

Chirurgická liečba difúzných gliových nádorov mozgu dospelých pacientov

Doc. MUDr. Andrej Šteňo, PhD., MPH¹, MUDr. Ján Buvala¹, MUDr. Dávid Toma¹, MUDr. Adrián Kiss², MUDr. Alexander Lysak¹, prof. MUDr. Juraj Šteňo, DrSc., IFAANS³, MUDr. Paulína Ondrušová¹

¹Neurochirurgická klinika LF UK a UNB, Bratislava

²Univerzitná Nemocnica – Nemocnica sv. Michala, a. s., Bratislava

³Jednotka klinického výskumu v oblasti neurovied, Neurochirurgická klinika LF UK a UNB, Bratislava

Infiltratívne gliómy mozgu dospelých pacientov sú charakteristické difúznym rastom s nezriedkavým nálezom funkčného mozgového tkaniva priamo vnútri nádorového uzla. Pseudohranice mozgových gliómov bývajú často neodlíšiteľné od nenádorového mozgového tkaniva. Pri mikrochirurgickom odstraňovaní gliómov rastúcich vnútri alebo v blízkosti funkčne najdôležitejších (elokventných) oblastí mozgu hrozí ich poškodenie a trvalý neurologický deficit. Z uvedených dôvodov sú okrem predoperačnej identifikácie kortikálnych a subkortikálnych elokventných štruktúr dôležité najmä precízna mikrochirurgická technika, neuronavigačné metódy, rozličné modality intraoperačného zobrazenia, jednotlivé modality elektrofyziológického neuromonitoringu a operovanie mozgu pri vedomí.

V posledných rokoch sa zásadnou otázkou stáva potreba zachovania nie „len“ neurologických funkcií, ktorých deficit je možné vidieť už pri základnom neurologickom vyšetrení pacienta (napr. rečových a jazykových funkcií, motorických funkcií, zrakových funkcií atď.), no nevyhnutnou úlohou neurochirurgov je aj zachovanie kognitívnych funkcií pacienta.

Cieľom neurochirurgických operácií gliómov mozgu totiž musí byť tzv. „onko-funkcionálny balans“ („onco-functional balance“), t. j. je nutná rozsiahla resekcia tkaniva gliómov zabezpečujúca cytoredukciu významnú z hľadiska dlhšieho prežívania, no zároveň ponechanie mozgových štruktúr umožňujúcich (do čo najväčšej možnej miery) plnohodnotný sociálny a pracovný život pacienta.

Kľúčové slová: glióm; „awake“ operácia, priama elektrická stimulácia, navigácia, ultrazvuk

Surgical treatment of diffuse brain gliomas in adults patients

Infiltrative brain gliomas in adults are characterized by diffuse growth with frequent finding of functional brain tissue within the tumor mass. Pseudoborders of brain gliomas are often indistinguishable from the healthy brain tissue.

During the microsurgical resection of gliomas growing within or adjacent to eloquent brain areas, there is a risk of damage to these structures and subsequent permanent neurological deficit. Due to aforementioned reason, in addition to the preoperative identification of cortical and subcortical eloquent structures, precise microsurgical technique, neuronavigation, various intraoperative imaging modalities, electrophysiological neuromonitoring modalities and “awake” surgery are necessary for successful glioma resections.

In recent years, it has become an important goal to preserve not only “only” neurological functions whose deficits are already visible during the basic neurological examination (e.g. speech and language functions, motor functions, visual functions, etc.), but also to preserve the cognitive functions of the patient.

The goal of neurosurgical brain glioma surgery must be so-called “onco-functional balance” - i.e. extensive resection of glioma tissue associated with longer overall survival, but at the same time preservation of brain structures that allow (as much as possible) a full social and working life of the patient.

Key words: glioma; „awake“ surgery; direct electrical stimulation; navigation; ultrasound

Onkológia (Bratisl.), 2024;19(2):93-101

Úvod

Po desaťročiach dohadov, aký význam má chirurgická resekcia primárnych difúzných gliómov mozgu, je v súčasnosti množstvo dostupných dôkazov natoľko veľké a dôkazy natoľko významné (1), že odporúčenie rozsiahlej resekcie gliómov, v ideálnom prípade kompletnej resekcie patologického tkaniva viditeľného na magnetickej rezonancii (MR), je súčasťou aktuálnych odporúčaní (2). Pozitívny prognostický vplyv rozsiahlej resekcie platí pre všetky podtypy gliómov (2).

Zároveň však platí, že prevencia novovzniknutého trvalého neurologického deficitu má vyššiu prioritu ako rozsah resekcie. Cieľom neurochirurgických operácií gliómov mozgu teda musí byť tzv. „onko-funkcionálny balans“ (“onco-functional balance”) (3), teda zároveň s potrebou rozsiahlej resekcie tkaniva gliómov zabezpečujúcej dostatočnú cytoredukciu je nutné zachovanie mozgových štruktúr umožňujúcich (do čo najväčšej maximálnej možnej miery) plnohodnotný sociálny a pracovný život.

Biologické vlastnosti difúzných gliových nádorov mozgu

Z neurochirurgického hľadiska je nevyhnutné brať do úvahy niekoľko biologických vlastností gliómov. Základnou vlastnosťou všetkých difúzných gliómov mozgu stupňa 2. a 3. (podľa Svetovej zdravotníckej organizácie, WHO) je postupná dediferenciácia (málna transformácia), t. j. v priebehu mesiacov či rokov sa menia na gliómy štvrtého, najzhubnejšieho stupňa. Treba zdôrazniť, že aj v prípade gliómov druhého stupňa (tzv. nízko zhubných,

„low-grade“ gliómov, LGG) od začiatku ide o infiltratívne rastúce nádory podliehajúce neodvratiteľnej malígnej transformácii (obrázok 1) (4). Čas do malignej transformácie môže predstavovať niekoľko rokov, je však značne variabilná (5), pričom v niektorých prípadoch môže byť tento interval kratší ako štyri mesiace (6). Gliómy WHO stupňa 3. a 4. sa v neurochirurgickej praxi spoločne označujú ako vysoko zhubné („high-grade“ gliómy, HGG).

Ďalšou zo základných vlastností všetkých difúzných gliómov je ich infiltratívny rast, t. j. gliómové bunky sa nachádzajú aj niekoľko centimetrov od hraníc nádoru viditeľných na magnetickej rezonancii (4), a to aj pri nádoroch, ktoré sa na magnetickej rezonancii javia ako ohraničené – v skutočnosti ide o tzv. pseudohranice. Gliómové bunky sa šíria predovšetkým pozdĺž dráh bielej hmoty a v perivaskulárnych priestoroch. Infiltratívny rast gliómov je príčinou nemožnosti ich úplnej resekcie.

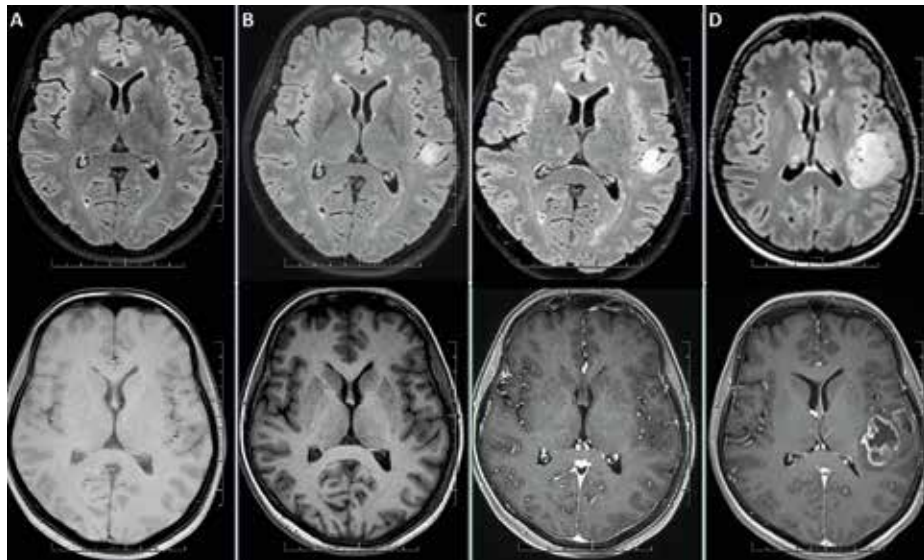
Ďalšou charakteristickou vlastnosťou gliových nádorov je podobnosť nádorového tkaniva gliómov s normálnym tkanivom mozgu. Najmä LGG môžu byť zrakom takmer neodlíšiteľné (alebo úplne neodlíšiteľné) od zdravého mozgového tkaniva aj napriek používaniu operačného mikroskopu (4). Hoci nekrotické centrum HGG často býva zrakom od zdravého mozgu odlišiteľné, pseudohranice týchto nádorov bývajú zrakom ťažko diferencovateľné, a to aj pod operačným mikroskopom (podobne ako pri „low-grade“ gliómoch).

Inou problematickou vlastnosťou difúzných gliómov je ich schopnosť infiltrovať funkčné časti mozgu. Teda priamo vnútri nádorového uzla sa môžu nachádzať zachované funkčné mozgové štruktúry (časti mozgovej kôry alebo dráh bielej hmoty), ktoré nádor síce prerástol, ale stále úplne nezničil (7, 8, 9). Táto schopnosť je vyjadrená predovšetkým pri LGG – vnútri ich tkaniva je nález funkčne dôležitých štruktúr dokonca častejši ako pri HGG (10).

Uvedené biologické vlastnosti gliómov sú príčinou operačného rizika sprevádzajúceho resekcie gliových tumorov rastúcich v kontakte alebo vnútri funkčne dôležitých kortikálnych a subkortikálnych oblastí. V týchto prípadoch hrozí poškodenie uvedených mozgových štruktúr a následný trvalý neurologický deficit. Odstránenie gliómov rastúcich vnútri alebo v blízkosti funkčne

Obrázok 1. Malígna transformácia nízko zhubného gliómu do vysoko zhubného

A: MR snímky realizované pre nešpecifické ťažkosti pacientky. Hore: Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) sekvencia zobrazujúca negatívny nález. Dole: korešpondujúci T1-vážený obraz bez kontrastnej látky
B: Snímky realizované o 4 roky od pôvodných MR snímkov. Hore: FLAIR sekvencia zobrazujúca low-grade glióm v zadnej časti gyrus temporalis superior. Dole: korešpondujúci T1-vážený MR obraz bez kontrastnej látky zobrazujúci v tejto časti hypointenzívnu léziu
C: Vyšetrenie realizované o 3 mesiace oproti predchádzajúcemu vyšetreniu, kde je badateľný rast tumoru. Hore: FLAIR sekvencia zobrazujúca zväčšujúce sa hyperintenzívne ložisko. Dole: korešpondujúci T1-vážený MR obraz s kontrastnou látkou zobrazujúci v tejto časti hypointenzívnu sa léziu bez nafarbenia kontrastnou látkou.
D: Vyšetrenie realizované o 7 mesiacov od predchádzajúceho vyšetrenia. Hore: FLAIR sekvencia zobrazujúca rozsiahly hyperintenzívny tumor zasahujúci po capsula interna. Dole: T1-vážený obraz s kontrastnou látkou ukazujúci nafarbujúci sa tumor s centrálnou nekrozou



dôležitých kôrových centier a dráh malo v minulosti často za následok trvalú poruchu neurologických funkcií (11). Na druhej strane je potrebné zdôrazniť, že maximálna možná bezpečná resekcia gliových nádorov mozgu (LGG aj HGG) má významný vplyv na prognózu pacientov. V prípade LGG je dokázaný aj vplyv resekcie na riziko malignej transformácie (12). Ako tzv. kompletná resekcia nádoru (gross total removal) sa označuje pri LGG úplné odstránenie hyperintenzívnej časti v T2-váženom obraze, resp. vo „Fluid attenuated inversion recovery“ (FLAIR) MR sekvencii, a pri HGG odstránenie celého ložiska, ktoré v T1-váženom MR obraze vychytáva kontrastnú látku. Z hľadiska prognózy má však význam aj dosiahnutie subtotalnej resekcie s malým reziduom.

Funkčne dôležité kortikálne a subkortikálne oblasti mozgu – pohľad neurochirurga

Od známeho objavu Brodmanových oblastí nemeckým anatómom Korbinianom Brodmanom v roku 1909 (13) sa viedli dlhé diskusie, ktoré z týchto kortikálnych okrskov majú natoľko významnú funkciu, že ich pri prípadnom poškodení nie je možné efektívne kompenzovať. Keďže ide

o oblasti s inou cytoarchitektúrou, teoreticky by malo 52 rôznych Brodmanových oblastí zodpovedať za rôzne mozgové funkcie. Táto idea sa však v poslednom období ukázala ako úplne nedostatočné pochopenie konceptu fungovania mozgu (14).

Neskôr sa začali oblasti mozgovej kôry, a to najmä v neurochirurgickej komunite, deliť na tzv. „elokventné“ a „neelokventné“, pričom pod pojmom elokventné sa rozumeli „funkčne dôležité“ oblasti, ktorých odstránenie/poškodenie by s vysokou pravdepodobnosťou spôsobilo významné poškodenie niektorých z neurologických funkcií ako napr. motoriky, produkcie a porozumenia reči, zrakových funkcií atď. Naopak, pod pojmom neelokventné štruktúry mozgu sa v tomto koncepte rozumeli tzv. „tiché oblasti“, ktorých poškodenie pri zbežnom (slovo „zbežnom“ je potrebné zdôrazniť) základnom neurologickom vyšetrení nespôsobilo významný deficit (15). Vychádzajúc z tohto konceptu elokventné oblasti kôry mozgu zahŕňajú primárnu motorickú kôru, primárnu senzorickú kôrovú oblasť, suplementárnu motorickú oblasť („supplementary motor area“ – SMA zodpovedajúcu za iniciáciu pohybu a reči), perisylvickú oblasť (kde sa nachádzajú kortikálne centrá pre

rečové a jazykové funkcie), mediálnu časť okcipitálneho laloka (primárnu zrakovú oblasť), mediálnu časť temporálneho laloka (zodpovednú za pamäťové funkcie) atď. (16). V prípade rečových a jazykových funkcií je nutné už na tomto mieste zdôrazniť, že „klasický“ model usporiadania rečových a jazykových kôrových centier (teda rozdelenie len na Brocovu a Wernickeho kôrovú oblasť) neodráža ich skutočnú variabilitu a lokalizácia týchto centier sa môže u jednotlivých pacientov značne líšiť (17, 18).

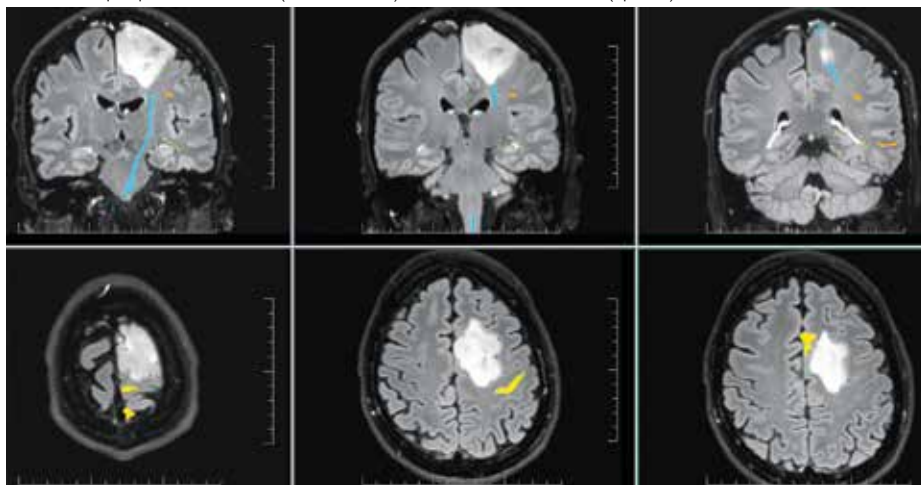
Ku kôrovým elokventným oblastiam sa neskôr priradili subkortikálne elokventné oblasti (teda jednotlivé mozgové dráhy bielej hmoty), ktoré majú obdobne nezastupiteľnú úlohu – napr. ľavostranný fasciculus arcuatus, ktorého porucha sa prejavuje fonemickými parafáziami a poruchami opakovania; ľavostranný fasciculus fronto-occipitalis inferior, ktorého porucha sa prejavuje semantickými parafáziami; frontostriálny trakt, pri porušení ktorého vzniká porucha iniciácie motoriky a reči; fasciculus longitudinalis superior, pri jeho porušení vzniká priestorovo vizuálna agnózia, poruchy artikulácie, poruchy priestorovej pracovnej pamäti a pod.; tzv. frontálna oblá dráha („frontal aslant tract“), pri poruche ktorej vzniká inhibícia reči; optická radiácia, pri porušení ktorej vznikajú zrakové deficity, napr. výpadky zorného poľa; fasciculus longitudinalis inferior, ktorého porucha sa prejavuje napr. dyslexiou; pyramídová dráha, pri poruche ktorej vzniká motorický deficit a somatosenzorická dráha, pri ktorej poruchách vznikajú dyzestézie (19). V praxi sa ukázalo, že poškodením subkortikálnych štruktúr často vzniká závažnejší neurologický deficit v porovnaní s poškodením elokventných kortikálnych štruktúr (20).

S pribúdajúcimi poznatkami o funkciách mozgu sa postupne ako elokventné klasifikujú ďalšie štruktúry mozgu ako napr. bazálne gangliá, hipokampus, cingulárny závit, corpus callosum atď. (21). Ukázalo sa však, že aj tento koncept je stále nedostatočný, i keď nesporne jeho využívanie pri operáciách mozgu v súčasnosti umožňuje bezpečnejšie operovanie a lepšie zachovanie mozgových funkcií pomocou operácií pri vedomí (viď nižšie). V súčasnosti na špičkových pracoviskách vo svete začínajú/prebiehajú snahy o uchránenie aj kognitívnych mozgových funkcií a emócií a k elokventným dráham sa priradil

Obrázok 2. Traktografia a funkčná magnetická rezonancia pacienta s precentrálnym nízko zhubným gliómom lokalizovaným v dominantnej suplementárnej motorickej oblasti

Hore: Traktografia zobrazujúca pyramídovú dráhu (modrým), fasciculus arcuatus (oranžovým) a fasciculus frontooccipitalis inferior (zeleným). Je badateľná infiltrácia pyramídovej dráhy v zadnej časti tumoru.

Dole: Funkčná magnetická rezonancia zobrazujúca motorické centrum pre dolnú končatinu (vľavo), motorické centrum pre pravú končatinu (v strede doľu) a centrum iniciácie reči (vpravo)



napr. aj fasciculus fronto-occipitalis interior v nedominantnej hemisfére a ďalšie štruktúry.

Mapovanie elokventných kortikálnych a subkortikálnych oblastí pred operáciami gliómov mozgu

Logickou snahou pri príprave resekcie gliového tumoru mozgu je zistiť pozíciu jednotlivých elokventných štruktúr a ich anatomický vzťah k tumoru (napr. naliehanie tumoru na elokventné štruktúry, resp. ich zavzatie do tumoru) už predoperačne.

Mapovanie založené na MR vyšetrení

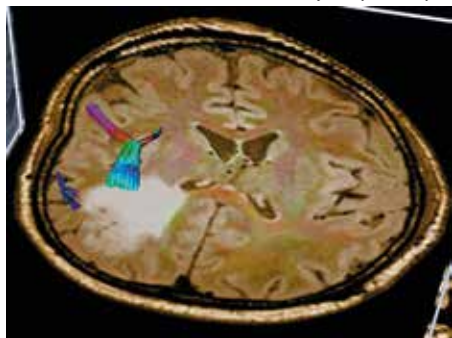
Už dlhoročne sa na predoperačné mapovanie kôrových elokventných oblastí využíva funkčná magnetická rezonancia (fMR). Táto metóda využíva nepriame zobrazenie neuronálnej aktivity zobrazením zmien množstva deoxyhemoglobínu. Tento tzv. BOLD signál (blood oxygenation level dependent) závisí od množstva vznikajúceho deoxyhemoglobínu pri odkysličovaní krvi zásobujúcej aktivované kortikálne oblasti. Najčastejšie sa táto metóda využíva na zobrazenie motorických, rečových a jazykových elokventných kôrových oblastí. Aktivácia mozgovej kôry pri samotnom konvenčnom fMR vyžaduje spoluprácu pacienta. Motorické podnety zahŕňajú definované pohyby určitých častí tela – napr. rúk, nôh a jazyka v trvaní približne 30 sekúnd po rovnako dlhej predchá-

dzajúcej pokojovej fáze. Fázy pokoja a aktivácie sa vyšetrujú opakovane. Pri vyšetrovaní rečových a jazykových funkčných kôrových oblastí sa používa tak pasívne vnímanie, ako aj aktívna produkcia reči. Napriek nespochybniteľnému prínosu v predoperačnom mapovaní elokventných oblastí má fMR vyšetrenie svoje limity. Zatiaľ čo zobrazenie motorických kôrových oblastí (obrázok 2) vykazuje pomerne dobrú koreláciu s reálnou lokalizáciou overenou peroperačne, predoperačné zobrazenie lokalizácie rečových a jazykových oblastí už natoľko spoľahlivé nie je. Žiaľ, lokalizácia kortikálnych centier pre rečové a jazykové funkcie pomocou fMR sa v rozsiahlej metaanalýze ukázalo nedostatočne presné a spoľahlivé, so senzitivitou len 67 % a špecifitou len 55 % (22).

Zobrazenie tenzorov difúzie (diffusion tensor imaging, DTI) je neinvazívna metóda zobrazujúca štruktúru dráh bielej hmoty založená na princípe merania difúzie protónov vodíka.

V bielej hmote mozgu je difúzia anizotropická, čo znamená, že molekuly vody difundujú rýchlejšie v smere priebehu nervových dráh, nakoľko vo zvyšných rovinách difúziu bránia bunkové membrány. Vedľa seba ležiace voxely v bielej hmote, ktorých dominantné difúzne koeficienty sú orientované navzájom paralelne alebo takmer paralelne, sa dajú softvérovo spojiť tak, že sa zobrazí priebeh nervovej dráhy. Celý proces zobrazovania nervových dráh v bielej hmote mozgu založený na princípe DTI sa zjednodušene

Obrázok 3. Predoperačná traktografia zobrazujúca fasciculus arcuatus plne prerastený nádorovou masou Astrocytóm 2. stupňa WHO u pacienta bez zjavných porúch jazykových a rečových funkcií; hrubo infiltrovaný fasciculus arcuatus bol teda stále do značnej miery funkčný



označuje ako traktografia. Traktografia sa používa na trojrozmerné (3D) zobrazenie subkortikálnych štruktúr, t. j. dráh bielej hmoty ako napr. pyramídovej dráhy, fasciculus arcuatus (obrázok 3) atď., a stáva sa dôležitým predoperačným zobrazovacím vyšetrením, s veľkým významom v plánovaní taktiky operačného zákroku, s cieľom dosiahnutia maximálnej novej resekcie pri čo najmenšom riziku vzniku iatrogénnych deficitov z poškodenia dráh bielej hmoty (23). Aj napriek nespornému prínosu v predoperačnom plánovaní (obrázok 2) a zvyšujúcej sa kvalite zobrazenia dráh bielej hmoty mozgu má táto zobrazovacia modalita isté limitácie (najmä pokiaľ funkčné dráhy prechádzajú cez tumor a nemusia sa zobraziť) – preto sa odporúča súčasné použitie niektorej z metód intraoperačného monitoringu (viď ďalej) pre maximalizáciu bezpečnosti resekcie. V prípade traktografie navyše platí, že rekonštrukcia jednotlivých dráh vykazuje veľkú mieru variability medzi jednotlivými algoritmi a podľa niektorých autorov je stále jej použitie v praxi do istej miery limitované (24).

Predoperačné modalita mapovania založené na neinvazívnej stimulácii mozgu a snímaní magnetických polí mozgu

Okrem fMR sa na viacerých pracoviskách vo svete využívajú aj tzv. navigovaná transkraniálna magnetická stimulácia a magnetoencefalografia.

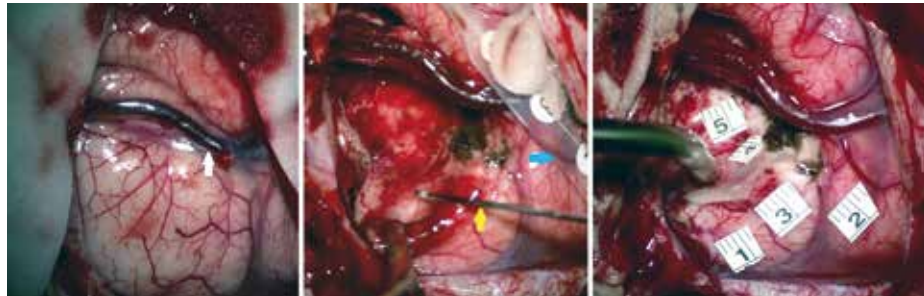
Magnetoencefalografia umožňuje mapovanie mozgovej aktivity zaznamenávaním magnetických polí vytvorených elektrickou aktivitou mozgu.

Navigovaná transkraniálna magnetická stimulácia je metodika využívajúca

Obrázok 4. Intraoperačné fotografie počas resekcie low-grade gliómu precentrálne vpravo. Vľavo: Stav pred resekciou tumoru. Stredom tumoru prechádza premostujúca žila (biela šípka) drénujúca okolitý nenádorový mozog, ktorú je potrebné ponechať.

V strede: Resekčná dutina a stimulácia jej zadnej časti (žltá šípka) v oblasti pyramídovej dráhy. Na sledovanie „after-dischargov“ v rámci prevencie vyvolania epileptických záchvatov je súčasne so stimuláciou monitorovaná elektrokortikografia (modrá šípka = elektrokortikografický strip).

Vpravo: Stav po subtotalnej resekcii nádoru. Číslice 1, 2, 3 = primárny motorický kortex, 4 = pyramídová dráha (stimuláciou sa vyvolal klonický pohyb hornej končatiny), 5 = dráhy smerujúce zo suplementárnej motorickej oblasti do bazálnych ganglií (ich stimuláciou sa vyvolal valivý pohyb hornej končatiny) (MR snímky a sonografické snímky tohto pacienta sú zobrazené na obrázku 6).



neinvazívnu stimuláciu mozgu, pri ktorej sa vyvoláva elektrický prúd v určitej oblasti mozgovej kôry prostredníctvom elektromagnetickej indukcie; stimulátor generuje v cievke priloženej k pokožke hlavy meniaci sa elektrický prúd, ktorý vytvára meniace sa magnetické pole a indukuje elektrický prúd v konkrétnej oblasti mozgu (identifikovanej neuronavigáciou – viď ďalej), čím sa vyvoláva špecifická odpoveď obdobne ako pri priamej elektrickej stimulácii mozgu (viď ďalej).

Problém je však opäť pomerne nízka senzitivita a špecifita oboch uvedených modalít najmä v prípade predoperačného testovania jazykových funkcií (25). Navyše ich najväčším nedostatkom je fakt, že tieto vyšetrenia nedokážu priamo identifikovať, resp. zobraziť subkortikálnu konektivitu (26).

Neinvazívne techniky mapovania kôrových a podkôrových oblastí sú teda nateraz stále len komplementárnymi metodikami k mapovaniu týchto oblastí u pacientov pri vedomí (27).

Mikrochirurgické resekcie gliómov mozgu

Mikrochirurgická technika a využitie kyseliny 5-aminolevulovej

Mikrochirurgická technika, teda operovanie za pomoci operačného mikroskopu s využitím mikroinštrumentária, sa spočiatku používala len pri operáciách extraaxiálnych nádorov. Po zavedení Yasargilovej operačnej techniky preparácie mozgových sulkov a fisúr, ktorá umožňuje

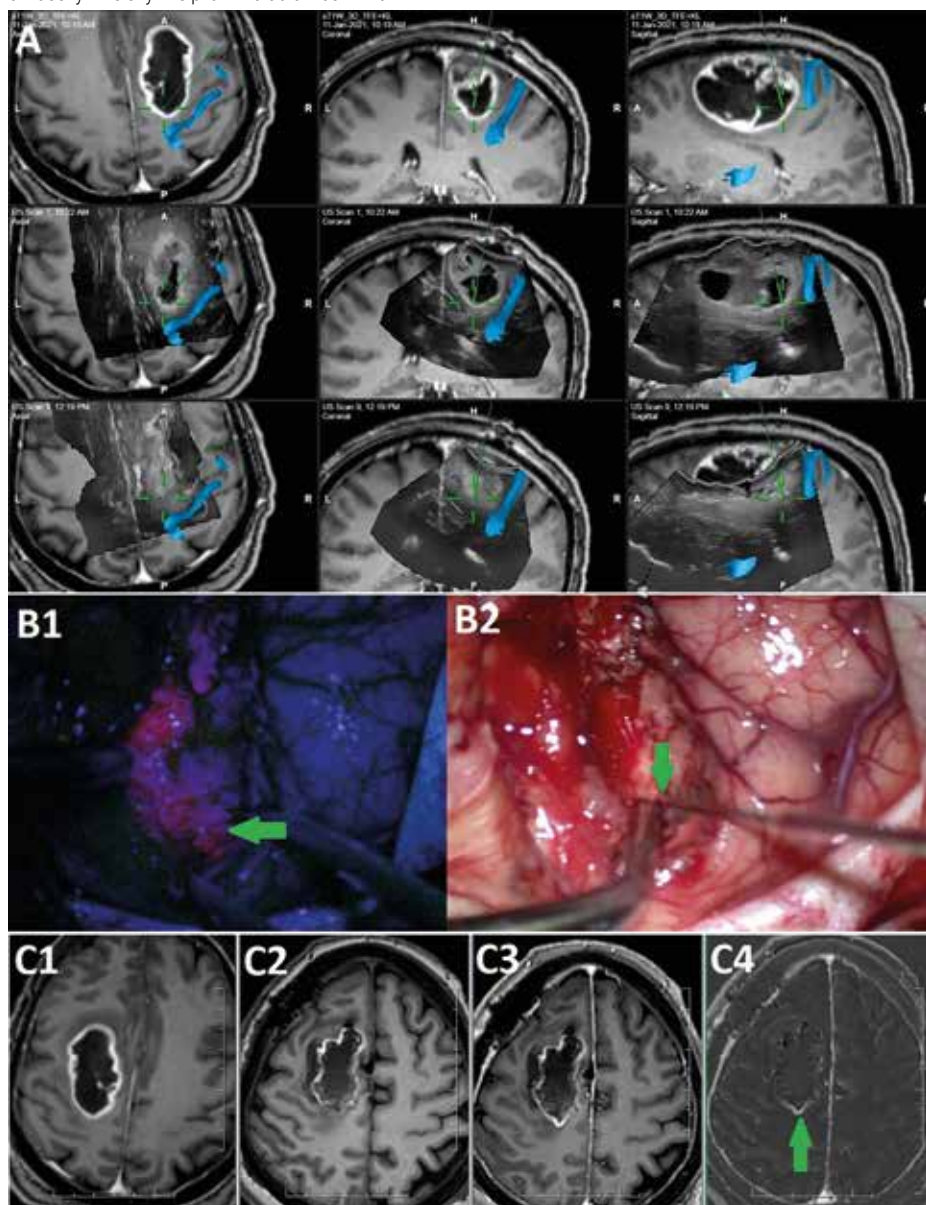
takmer výlučne alebo prevažne extracerebrálny prístup do hĺbky mozgu, sa mikrochirurgická technika začala používať aj na odstraňovanie gliových nádorov vyrastajúcich priamo z mozgového tkaniva. Táto technika umožňuje presnejšiu preparáciu nádorového tkaniva od okolitých mozgových štruktúr, ako aj vypreparovanie a ušetrenie tepien, ktoré síce prebiehajú vnútri nádoru, avšak zároveň krvou zásobujú okolité mozgové štruktúry. Súčasne je potrebné šetriť aj ich drénujúce žily (obrázok 4). Pri prípadnom poškodení takýchto ciev by totiž mohol nastať neodvratný neurologický deficit aj v prípade, že by samotné elokventné mozgové tkanivo ostalo nepoškodené (28).

Aj napriek možnostiam súčasných operačných mikroskopov stále ostáva veľkým problémom určenie (pseudo)hraníc difúzných mozgových gliómov. Hoci tkanivo HGG býva často čiastočne farebne zmenené a tkanivo LGG gliómov máva niekedy rozdielnu konzistenciu ako zdravý mozog (väčšinou o niečo tuhšiu, ale v niektorých prípadoch i mäkšiu, resp. redšiu), v mnohých prípadoch býva tkanivo nádoru, ktorý je jednoznačne viditeľný na magnetickej rezonancii, nerozoznatelné od normálneho mozgového tkaniva.

Ako pomocná metodika slúžiaca na identifikáciu tkaniva gliómov sa už dlhé roky používa intraoperačná fluorescencia založená na aplikácii kyseliny 5-aminolevulovej (5-ALA). Využíva sa pri nej schopnosť malígnych buniek HGG prednostne vychytávať 5-ALA, prekursor v biosyntéze hemu (29). Tá sa po perorálnej aplikácii akumuluje v bunkách HGG, kde sa metabolizuje na protoporfyrín IX. 5-aminolevulová kyselina sa

Obrázok 5. Resekcia pravostranného precentrálneho glioblastómu

A: Obrázok z navigovanej intraoperačnej 3D-sonografie s implementovanou traktografiou pyramídovej dráhy. Horný riadok: Predoperačná navigačná T1 sekvencia s kontrastnou látkou. Stredný riadok: Predoperačná navigačná T1 sekvencia s kontrastnou látkou fúzaná s 3D sonografickým obrazom. Zobrazená je veľmi dobrá korelácia zobrazenia sonografického obrazu s MR zobrazením; okolité edematózne tkanivo je však hyperechogénne, čo sťažuje rozpoznanie pseudohraníc nádoru. Dolný riadok: Situácia po subtotálnom resekovaní tumoru. Stred zeleného kríža označuje miesto stimulácie, kde bola v reziduálnom tumore vyvolaná motorická odpoveď stimulovaním pyramídovej dráhy. B1: Zobrazenie nádoru pomocou fluorescencie za užitia kyseliny 5-aminolevulovej. Tumorové tkanivo červeno fluoreskuje. V zadnej časti resekčnej dutiny, kde sa nachádza pyramídová dráha, je jednoznačný tumor (zelená šípka). B2: Stimulácia tejto časti tumoru (zelená šípka) potvrdila infiltráciu pyramídovej dráhy v tejto časti a túto časť tumoru bolo nutné ponechať (tumor ventrálne od pyramídovej dráhy bol však následne bezpečne zresekovaný). C1: Predoperačný T1-vážený obraz s kontrastnou látkou. C2: Bezprostredný pooperačný T1-vážený obraz bez kontrastnej látky – hyperintenzívna časť predstavuje hemostatický materiál. C3: Bezprostredný pooperačný T1-vážený MR obraz s kontrastnou látkou – v zadnej časti sa dofarbuje rezíduum tumoru. C4: Subtrakcia obrazov C2 a C3 ukazujúca rezíduum v zadnej časti resekčnej dutiny (zelená šípka), ktoré bolo nutné ponechať, aby pacientovi nebol spôsobený jeho resekciou trvalý motorický deficit. Miesto korešponduje s miestom označeným zelenými šípkami na obrázkoch B1 a B2.



podáva dve až štyri hodiny pred začiatkom anestézie. Tkanivo so zvýšeným obsahom protoporfyrínu IX, po ožiarení filtrovaným fialovo-modrým svetlom špecifickej vlnovej dĺžky (cca 400 nm) následne výrazne červeno fluoreskuje (obrázok 5). Výhodou tejto

metódy je fakt, že selektívne zobrazuje tkanivo malígnych gliómov vrátane tkaniva pod bežným operačným mikroskopom neodlišiteľného od zdravého mozgu. Priaznivý efekt intraoperačného využitia 5-ALA pri resekcii HGG bolo preukázané v randomizovanej

kontrolovanej multicentrickej klinickej štúdií – jej použitie vedie k výraznému nárastu počtu kompletných resekcii a zlepšeniu prognózy pacientov (30). Nevýhodou tejto metodiky však je, že ju nie je možné uplatniť pri operáciách LGG, v ktorých voľným okom sledovať fluorescenciu nie je možné. Navyše je nevyhnutné uviesť, že aj jednoznačne nádorovom a intenzívne fluoreskujúcom tkanive môžu byť inkorporované elokventné štruktúry (obrázok 5).

Neuronavigácia

Neuronavigácia je dnes najbežnejšou metódou pred- a peroperačnej lokalizácie intrakraniálnych štruktúr. Bola vyvinutá zo stereotaktických metód a umožňuje načítanie predoperačne získaných dát (najčastejšie sú používané 3D MR sekvencie, ale napr. aj 3D zobrazenie pomocou pozitronovej emisnej tomografie, počítačovej tomografie atď.) do navigačného prístroja. Navigačný prístroj po spracovaní dát a zaregistrovaní polohy hlavy pacienta peroperačne zobrazuje na obrazovke polohu špičky navigačnej sondy (t. j. špeciálneho ukazovadla tzv. „pointer“) v koronárnych, sagitálnych a transversálnych MR rezoch. Použitím virtuálneho predĺženia pointera je možné plánovať trajektóriu operačného prístupu a presne umiestniť kraniotómiu. Registrovať je možné okrem navigačnej sondy aj iné nástroje napr. endoskop, mikrochirurgický vysávač a pod. Do navigačného prístroja je možné pre zlepšenie anatomickej orientácie chirurga implementovať dáta fMR a taktiež DTI. Nevýhodou štandardných navigačných prístrojov je však postupná strata presnosti v priebehu neurochirurgickej operácie. Konvenčná navigácia je totiž založená na predoperačných zobrazovacích vyšetreniach. Preto pri intraoperačnom posune štruktúr mozgu (tzv. „brain-shift“) spôsobenom evakuáciou mozgovomiechového moku, resekciou tumoru, aplikáciou osmotických diuretik alebo gravitáciou, sa stáva navigácia nepresnou, a teda nespoľahlivou. Brain-shift nastáva takmer pri každej operácii nádoru mozgu, otázka je len jeho rozsah. Posun dráh bielej hmoty môže predstavovať viac ako 1 cm (31), posun kortikálnych štruktúr môže byť i podstatne výraznejší. Tieto nevýhody neuronavigácie rieši použitie intraoperačných zobrazovacích metód.

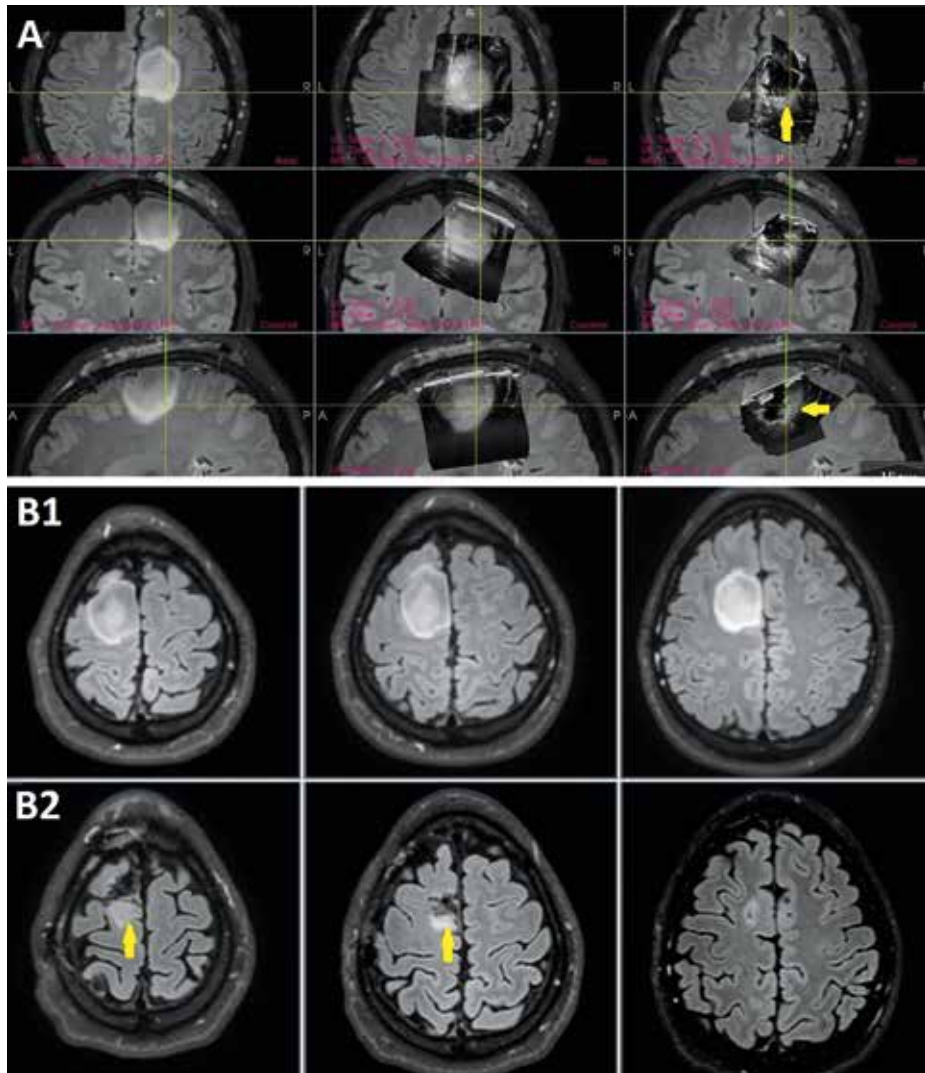
Intraoperačné zobrazovacie metódy

Intraoperačná magnetická rezonancia (iMR) umožňuje aktuálne zobrazovanie operačnej situácie, t. j. dynamických zmien deformabilného mozgového tkaniva, a taktiež aktualizáciu (tzv. „update“) neuronavigačných dát (32). Operovanie v silnom magnetickom poli vyžaduje špeciálne MR kompatibilné nástroje, alternatívou je operovanie bežnými nástrojmi v bezpečnej vzdialenosti od MR prístroja. Obrovskou výhodou používania iMR pri operáciách mozgových gliómov mozgu je včasné odhalenie prípadných, zrakom nezistiteľných rezíduí tumorov (33). Hlavnou nevýhodou tejto metódy sú vysoké náklady, ako aj pomerne značná časová náročnosť a predĺženie operácie.

Intraoperačné ultrazvukové zobrazovanie je v porovnaní s iMR lacnejšou (avšak v prípade moderných prístrojov stále relatívne finančne náročnou) alternatívou. Peroperačné použitie dvojrozmerného (2D) ultrazvukového zobrazovania má výhodu zobrazovania v reálnom čase. Nevýhodou starších 2D-ultrazvukových prístrojov je však inherentný problém, že ultrazvukový obraz je viditeľný len vtedy, keď chirurg ultrazvukovú sondu priloží na mozgové tkanivo, teda nie počas samotného odstraňovania nádoru. Ďalším problémom dvojrozmerných ultrazvukových prístrojov je, že umožňujú len zobrazovanie v jednej rovine závislej od sklonu sondy.

V súčasnosti sú však k dispozícii tzv. navigované 3D-ultrazvukové prístroje, ktorými je do značnej miery možné uvedené negatíva konvenčných 2D-ultrazvukových zariadení minimalizovať. Výhodou moderných 3D-ultrazvukových prístrojov je možnosť rekonštrukcie ultrazvukového obrazu v klasických troch rovinách (axiálnej, koronárnej a sagitálnej) a jeho fúzia s predoperačnou MR, čím sa takto zložený obraz stáva podstatne zrozumiteľnejším (obrázky 5 a 6). Takto je možné vykonať aj „update“ neuronavigačných dát (obrázky 5 a 6) a navyše chirurg má ultrazvukový obraz k dispozícii aj bez použitia sondy – stačí mu priloženie pointra, ktorým je možné presne lokalizovať napr. rezíduum nádoru (34, 35, 36). Zobrazovacie možnosti novších zariadení s vysokou

Obrázok 6. Resekcia low-grade gliómu pomocou navigovanej intraoperačnej 3D-sonografie
A: Intraoperačné snímky z navigovaného 3D sonografu. Ľavý stĺpec: Navigačná FLAIR sekvencia. Stredný stĺpec: Navigačná FLAIR sekvencia fúzaná s intraoperačným zobrazením 3D sonografiou rekonštruovanou v axiálnej, koronárnej a sagitálnej rovine. Pravý stĺpec: Udatované navigačné dáta zobrazujúce resekčnú dutinu a dorzálnu od nej rezíduum tumoru, kde stimulácia vyvolala pohyb kontralaterálnych končatín (žlté šípky).
B1: Predoperačné MR zobrazenie pomocou FLAIR sekvencie
B2: Pooperačná FLAIR sekvencia MR vyšetrenia zrealizovaného tri mesiace po operácii, zobrazujúca drobné rezíduum v dorzálnych časti resekčnej dutiny (žlté šípky), miesto koreluje s nálezom na intraoperačnej sonografii (žlté šípky na obrázku A)



rozlišovacou schopnosťou sú totiž už vhodné i na detekciu nádorových rezíduí difúzných gliómov (obrázok 6). Pritom je však potrebné zdôrazniť, že ultrazvuk zobrazuje tkanivo LGG oveľa „zrozumiteľnejšie“ ako tkanivo HGG, pretože tkanivo vysoko zhubných gliómov nezriedka obklopuje (na rozdiel od LGG) edematózne tkanivo, ktoré je na ultrazvuku taktiež hyperechogénne obdobne ako samotný tumor (obrázok 5). Okrem zobrazenia tkaniva nádoru a mozgu sú moderné navigované 3D-ultrazvukové prístroje schopné zobraziť a identifikovať pomocou 3D power-Doppler módu aj mimoriadne dôležité perforujúce submilimetrové artérie (37, 38).

Elektrofyziológický monitoring

Na základe anatomických kritérií je možné predpokladať funkciu jednotlivých častí mozgu, len približne, teda len na základe anatomických kritérií sa neurochirurg nemôže rozhodnúť, že s určitostí ide o danú elokventnú štruktúru napr. gyrus precentralis (39). Obzvlášť to platí pri mozgu postihnutom infiltratívnym nádorovým procesom. Vzhľadom na hrozbu trvalého deficitu je počas takýchto operácií dôležité okrem využitia moderných metód slúžiacich na zlepšenie anatomickej orientácie chirurga (teda neuronavigácie a intraoperačných zobrazovacích metód), aj čo najpresnejšie intraoperačné sledovanie funkcie a in-

tegrity jednotlivých mozgových štruktúr. Elokventné kôrové centrá a dráhy je totiž nevyhnutné uchovať aj za cenu neúplného odstránenia nádoru. Z tohto dôvodu je pri resekovaní tumoru rastúceho vnútri alebo v blízkosti funkčne dôležitých oblastí nevyhnutné použitie niektorej z foriem elektrofyziologického neuromonitoringu. Týmito metódami je možné elokventné štruktúry priamo počas operácie identifikovať a monitorovať ich funkčný stav.

Somatosenzorické evokované potenciály

Sledovanie somatosenzorických evokovaných potenciálov (SSEP) sa v chirurgii gliómov mozgu využíva predovšetkým na lokalizáciu sensorimotorického kortexu (t. j. precentrálneho a postcentrálneho závit). Využíva sa detekcia miesta „zvratu fázy“, t. j. inverzie polarity, pričom tento fenomén nie je doposiaľ úplne objasnený, predpokladá sa sumácia aktivity zo samostatných neurálnych generátorov, ktoré produkujú odlišné komponenty SSEP v post- a precentrálnom závite (32). Registruje sa z povrchu mozgovej kôry subdurálne vloženými elektródami po stimulácii periférnych nervov. K zvratu fázy dochádza nad hranicou medzi gyrus precentralis a postcentralis. V porovnaní s inými metódami elektrofyziologického neuromonitoringu sú však SSEP pri operáciách difúzných gliómov dospelých pacientov využívané pomerne málo.

Motorické evokované potenciály

Na rozdiel od SSEP je pomocou motorických evokovaných potenciálov (MEP) možné priamo monitorovať integritu a funkčný stav kortikospinálnej dráhy, ich monitorovanie je však komplikovanejšie pre výrazné ovplyvnenie anestetikami. Pyramídovú dráhu je možné aktivovať elektrickou stimuláciou primárneho motorického kortexu (t. j. gyrus precentralis), záznam sa vykonáva distálne od miesta operácie z periférnych nervov alebo svalov (elektromyografické odpovede). Odpovede sú kontinuálne zaznamenávané počas resekcie v blízkosti motorických štruktúr, pokles amplitúdy MEP je predzvesťou ich hroziaceho poškodenia. V niektorých prípadoch však

nie je vylúčená možnosť ireverzibilného poškodenia subkortikálnych vlákien predtým, ako je zmena zaznamenaná poklesom amplitúdy MEP (40). Motorické evokované potenciály je možné sledovať aj u pacienta pri vedomí (40).

Priama elektrická stimulácia

Ide o najčastejšie využívanú metódu elektrofyziologického neuromonitoringu v operatívnej gliovej nádorovej mozgu. Na priamu elektrickú stimuláciu kortikálnych i subkortikálnych štruktúr mozgu sa využíva priama monopolárna alebo priama bipolárna stimulácia. Pri použití priamej elektrickej stimulácie (PES) je dôležitou podmienkou zvlhčenie mozgu pred priložením stimulačnej sondy, a taktiež použitie špeciálnych anestéziologických techník, ktoré neinterferujú so stimuláciou mozgových funkcií. Hodnota elektrického prúdu musí byť dostatočne vysoká na ovplyvnenie funkcie, ale nie natoľko, aby vyvolal epileptickú aktivitu, čo je hlavným rizikom použitia PES. Epileptickým záchvatom je možné do istej miery predchádzať využívaním elektrokortikografie (viď ďalej). Pri operáciách vykonávaných pri vedomí (viď ďalej) obvyčajne stačí nižší prúd než v celkovej anestézii (32). Pri použití PES je možné vybaviť u pacienta pozitívne i negatívne odpovede. Prikladom pozitívnej odpovede je vybavenie pohybov jednotlivých častí tela pri stimulácii primárneho (a niekedy i sekundárneho) motorického kortexu alebo motorických dráh. Prikladom negatívnej odpovede je napríklad porucha rečových alebo jazykových funkcií pri stimulácii kortikálnych alebo subkortikálnych rečových alebo jazykových štruktúr u pacienta pri vedomí. Pri resekcii difúzných gliómov je nutné kontinuálne striedanie PES a odstraňovania nádorového tkaniva (8) okrem prípadov, kedy sa využíva monopolárny stimulačný mikrochirurgický vysávač, ktorý okrem odsávania okolité tkanivo aj stimuluje (negatívom tejto metódy je menšia presnosť v porovnaní s bipolárnou PES, veľkou výhodou je však možnosť kontinuálneho použitia). Použitie PES pri operáciách gliómov rastúcich v elokventných oblastiach výrazne znižuje riziko vzniku pooperačných deficitov a zvyšuje kvalitu resekcie (42).

Operácie mozgu pri vedomí („awake“ operácie)

Operovanie mozgu pri vedomí, tzv. „awake“ operácia, predstavuje najvyššiu formu monitorovania funkcií mozgu pri odstraňovaní mozgových nádorov. Štandardne zahŕňa prebudenie pacienta z celkovej anestézie v priebehu operačného výkonu s cieľom kontroly určitých mozgových funkcií (napr. jazykové a rečové funkcie, motorické funkcie, zrakové funkcie, kognitívne funkcie, atď.). Pri „awake“ operáciách sa využíva fakt, že resekcia nádoru, prípadne resekcia mozgového tkaniva infiltrovaného nádorom, nie je bolestivá, a to z dôvodu chýbania nociceptorov v tkanive mozgu. Bolestivé je otváranie a zatváranie kožného krytu, kalvy a tvrdej mozgovej plechy, a preto je táto fáza operácie obvyčajne vedená v celkovej anestézii (i keď moderné anestéziologické techniky umožňujú operovanie u pacientov pri vedomí od začiatku zákroku, tzv. „conscious sedation“). Nevyhnutnou súčasťou „awake operácií“ je využitie PES, kedy sa u pacienta pri vedomí pomocou elektrickej stimulácie vyvolávajú pozitívne a negatívne odpovede. Takto je možné lokalizovať napr. aj štruktúry, nachádzajúce sa priamo vnútri nádorového uzla, ktoré je nevyhnutné ušetriť, aby neprišlo k vzniku trvalého neurologického deficitu.

V niektorých prípadoch, hlavne pri operáciách v rečových oblastiach kôry, je „awake“ operácia nenahradiateľná. V súčasnosti je možné konštatovať, že jediné funkcie, ktoré možno plnohodnotne intraoperačne monitorovať bez využitia „awake“ operácií, sú motorické funkcie. Aj tu sa však nájdu anatomicke lokalizácie, kde môžu pacienti z operácií pri vedomí profitovať – napr. pri gliómoch inzuly je využívaný fakt, že talamo-kortikálna somatosenzorická dráha leží tesne laterálne od pyramídovej dráhy (42) a skôr, akoby sa narušila motorika pacientov narušením pyramídovej dráhy, sa u pacientov často objavia somatosenzorické podnety (napr. mravčenie príslušnej časti tela pri použití PES).

Rečové a jazykové funkcie hodnotí počas operácie špecializovaný logopéd. Jeho úlohou pri „awake“ operáciách je peroperačná komunikácia s pacientom a zároveň komunikácia s operatérmi. Neurochirurg nevie mnohokrát ani pri dobrej anatomickej orientácii rozlíšiť elokventné štruktúry mozgu od tzv. nemých zón,

a často ani zdravé tkanivo od tkaniva nádorového, v ktorom môžu byť navyše dôležité funkcie zachované. Navyše, ako už bolo uvedené, „klasický“ model usporiadania rečových a jazykových kôrových centier a dráh neodráža ich skutočnú variabilitu a ich lokalizácia sa môže u jednotlivých pacientov značne líšiť. Operatér má však možnosť kedykoľvek peroperačne stimulovať tkanivo pomocou PES. Ak ide o funkčne dôležité rečové alebo jazykové oblasti, ich stimulácia sa prejaví ako porucha produkcie alebo porozumenia reči, ktorá býva pre jednotlivé oblasti špecifická (43). Rečové a jazykové centrá a dráhy sú takto lokalizované. Počas stimulácie tkaniva aj počas odstraňovania nádoru logopéd kontinuálne sleduje produkciu i porozumenie reči a ihneď hlási operatérovi akékoľvek zmeny. Spôsob a forma peroperačnej komunikácie počas „awake“ fázy operácie sa volia podľa toho, ktorá časť kôrových centier alebo dráh je najviac ohrozená (35). Včasne ukončená resekcia, prípadne zmena operačnej taktiky znižuje riziko pooperačného deficitu.

Pri sledovaní motorických funkcií je pacient opakovane vyzývaný na vykonávanie pohybov končatinami, prípadne tvárovými svalmi alebo jazykom. Dôležité je registrovať akúkoľvek zmenu schopnosti pohybu alebo sily končatín a včas na ňu reagovať. Taktiež je možné stimulovať tkanivo pomocou PES.

Pri testovaní zrakových funkcií sa v princípe využívajú dve metódy elektrofyziologického neuromonitoringu: vizuálne evokované potenciály a PES optických kortikálnych a subkortikálnych štruktúr pri vedomí. Ako bezpečnejšou formou operovania sa javí „awake operácia“ s využitím PES – v nedávnom literárnom prehľade Autori Santos et al. (44) uvádzajú, že využitie PES u pacientov pri vedomí viedlo v skúmaných prácach len k necelým 2 % pooperačnej hemianopie na rozdiel od pooperačného rozvoja hemianopie takmer u 14 % pacientov, pri operácii ktorých sa využívali vizuálne evokované potenciály (44). Problémom ostáva, že metódy testovania zrakových funkcií nie sú dostatočne štandardizované (44) – k rozvoju metodík testovania zrakových funkcií u pacientov pri vedomí sme prispeli i prácami z nášho pracoviska (34, 45).

Popri včasnom rozpoznaní rizika poškodenia elokventnej oblasti umožňuje

operovanie pri vedomí dosiahnutie maximálnej možnej resekcie tumoru, ktorá by bez využitia „awake“ operácie nebola bezpečne dosiahnuteľná. Pomocou tejto metódy je možná aj resekcia niektorých nádorov, ktoré boli donedávna považované za neodstrániteľné.

Napriek nesporným výhodám má i operovanie pri vedomí svoje limity. Ku koncu resekcie bývajú pacienti z kontinuálneho rozprávania a nutnosti sústredenia sa niekedy unavení, čo sťažuje rozlíšenie poruchy produkcie alebo porozumenia reči spôsobenej manipuláciou s tkanivom od jednoduchej únavy. Taktiež poruchy niektorých vyšších funkcií môžu však ostať i napriek „awake“ operáciám skryté. Testovanie kognitívnych funkcií je stále pre jeho náročnosť málo využívané, avšak mimoriadne dôležité pre zachovanie kvality života pacientov (na našom pracovisku často využívame tzv. test rozpoznania emócií tváre, napr. pri operáciách v blízkosti nedominantného fasciculus fronto-occipitalis inferior). Na niektorých pracoviskách prebiehajú pokusy o využitie špeciálnych protokolov, ktoré cyklicky testujú viaceré funkcie, napr. autori Tomasino et al. (46) prezentovali cyklické opakovanie nasledovných testov v krátkom slede za sebou: pomenovanie obrázkov, čítanie slov, opakovanie slov, čítanie pseudoslov, opakovanie pseudoslov, testovanie fonologickej diskriminácie, testovanie krátkodobej pamäti, testovanie pracovnej pamäti, testovanie lexikálneho rozhodovania, pomenovanie slovies a úlohy z Token testu pomenovania (46). Problémom takéhoto typu testovania je však (na základe vlastných skúseností) nezriedka skorá únava pacientov.

Jedným z hlavných úskalí operovania pacientov pri vedomí s využitím PES je riziko vzniku intraoperačného epileptického záchvatu. Tomuto je možné do istej miery predísť použitím elektrokortikografie. Elektrokortikografia (iný názov intrakraniálna elektroencefalografia) je formou invazívneho elektrofyziologického monitoringu, ktorá využíva snímacie elektródy („stripy“ alebo „gridy“) umiestnené priamo na povrch mozgu s cieľom snímania elektrickej aktivity mozgovej kôry. Najčastejšie sa využíva pri chirurgickej liečbe epilepsie, avšak jej ďalšou významnou úlohou je snímanie elektrickou stimuláciou vyvolaných epilep-

tiformných výbojov, tzv. „after-discharges“ (47). Intraoperačná elektrokortikografia umožňuje zachytiť prítomnosť, frekvenciu a vzorce zvýšenej kortikálnej excitability a vyhodnotiť riziko vzniku stimuláciou vyvolanej záchvatovej aktivity (organizované, vysokofrekvenčné výboje sú spojené s vyšším rizikom) (47). Intraoperačný elektrokortikogram vyhodnocuje v reálnom čase neurofyziológ prítomný na operačnej sále. Ako odpoveď na varovanie neurofyziológa môže zareagovať anesteziológ intravenóznym podaním bolusu antiepileptík, no najmä operatér schladením kortexu mozgu ľadovým Ringerovým roztokom. Fyzikálne chladenie mozgu sa používa pri výskyte „after-discharges“ aj na prerušenie už rozvinutého epileptického záchvatu.

Predpokladom úspešnej „awake“ operácie je profesionálne zvládnutá spolupráca celého multidisciplinárneho tímu – anesteziológov, neurofyziológov, logopédov/neuropsychológov, operatérov a v neposlednom rade sálových sestier a ďalšieho zdravotníckeho personálu.

Budúcnosť operácií glíomov mozgu

V súčasnosti sa anatomické vnímanie elokventných oblastí mozgu do značnej miery mení, fungovanie mozgu sa v najnovších prácach vysvetľuje na princípe komplexných štruktúrnych a funkčných neurálnych sietí (mozgový konektóm). Tzv. konektomika je tvorba a štúdium týchto konektómov, teda komplexných máp spojení v rámci centrálneho nervového systému. Od realizácie najväčšej štúdie týkajúcej sa humánnej konektomiky (Human Connectome Project) v 2010 (48) výrazne vzrástol záujem o túto oblasť nielen na poli neurovied, ale aj v neurochirurgii. Pomocou tzv. resting-state fMR – t. j. fMR v pokojovom stave bez vykonávania špecifických úloh či bez externých stimulov boli identifikované anatomické základy pre kľúčové primárne konektómové siete ako napr. tzv. „default mode network“, „central executive network“, „salience network“, „dorsal attention network“, „limbic/paralimbic network“, „visual network“, „sensorimotor network“, „ventral attention network“ a „language network“. Opis funkcie a význam jednotlivých konektómov ľudského mozgu prekračuje rozsah tohto článku,

pretože sa na väčšine pracovísk stále používa operovanie na základe princípov uvedených v predchádzajúcom texte. Na druhej strane je nevyhnutné očakávať, že znalosť dát ľudského konektómu (u konkrétnych pacientov získaných pomocou sofistikovaných algoritmov MR DTI) sa premietne aj do neurochirurgickej praxe, najmä s cieľom čo najlepšieho zachovania ťažko monitorovateľných mozgových funkcií ako emócií či kognitívnych schopností; s najväčšou pravdepodobnosťou budú pri týchto procesoch zohrávať dôležitú úlohu technológie umelej inteligencie. Konektómové mapy je možné už v súčasnosti špeciálne vytvoriť pre konkrétného pacienta a použiť ich tak pri predoperačnom plánovaní, ako aj implementovať aj do neuronavigačných zariadení (49, 50).

Autori vyhlasujú, že nemajú potenciálny konflikt záujmov.

Literatúra

- Jakola AS, Myrmet KS, Kloster R et al. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. JAMA. 2012 Nov 14;308(18):1881-8.
- Weller M, van den Bent M, Preusser M et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. Nat Rev Clin Oncol. 2021 Mar;18(3):170-186. z. Epub 2020 Dec 8. Erratum in: Nat Rev Clin Oncol. 2022 May;19(5):357-358.
- Mandonnet E, Duffau H. An attempt to conceptualize the individual onco-functional balance: Why a standardized treatment is an illusion for diffuse low-grade glioma patients. Crit Rev Oncol Hematol. 2018 Feb;122:83-91.
- Perry A. Pathology of low-grade gliomas: an update of emerging concepts. Neuro Oncol 2003;5(3):168-78.
- Afra D, Osztie E, Sipos L et al. Preoperative history and postoperative survival of supratentorial low-grade astrocytomas. Br J Neurosurg. 1999;13(3):299-305.
- Frazier JL, Johnson MW, Burger PC et al. Rapid malignant transformation of low-grade astrocytomas: report of 2 cases and review of the literature. World Neurosurg. 2010;73(1):53-62.
- Bello L, Gallucci M, Fava M et al. Intraoperative subcortical language tract mapping guides surgical removal of gliomas involving speech areas. Neurosurgery 2007;60(1):67-80.
- Duffau H, Capelle L, Denvil D et al. Usefulness of intraoperative electrical subcortical mapping during surgery for low-grade gliomas located within eloquent brain regions: functional results in a consecutive series of 103 patients. J Neurosurg. 2003; 98(4):764-78.
- Skirboll SS, Ojemann GA, Berger MS et al. Functional cortex and subcortical white matter located within gliomas. Neurosurgery 1996; 38(4):678-84.
- Schiffbauer H, Ferrari P, Rowley HA et al., Roberts TP. Functional activity within brain tumors: a magnetic source imaging study. Neurosurgery 2001;49(6):1313-20.
- Duffau H, Lopes M, Arthuis F et al. Contribution of intraoperative electrical stimulations in surgery of low grade gliomas: a comparative study between two series without (1985-96) and with (1996-2003) functional mapping in the same institution. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76(6):845-51.
- Kiss A, Toma D, Hrebendarova B et al. Hemispheric infiltrative grade II gliomas in adults: association of residual tumour volume and extent of tumour resection with malignant transformation. Bratislav Lek Listy. 2022;123(1):3-8.
- Brodmann K. Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde. Barth, Leipzig, 1909.
- Joaquim AF, Ghizoni E, Tedeschi H, Ferreira MAT Fundamentals of Neurosurgery: A Guide for Clinicians and Medical Students. (2019). Germany: Springer International Publishing.
- Duffau H. Brain connectomics applied to oncological neurosurgery: from a traditional surgical strategy focusing on glioma topography to a meta-network approach. Acta Neurochir (Wien). 2021 Apr;163(4):905-917.
- de Melo Mussi and de Oliveira, Anatomy of Eloquent Cortical Brain Regions in Quinones-Hinojosa A, Chaichana KL and Mahato D, Brain Mapping. PA: Thieme, 2019.
- Otani N, Bjeljac M, Muroi C et al. Awake surgery for glioma resection in eloquent areas--Zurich's experience and review--Neurol Med Chir (Tokyo). 2005 Oct;45(10):501-10; discussion 510-11.
- Haglund MM, Berger MS, Shamseldin M et al. Cortical localization of temporal lobe language sites in patients with gliomas. Neurosurgery. 1994 Apr;34(4):567-76; discussion 576.
- Kinoshita M, Miyashita K, Tsutsui T et al. Critical Neural Networks in Awake Surgery for Gliomas. Neurol Med Chir (Tokyo). 2016 Nov 15;56(11):674-686.
- Fernandez-Miranda JC, Engh JA, Pathak SK et al., High-definition fiber tracking guidance for intraparenchymal endoscopic port surgery. J Neurosurg 2010; 113, s. 990-999.
- Coburger J, Onken J, Rueckriegel S et al. Eloquent Lower Grade Gliomas, a Highly Vulnerable Cohort: Assessment of Patients' Functional Outcome After Surgery Based on the LoG-Glio Registry. Front Oncol. 2022 Mar 3;12:845992.
- Weng HH, Noll KR, Johnson JM et al. Accuracy of Presurgical Functional MR Imaging for Language Mapping of Brain Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. Radiology. 2018 Feb;286(2):512-523.
- Leclercq D, Duffau H, Delmaire C et al. Comparison of diffusion tensor imaging tractography of language tracts and intraoperative subcortical stimulations. Neurosurg. 2010 Mar;112(3):503-11.
- Pujol S, Wells V, Pierpaoli C et al. The DTI Challenge: Toward Standardized Evaluation of Diffusion Tensor Imaging Tractography for Neurosurgery. J Neuroimaging. 2015 Nov-Dec;25(6):875-82.
- Motomura K, Takeuchi H, Nojima I et al. Navigated repetitive transcranial magnetic stimulation as preoperative assessment in patients with brain tumors. Sci Rep. 2020 Jun 3;10(1):9044.
- Duffau H. Functional Mapping before and after Low-Grade Glioma Surgery: A New Way to Decipher Various Spatiotemporal Patterns of Individual Neuroplastic Potential in Brain Tumor Patients. Cancers (Basel). 2020 Sep 13;12(9):2611.
- Ille S, Krieg SM. Functional Mapping for Glioma Surgery, Part 1: Preoperative Mapping Tools. Neurosurg Clin N Am. 2021 Jan;32(1):65-74.
- Šteňo A, Šteňová V, Belan V, et al. „Awake“ resekcia supratentoriálnych low-grade gliómov lokalizovaných vo vnútri alebo v priamom kontakte s elokventnými oblasťami. Cesk Slov Neurol. N 2011b; 74/107(5):539-549.
- Stummer W, Stocker S, Wagner S et al. Intraoperative detection of malignant gliomas by 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin fluorescence. Neurosurgery. 1998;42(3):518-25.
- Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. Lancet Oncol. 2006;7(5):392-401.
- Nimsky C, Ganslandt O, Fahlbusch R. Implementation of fiber tract navigation. Neurosurgery. 2006 Apr;58(4 Suppl 2):ONS-292-303; discussion ONS-303-4.
- Hobza V. Diagnostické a monitorovacie metódy v neurochirurgii. In: Náhlavský at al. Neurochirurgie. Galén Karolínium: Praha, 2006. pp 43-65.
- Schneider JP, Schulz T, Schmidt F et al. Gross-total surgery of supratentorial low-grade gliomas under intraoperative MR guidance. AJNR Am J Neuroradiol. 2001 Jan;22(1):89-98.
- Šteňo A, Karlík M, Mendel P et al. Navigated three-dimensional intraoperative ultrasound-guided awake resection of low-grade glioma partially infiltrating optic radiation. Acta Neurochir (Wien). 2012 Jul;154(7):1255-62.
- Šteňo A, Holý V, Mendel P et al. Navigated 3D-ultrasound versus conventional neuronavigation during awake resections of eloquent low-grade gliomas: a comparative study at a single institution. Acta Neurochir (Wien). 2018 Feb;160(2):331-342.
- Šteňo A, Buvala J, Babková V et al. Current Limitations of Intraoperative Ultrasound in Brain Tumor Surgery. Front Oncol. 2021 Mar 22;11:659048.
- Šteňo A, Jezberová M, Holý V et al. Visualization of lenticulo-ostriate arteries during insular low-grade glioma surgeries by navigated 3D ultrasound power Doppler: technical note. J Neurosurg. 2016 Oct;125(4):1016-1023.
- Šteňo A, Buvala J, Toma D et al. Navigated 3D-ultrasound power Doppler and visualization of lenticulo-ostriate arteries during resections of insular gliomas. Brain Spine. 2022 Feb 4;2:100873.
- Salvan CV, Ulmer JL, Mueller WM et al. Presurgical and intraoperative mapping of the motor system in congenital truncation of the precentral gyrus. AJNR Am J Neuroradiol. 2006 Mar;27(3):493-7.
- Berger MS, Hadjipanyis CG. Surgery of intrinsic cerebral tumors. Neurosurgery. 2007 Jul;61(1 Suppl):279-304; discussion 304-5.
- Szelényi A, Bello L, Duffau H et al. Workgroup for Intraoperative Management in Low-Grade Glioma Surgery within the European Low-Grade Glioma Network. Intraoperative electrical stimulation in awake craniotomy: methodological aspects of current practice. Neurosurg Focus. 2010; 28(2):E7.
- Kirkman, Davies and Samandourasin: Mapping and Surgery of Insular Tumors in Quinones-Hinojosa A, Chaichana KL and Mahato D, Brain Mapping. PA: Thieme, 2019.
- Duffau H, Peggy Gagnon ST, Mandonnet E et al. Intraoperative subcortical stimulation mapping of language pathways in a consecutive series of 115 patients with Grade II glioma in the left dominant hemisphere. J Neurosurg. 2008 Sep;109(3):461-71.
- Santos C, García V, Gómez E, et al. Visual Mapping for Tumor Resection: A Proof of Concept of a New Intraoperative Task and A Systematic Review of the Literature. World Neurosurg. 2022 Aug;164:353-366.
- Šteňo A, Holý V, Fabian M et al. Direct electrical stimulation of the optic radiation in patients with covered eyes. Neurosurg Rev. 2014 Jul;37(3):527-33; discussion 533.
- Tomasino B, Ius T, Skrap M. Brain Mapping: Real-Time Neuropsychological Testing Experience during Low-Grade Tumor Resection. In: Debinski W, editor. Gliomas [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2021 Apr 30. Chapter 11.
- Simon MV. Intraoperative Neurophysiology: A Comprehensive Guide to Monitoring and Mapping [online]. J Neurol Neurophysiol 2011. Available from: <https://www.ioncworld.org/open-access/intraoperative-neurophysiologic-sensorimotor-mapping-a-review-2155-9562.S3-002.pdf/>. Accessed April 2, 2024.
- Glasser, M., Smith, S., Marcus, D. et al. The Human Connectome Project's neuroimaging approach. Nat Neurosci 19, 1175–1187 (2016).
- Dadario NB, Ivan M, Sughrue ME. Standardizing connectome-based brain tumor surgery through a network-based surgical nomenclature. J Neurooncol. 2023 Feb;161(3):657-659.
- Suero Molina E, Tait MJ, Di Ieva A. Connectomics as a prognostic tool of functional outcome in glioma surgery of the supplementary motor area: illustrative case. J Neurosurg Case Lessons. 2023 Aug 7;6(6):CASE23286.

Doc. MUDr. Andrej Šteňo, PhD., MPH
Neurochirurgická klinika LF
UK a UNB
Limbová 5, 833 05 Bratislava
andrej.steno@fmed.uniba.sk

