřené na možnosti volby intrakraniálních cílů u nemocných s různými typy epilepsie, stanovení indikací a kontraindikací neurostimulační léčby a přesný popis nežádoucích účinků stimulace včetně chirurgických komplikací.

Podpora VZ MŠMT 0021622404.

MUDr. Jan Chrastina, Ph.D.

Neurochirurgická klinika LF MU, FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
e-mail: jan.chrastina@fnusa.cz

Literatura

1. Benabid AL, Minotti L, Koudsie A, et al. Antiepileptic effect of high – frequency stimulation of the subthalamic nucleus (corpus luyi) in a case of medically intractable epilepsy caused by focal dysplasia: a 30 month follow up: technical note. *Neurosurgery* 2002; 50: 1385–1391.
2. Boon P, Vonck K, DeHerdt V, et al. Deep brain stimulation in patients with refractory temporal epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 1551–1560.
3. Buren van JM, Wood JH, Oakley J, et al. Preliminary evaluation of cerebellar stimulation by double blind stimulation and biological criteria in the treatment of epilepsy. *J Neurosurg* 1978; 48: 407–416.
4. Davis R. Cerebellar stimulation for cerebral palsy, spasticity, function and seizures. *Arch Med Res* 2000; 31: 290–299.
5. Delgado JM, Mark V, Sweet W, et al. Intracerebral radio stimulation and recording in completely free patients. *J Nerv Ment Disord* 1968; 147: 329–340.
6. Fisher RS, Uematsu S, Krauss GL, et al. Placebo – controlled pilot study of centromedian thalamic stimulation in treatment of intractable seizures. *Epilepsia* 1992; 33: 841–851.

7. Fountas KN, Smith JR, Murro AM, et al. Implantation of closed loop stimulation in the management of medically refractory focal epilepsy: technical note. *Stereotact Funct Neurosurg* 2005; 83: 153–158.
8. Gildenberg PL, Tasker RR. Textbook of stereotactic and functional neurosurgery, New York: McGraw Hill 1998, 2174 pp.
9. Handforth A, DeSalles AA, Kral SE. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus as adjunct treatment for refractory epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 1239–1241.
10. Hodaie M, Wennberg RA, Dostrovsky JO, et al. Chronic anterior thalamic stimulation for intractable epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 603–608.
11. Chabardes S, Kahane P, Minotti L, et al. Deep brain stimulation in epilepsy with particular reference to the subthalamic nucleus. *Epileptic* 2002; Disord 4 (Suppl 3): S83–S93.
12. Chkhenkeli SA, Sramka M, Lortkipanidze GS, et al. Electrophysiological effects and clinical results of direct brain stimulation for intractable epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg* 2004; 106: 318–329.

13. Krauss GL, Koubeissi MZ. Cerebellar and thalamic stimulation treatment for epilepsy. *Acta Neurochir Suppl.* 2007; 97: 347–356.
14. Lim SN, Lee ST, Tsai YT, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for intractable epilepsy: a long term follow – up study. *Epilepsia* 2007; 48: 342–347.
15. Osorio I, Frei MG, Sunderam S, et al. Automated seizure abatement in humans using electrical stimulation. *Ann Neurol* 2005; 57: 258–268.
16. Pollo C, Villemure JG. Rationale, mechanisms of efficacy, anatomical targets and future prospects of electrical deep brain stimulation for epilepsy. *Acta Neurochirurgica Suppl.* 2007; 97(Suppl.2): 311–320.
17. Rektor I, Kršek P. Jiné stimulační metody 204–207 In: Brázdil M, Hadač J, Marušić P. *Farmakorezistentní epilepsie*. Praha: Triton 2004.
18. Rosenow J, Das K, Rovit RL, et al. Irving S Cooper and his role in intracranial stimulation for movement disorders and epilepsy – *Stereotact Funct Neurosurg* 2002; 78: 95–112.
19. Rossi GF. Principles of surgery for epilepsy. *Acta Neurochirurgica* 1990; 50: 58–63.
20. Šramka M, Fritz, Galanda M, et al. Some observations in treatment stimulation of epilepsy. *Acta Neurochir* 1980; 30: 183–187.
21. Velasco F, Carillo-Ruiz JD, Brito F, et al. Double blind, randomized controlled pilot study of bilateral cerebellar stimulation for treatment of intractable motor seizures. *Epilepsia* 2005; 46: 1071–1081.
22. Velasco AL, Velasco F, Jiménez F, et al. Neuromodulation of the centromedian thalamic nuclei in the treatment of generalized seizures and the improvement of the quality of life in patients with Lennox – Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2006; 47: 1203–1212.
23. Velasco AL, Velasco F, Velasco M, et al. Electrical stimulation of the hippocampal epileptic foci for seizure control: a double blind, long term follow up study. *Epilepsia* 2007; 48: 1895–903.
24. Vesper J, Steinhoff S, Rona S, et al. Chronic high frequency deep brain stimulation of the STN/SNr for progressive myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 1984–1989.
25. Velasco F, Velasco M, Jimenez F, et al. Stimulation of the central median thalamic nucleus for epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg* 2001, 77(1–4): 228–232.

SYMPOSIUM ON NARCOLEPSY AND HYPERSOMNIA IN MEMORY OF BEDŘICH ROTH (1919–1989)

konané ve spolupráci s ESRS (European Sleep Research Society) pod záštitou děkana 1. LF UK v Praze, prof. MUDr. Tomáše Zimy, DrSc., MBA

termín: 24. 4. 2009

místo konání: Hotel Pyramida, Bělohorská 24, Praha 6

- jednací jazyk: angličtina
- odborný program: dopoledne zvané přednášky, odpoledne volná sdělení, která lze přihlásit do 15. 2. 2009

Zvané přednášky: S. Nevšímalová (Czech Republic): Bedřich Roth's ideas in present-day light, M. Billiard (France): Idiopathic hypersomnia, E. Mignot (USA): Narcolepsy: animal model and pathophysiology, C. Bassetti (Switzerland): Clinical spectrum of narcolepsy, G. Mayer (Germany): Comorbidity of narcolepsy and implications of age at onset in narcolepsy, T. Pollmacher (Germany): Metabolic aspects of narcolepsy.

Informace:

- webová stránka: www.conference.cz/narcolepsy-hypersomnia2009
- sekretariát symposia: Conference Partners s.r.o., Sokolská 26, 120 00 Praha 2, tel. 608 408 708, e-mail: conference@conference.cz