¹ Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

² Klinika za neurologiju, Klinički centar Srbije, Beograd

U centru epilepsije: povodom proslave 90-godišnjice neurološke klinike u Beogradu

In the center of epilepsy: on the occasion of the 90th anniversary of neurology clinic in Belgrade

Nikola Vojvodić^{1,2}

Sažetak

Najvažniji i najjednostavniji vid lečenja epilepsije jeste primena antiepileptičkih lekova, sa ciljem da se spreče recidivi epileptičkih napada bez provociranja značajnih neželjenih efekata. Nažalost, kod od oko 20-30% bolesnika antiepileptičkim lekovima se ne postiže kontrola napada, tj. epilepsija je farmakorezistentna. Kod jednog broja bolesnika sa farmakorezistentnom fokalnom epilepsijom resektivna hirurgija mozga predstavlja optimalan način lečenja. Iskustvo našeg i drugih epileptoloških centara ukazuje na to da je operacija epilepsije korišćenjem adekvatnih metoda preoperativne pripreme i savremenih hirurških tehnika, efikasna i sigurna metoda lečenja farmakorezistentne epilepsije, naročito epilepsije temporalnog režnja.

Hirurško lečenje farmakorezistente fokalne epilepsije dovodi do pune kontrole napada kod oko 2/3 operisanih bolesnika. Kako bi uspeh operativnog lečenja bio potpun neophodno je resektivnom hirurškom tehnikom ukloniti (ili diskonektovati) ono područje (ili deo mozga) koje je odgovorno za inicijaciju epileptičkih napada. Taj deo mozga (moždane kore) se naziva epileptogena zona i potrebno ga je ukloniti uz maksimalnu poštedu onih delova mozga koji su odgovorni za neku važnu funkciju („elokventni“ korteks). Različiti modaliteti dijagnostičkih ispitivanja koji se danas primenjuju u sklopu prehirurške evaluacije (video-EEG telemetrija, nuklearna magnetna rezonanca, neuropsihološko testiranje, funkcionalna neuroradiologija), omogućavaju preciznu lokalizaciju epileptogene zone kod većine bolesnika.

Cljučne reči: lečenje epilepsije, prehirurška evaluacija, hirurgija epilepsije

Summary

The most important and simplest form of epilepsy treatment is the application of antiepileptic drugs. Its goal is to prevent the recurrence of epileptic attacks without provoking significant side effects. Unfortunately, in about 20-30% of patients antiepileptic drugs does not achieve seizure control. In a number of patients with pharmacoresistant focal epilepsy resective brain surgery is the optimal treatment method. Our experience as well as of the other epilepsy centers indicates that appropriate methods of preoperative evaluation and advanced techniques in epilepsy surgery are effective and safe methods of treatment resistant epilepsy, particularly temporal lobe epilepsy.

Surgical treatment of pharmacoresistant focal epilepsy leads to full control of seizures in about 2/3 of the operated patients. In order to achieve the complete surgical success, it is necessary to remove or disconnect that area or part of the brain, which is responsible for the initiation of epileptic seizures. That part of the brain (i.e. cerebral cortex) is called the epileptogenic zone and should be removed with the maximum refrain from those parts of the brain responsible for an important function (i.e. "eloquent" cortex). Different modalities of diagnostic tests that are now used as part of presurgical evaluation (video-EEG telemetry, magnetic resonance imaging, neuropsychological testing, functional neuroradiology), allow the precise localization of the epileptogenic zone in majority of patients.

Key words: epilepsy treatment, presurgical evaluation, epilepsy surgery

Uvod

Epilepsija predstavlja jedno od najčećih neuroloških oboljenja. Prevalencija aktivne epilepsije (ućestalost aktivnih slućajeva unutar jedne populacije u jednom trenutku) iznosi 5–10 na 1000 osoba (0,5–1%), dok je 3–5% opće populacije imalo jedan ili više epileptićkih napada tokom života [1]. Približno 50% svih pacijenata sa epilepsijom ima napade sa fokalnim (parcijalnim) poćetkom, što znaći da prvi klinićki i EEG znaci ukazuju na inicijalnu zahvaćenost ogranićenog dela jedne moćdane hemisfere. Svest tokom fokalnog napada moće biti oćuvana (prosti parcijalni napadi) ili narućena (kompleksni parcijalni napadi), a moguća je i progresija do generalizovanog motornog napada [2]. Jedna opservaciona epidemioloćka studija je pokazala da 62% bolesnika starijih od 16 god.

ima lokalizaciono zavisnu epilepsiju sa fokalnim epileptićkim napadima. Meću njima, najćećši epileptićni sindrom predstavlja epilepsija temporalnog reńnja (*temporalna epilepsija*, **TE**), koja se dijagnostikuje kod 2/3 (66%) svih bolesnika sa lokalizaciono zavisnom epilepsijom [3]. Drugim rećima, 60–70% svih fokalnih epileptićkih napada vodi poreklo iz temporalnog reńnja.

Veliki, kako medicinski tako i socijalno-ekonomski problem koji nosi TE, nije posledica samo toga da 2/3 odraslih bolesnika sa fokalnom epilepsijom ima upravo ovaj lobarni epileptićni sindrom, već i ćinjenice da je kod svega 20% ovih bolesnika postignuta zadovoljavajuća kontrola napada primenom antiepileptićkih lekova [3]. Zdravstvena onesposo-

bljenost, pogotovu meću mlaćom odraslom populacijom, kao i ekonomsko opterećenje zdravstvenih fondova koje nameće TE, danas se moće izjednaćiti sa karcinomom dojke meću ženama, odnosno karcinomom pluća meću mućkarcima [4]. S druge strane, nove neuroradioloćke tehnike u identifikovanju moćdanih lezija, kao i razvoj operativnih tehnika, omogućili su da TE danas predstavlja najćećće hirurćki lećenu epilepsiju. S obzirom na veliku efikasnost, realne dugoroćne ućtede na raćun pune kontrole epilepsije i dostupnost tehnologije i edukovanih kadrova, Svetska zdravstvena organizacija je uvrstila operaciju epilepsije u esencijalne metode lećenja koje preporućuje kako u razvijenim, tako i u nerazvijenim zemljama [5].

Konceptualni pristup fokalnoj farmakorezistentnoj epilepsiji

Hirurćkim lećenjem farmakorezistentne epilepsije postiće se puna kontrola napada kod oko 60–80% operisanih bolesnika, uz znaćajno poboljšanje kvaliteta ųi vota i smanjenje rizika od iznenadne smrti u poređenju sa neoperisanim bolesnicima [6]. Kako bi uspeh operativnog lećenja bio potpun, neophodno je resektivnom hirurćkom tehnikom ukloniti (ili diskonektovati) ono poćdruće (ili deo mozga) koje je odgovorno za inicijaciju epileptićkih napada. Taj deo mozga (moćdane kore) se naziva *epileptogena zona* i potrebno ga je ukoniti uz maksimalnu poćtedu onih delova mozga koji su odgovorni za neku vaćnu funkciju („elokventni“ korteks) [7]. Naćalost, danas ne

postoji dijagnostićki metod kojim je moguće direktno izmeriti velićinu ćitave epileptogene zone (EZ). Razlog za to leći u ćinenici da nije moguće unapred iskljućiti postojanje potencijalne (sekundarne) epileptogene zone koja bi postala aktivna i klinićki manifestna tek postoperativno, tj. posle uklanjanja primarne epileptogene zone. Na taj naćin, kada preoperativno govorimo o EZ, mi zapravo govorimo o *teorijskom konceptu* i tek ukoliko bolesnik posle operacije nema više epileptićke napade zakljućujemo da je resekcijom uklonjena i epileptogena zona [8].

Koncept epileptogene zone na kome se bazira moderna hirurgija epilepsi-

je rezultat je multidisciplinarnog pristupa razlićitih neuronauka. Do toga se doćlo mukotrpnim istraćivanjima u cilju razumevanja etiologije epilepsije i lokalizovanja moćdanih funkcija. Tako je celokupa istorija hirurćkog lećenja epilepsije proćla kroz razvoj tri osnovna konceptualna pristupa bolesniku sa farmakorezistentnom fokalnom epilepsijom koja su se manje više preplitala tokom poslednjih nekoliko decenija: **i**) lokalizacija moćdane (dis)funkcije na osnovu semiologije napada; **ii**) upotreba elektroencefalografije u cilju selekcije dobrih kandidata za hirurćko lećenje; **iii**) primena adekvatnih tehnika NMR snimanja i protokola radi otkrivanja epileptogene lezije [9].

Lokalizacioni znaćaj moćdane (dis)funkcije

Malo je poznato da je francuski lekar Louis F. Bravais joć 1827. god. u svojoj doktorskoj tezi opisao seriju bolesnika sa unilateralnim epileptićnim fenomenima, ukljućujući i postiktalnu hemiparezu, oznaćivši

ih terminom „hemiplegićna epilepsija“ [10]. Ćetiri godine kasnije u Londonu je Richard Bright opisao dva pacijenta sa unilateralnim konvulzivnim napadima. Bright istiće da je epileptićki napad „praćen privrem-

nom paralizom“, bez navoćenja koji deo tela je oduzet [11]. Tek je Robert Bently Todd 1849. god. u svojim *Lumleian* lekcijama istakao jasnu vezu jednostrane moćdane patologije sa kontralateralnim konvulzijama. Todd

takođe opisuje i privremenu paralizu posle epileptičkog napada, i to onog dela tela koji je bio zahvaćen konvulzijama (*Todd-ova paraliza*) [12].

U to vreme, britanski filozof Herbert Spencer snažno je podržavao stav da su funkcije u ljudskom mozgu strogo lokalizovane: „Lokalizacija funkcije je zakon svih organizacija: razdvajanje dužnosti je univerzalno pravilo koje ide uz odvojenost strukture i bilo bi divno kada bi izuzetak postojao u moždanim hemisferama” [13]. Spencer-ov rad imao je veliki uticaj na H.J. Jacksona, opšteprihvaćenog oca moderne epileptologije. Jackson je pažljivo uočavao kliničke manifestacije napada i korelisao ih sa anatomskim lokalizacijama specifičnih lezija u mozgu, identifikovanih postmortem [14]. Istovremeno, tesno je sarađivao sa Davidom Ferrier-om koji je izvodio istraživanja sa električnom stimulacijom moždane kore kod nekoliko životinjskih vrsta [15].

Bazirajući svoj pristup na Jackson-ovim kliničkim opservacijama, škotski neurohirurg William Macewen je 1879 god. izveo prvu resekciju „nevidljive” moždane lezije u cilju lečenja fokalnih motornih napada. Pacijent je bio izlečen posle uklanjanja frontalnog meningeoma [16]. Nekoliko godina kasnije (1884) slučaj Henderson je imao veliki uticaj na dalji razvoj hirurškog lečenja epilepsije. Radilo se o 25-godišnjem farmeru iz Škotske sa trogodišnjim trajanjem epileptičkih napada u vidu klonizama leve polovine lica, jezika i leve šake. Poslednjih šest meseci imao je skoro svakodnevne napade sa sekundarnom generalizacijom i izraženu slabost čitave leve polovine tela, zbog čega je bio prinuđen da napusti posao. Primljen je u Regent Park bolnicu u Londonu 03.11.1884. godine. Na osnovu kliničke slike dr Alexander H. Bennett zaključio je da se uzrok epilepsije nalazi u srednjoj trećini desne Rolandičke fisure. Na

osnovu toga, dr Rickman Godlee je 25.11.1884. godine operisao pacijenta, izvadivši mu gliom iz navedene regije. Postoperativno, pacijent je bio bez napada i sa minimalnom hemiparezom, ali je nažalost umro mesec dana kasnije od komplikacija infekcije rane [17]. Dve godine kasnije, Victor Horsley operisao je tri bolensika sa epilepsijom i to se smatra začetkom moderne ere epileptohirurgije [18]. Horsley je u to vreme tesno sarađivao sa Jackson-om i Ferrier-om koji su bili prisutni u operacionoj sali prilikom ovih operacija. Na taj način ove operacije predstavljaju prvi multidisciplinarni pristup u hirurškom lečenju epilepsije u vidu tima sastavljenog od neurohirurga, neurologa i neurofiziologa koji postoji sve do današnjih dana.

Primena EEG-a u cilju detekcije hirurških kanidata

Richard Caton, fiziolog iz Liverpula, prvi je registrovao električnu aktivnost mozga kod životinja [19], ali je Hans Berger prvi registrovao EEG kod ljudi. On je 1929. objavio rezultate svog petogodišnjeg istraživanja koje je imalo relativno mali odjek pošto je radio sam i u relativno izolovanom okruženju [20].

Ekspanziji elektroencefalografije doprineli su svojim pionirskim radom Frederick i Erna Gibbs, zajedno sa William Lennox-om. Oni su 1938. god. opisali tri različita iktalna epilepiformna obrasca pomoću koji su razlikovali sledeće iktalne manifestacije: grand mal, petit mal i psihomotorni napad [21]. Polazeći od Gibbs-ovog opisa prednjeg temporalnog fokusa kod bolesnika sa takozvanim psihomotornim napadima [22], Pervical Bailey, neurohirurg iz Čikaga, vršio je hirurške resekcije temporalnog režnja sa dobrim terapijskim ishodom. Gibbs i Bailey su rezultate svojih ispitivanja na 25 bolesnika publikovali

1951. god. i to se danas smatra zvanično prvom serijom hirurški lečenih bolesnika sa TE, isključivo na temeljima skalp EEG nalaza [23]. Otprilike u isto vreme u Neurološkom institutu u Montrealu, Herbert Jasper je primenom intraoperativne elektrokortikografije (ECoG), zaključio da iktalne manifestacije psihomotornih napada vode poreklo iz temporalnog režnja. On je svoja prva zapažanja na ovu temu napisao u jednom poglavlju knjige Wildera Penfielda i Ericksona još 1941. god. [24].

Tokom 50-ih godina u Parizu su Jean Talairach i Jean Bancaud razvili tehniku implantacije dubokih elektroda u mozak obolelih od epilepsije temporalnog režnja, upotrebom stereotaksičnog atlasa (takozvani *stereo EEG*) [25]. Pošto je francuski zakon u to vreme dozvoljavao da se bolesnici snimaju svega nekoliko sati, Talairach i Bancaud su lokalizaciju fokusa bazirali na interiktalnom EEG nalazu i rezultatima električne sti-

mulacije [26]. Konačno, tokom 70-ih godina prošlog veka, Paul Crandall je u Los Angelesu prvi registrovao spontane epileptičke napade sa dubokim elektrodama, primenom dugotrajnog telemetrijskog video-EEG snimanja. Plasirajući duboke elektrode u hipokampus, Crandall je pokazao da zaista najveći broj napada kod bolesnika sa TE počinje u mezijalnim strukturama temporalnog režnja [27]. Istovremeno, ovo je prva primena moderne tehnologije kakva je video-EEG telemetrija u cilju lokalizacije fokusa kod bolesnika sa farmakorezistentnom epilepsijom temporalnog režnja [28].

Danas je primena video-EEG telemetrije kod mnogih bolesnika sa farmakorezistentnom epilepsijom od prvorazrednog značaja za postavljanje tačne dijagnoze epileptičnog sindroma. Prednost video-EEG monitoringa u odnosu na standardno EEG snimanje ogleda se u sledećem: i) veća vremenska rezolucija

(kontinuirano snimanje daje veću verovatnoću da će se registrovati paroksizmalne abnormalnosti); **ii**) kombinovano snimanje u budnosti i spavanju; **iii**) ukidanje AE lekova i veća mogućnost pojave napada (registrovanje elektrokliničkih karakteristika napada, veća učestalost interiktalnih EEG nalaza); **iv**) korišćenje dodatnih elektroda i invazivnih EEG tehnika (veća prostorna rezolucija) [29]. Primena video-EEG telemetrije sem lokalizacije fokusa (važno za dijagnozu epileptičnog sindroma i prehiruršku evaluaciju) omogućava i registrovanje epileptičkih napada koji ranije nisu bili prepoznati. Na prvom mestu, radi se o supkliničkim napadima koji se karakterišu suptilnim ili neuobičajenim biheavioralnim manifestacijama, kao i napadima koji se manifestuju negativnim simptomima (afazija, motorno usporenje, nepomično zurenje).

Danas je primena video-EEG telemetrije kod mnogih bolesnika sa farmakorezistentnom epilepsijom od prvorazrednog značaja za postavljanje tačne dijagnoze epileptičnog sindroma. Prednost video-EEG monitoringa u odnosu na standardno EEG snimanje ogleda se u sledećem: **i**) veća vremenska rezolucija (kontinuirano snimanje daje veću verovatnoću da će se registrovati paroksizmalne abnormalnosti); **ii**) kombinovano snimanje u budnosti i spavanju; **iii**) ukidanje AE lekova i veća mogućnost pojave napada (registrovanje elektrokliničkih karakteristika napada, veća učestalost interiktalnih EEG nalaza); **iv**) korišćenje dodatnih elektroda i invazivnih EEG tehnika (veća prostorna rezolucija) [29]. Primena video-EEG telemetrije sem lokalizacije fokusa (važno za dijagnozu epileptičnog sindroma i prehiruršku evaluaciju) omogućava

i registrovanje epileptičkih napada koji ranije nisu bili prepoznati. Na prvom mestu, radi se o supkliničkim napadima koji se karakterišu suptilnim ili neuobičajenim biheavioralnim manifestacijama, kao i napadima koji se manifestuju negativnim simptomima (afazija, motorno usporenje, nepomično zurenje). Ovo je značajno radi procene učestalosti javljanja epileptičkih napada, korigovanja AE terapije (izbor leka, pojedinačna i dnevna doza, režim uzimanja), procene efekta medikamentnog lečenja i identifikovanja mogućih precipitirajućih faktora [29, 30].

U potrazi za lezijom

Savremeni koncept epileptogene lezije vodi poreklo iz prvog istorijskog opisa skleroze Amonovog roga, koji su 1825. god. u Parizu dali C. Bouchet i Jean-Baptiste Cazauvieilh. U prikazu postmortem nalaza kod bolesnika sa napadima u vidu „mentalne izmenjenosti“, oni su istakli otvrdnuće mezijalnih struktura mozga i gubitak nervnih ćelija unutar hipokampusa [31]. Polazeći od ovih nalaza, Wilhelm Sommer je 1880. god. dao sopstvena zapažanja o gubitku neurona u delu hipokampusa danas poznatom kao CA1 sektor [32]. Dalji detaljan opis hipokampalne patologije dao je E. Bratz 1899. god. ističući da se radi o posledici, a ne uzroku epileptičkih napada [33]. Interesantno, Gowers, koji je u to vreme imao veliki uticaj na neurološku zajednicu u Engleskoj, zastupao je stav da hipokampus nema nikakve veze sa epileptičkim napadima [34]. Zato je većina neurologa i neurohirurga smatrala da su patološke promene u mezijalnim temporalnim strukturama pre po-

sledica nego uzrok epilepsije. Tako je bilo sve do sredine 50-ih godina XX veka i pojave uticajnog rada Cavanagh-a i Meyer-a [35]. Naime, u to vreme je u Londonu Murray Falconer razvio tehniku *en bloc* temporalne lobektomije, što je omogućilo detaljna patohistološka istraživanja [36]. Cavanagh i Meyer su tada, na uzorku dobijenom operacijom 40 bolesnika, pokazali da su hipokampalna skleroza (48%) i indolentni glioneuronalni tumori (32%) najčešći uzroci epilepsije temporalnog režnja [37]. Nešto kasnije, analizom istog materijala ubrzo je uočeno i prisustvo fokalne kortikalne displazije [38].

Primena kompjuterizovane tomografije (CT) kod bolesnika sa fokalnom epilepsijom značajno je unapredila selekciju potencijalnih kandidata za hirurško lečenje [39]. Danas je uz pomoć savremene tehnike NMR pregleda moguće odrediti strukturne promene u mozgu kod većine bolesnika sa fokalnim epi-

lepsijama [40]. Senzitivnosti NMR pregleda u otkrivanju epileptogene lezije doprinosi i tzv. ciljani, odnosno unapred prilagođeni protokol snimanja za svakog bolesnika u zavisnosti od elektrokliničkog sindroma epilepsije [41]. Nažalost, nije retka situacija da mnogi bolesnici sa epilepsijom imaju urađen jedan ili više NMR pregleda mozga po rutinskim protokolima koji mogu da prikažu lezije koje najčešće predstavljaju urgentna stanja npr. glioblastome ili velike arterio-venske malformacije, dok suptilne promene, kao što je npr. hipokampalna skleroza ili kortikalne displazije, ostanu neotkrivene. U jednoj studiji preseka, kod bolesnika sa fokalnom epilepsijom kojima je urađen standardni NMR pregled mozga, abnormalnost mozga je otkrivena u 49% slučajeva, dok je kod bolesnika kojima je rađen NMR pregled po protoklu za epilepsiju, epileptogena lezija otkrivena u 72% slučajeva [42]. U slično dizajniranoj studiji, u kojoj su NMR nalaze interpretirali radiolozi

edukovani za oblast epileptologije, epileptogena lezija je otkrivena u čak 91% ispitanika [43]. Drugim rečima, senzitivnost NMR pregleda u detekciji strukturnih abnormalnosti zavisi od više faktora: **i)** prirode same lezije; **ii)** tehnike NMR pregleda i **iii)** iskustva lekara koji interpretira snimak. Za uspešnu detekciju epileptogenih lezija u temporalnom režnju, posebno mezijalnim strukturama, tehnika NMR pregleda podrazumeva na prvom mestu orijentaciju snimaka koji su paralelni ili ortogonalni na longi-

tudinalnu osu hipokampusa (**Slika 1**) [43, 44]. Tako obavljen pregled „u temporalnoj angulaciji” omogućava detaljnu eksploraciju svih anatomskih struktura temporalnog režnja od potencijalnog značaja.

Uzroci fokalne epilepsije detektovani NMR pregledom mozga, mogu da se klasifikuju u jednu od sledećih kategorija: **i)** hipokampalna skleroza; **ii)** dualna patologija (HS+); **iii)** malformacije kortikalnog razvoja (fokalna kortikalna displazija, polimikrogirija,

nodularna heterotopija); **iv)** primarni tumori nervnog sistema (disembrioplastični neuroepitelijalni tumor-DNET, gangliogliom, pilocistični astrocitom); **v)** vaskularne malformacije (kavernozni hemangiomi-kavernomi); i **vi)** stečene lezije (traume, ishemije, inflamacije, infekcije) (**Slika 1**) [45].

Slika 1. Primena NMR protokola sa „temporalnom angulacijom” koji podrazumeva ortogonalnu orijentaciju snimka (Orto) u odnosu na longitudinalnu osu hipokampusa (Hip) omogućava detekciju različitih epileptogenih lezija u temporalnom režnju: a) hipokampalna skleroza; b) kortikalna displazija; c) kavernom i d) disembrioplastični neuroepitelijalni tumor (DNET)

Multidisciplinarni pristup

Različiti modaliteti dijagnostičkih ispitivanja koji se primenjuju u sklopu prehirurške evaluacije, omogućavaju definisanje različitih kortikalnih regiona (zona) koje su manje-više precizan pokazatelj lokalizacije i veličine epileptogene zone (**Tabela 1**). Na taj način, naša *spособnost da definišemo epileptogenu zonu jeste esencijalna funkcija senzitivnosti i specifičnosti raspoloživih dijagnostičkih metoda*. Kada su rezultati svih ovih pregleda međusobno podudarni („konkordantni“), definisanje epileptogene zone je lako. Nažalost, to je retka situacija i u kliničkoj praksi najčešće imamo izvesnu diskrepancu u međusobnom podudaranju napred navedenih kortikalnih zona. U takvoj situaciji, potrebno je pronaći logično objašnjenje za te diskrepance. Ukoliko to nije moguće, definisanje epileptogene zone je problematično, pa je hirurško lečenje potrebno odložiti dok se ne sprovedu dodatni dijagnostički testovi, na prvom mestu funkcionalna neuroradiološka ispitivanja i ukoliko to nije dovoljno onda i invazivni EEG [46].

Preoperativno ispitivanje bolesnika sa farmakorezistentnom fokalnom epilepsijom treba da pruži odgovor na dva pitanja: **i) gde se nalazi epileptogena zona** i **ii) da li epileptogena zona može da se ukloni bez dodatnog gubitka neke važne funkcije**. Ukoliko

pre intervencije može sa velikom verovatnoćom da se utvrdi lokalizacija epileptogene zone i proceni da nje-no odstranjenje ne dovodi do novih značajnih smetnji, indikovano je hirurški postupak u cilju uklanjanja epileptogene zone u celini [47]. Zbog svega navedenog, kada se kod bolesnika sa fokalnom farmakorezistentnom epilepsijom hirurško lečenje razmatra kao mogućnost, slučaj treba da se prikaže na *multidisciplinarnom sastanku* koji podrazumeva učešće neurologa (epileptolog, neurofiziolog), neurohirurga, neuroradiologa, psihijatra, neuropsihologa i socijalnog radnika (*Epileptološki konzilijum*). Glavni razlozi jedne tako sveobuhvatne evaluacije jesu: **i)** potvrda da bolesnik ima farmakorezistentnu fokalnu epilepsiju i dijagnoza lobarnog sindroma; **ii)** definisanje postoperativnih ciljeva i procena uspešnosti ishoda planirane hirurške procedure; **iii)** definisanje mogućih postoperativnih dostignuća u popravljanju kvaliteta života; **iv)** procena rizika od mogućih komplikacija planirane hirurške procedure; **v)** provera postojanja medicinskih kontraindikacija za hirurško lečenje i **vi)** informisanje bolesnika o mogućnostima povoljnog ishoda i svim potencijalnim rizicima hirurškog zahvata [48]. Konzilijum treba da se održava u regularnim vremenskim intervalima (najbolje jednom nedeljno), po

mogućnosti na standardizovan način, tako da u jednoj sesiji može da se razmotri nekoliko potencijalnih kandidata. Za svakog bolesnika se prezentuje kratka anamneza, rezultati video-EEG monitoringa, NMR i funkcionalni neuroradiološki nalazi, kao i rezultati neuropsihološke i psihijatrijske procene. Ukoliko su nalazi podudarni, sa neurohirurgom se analiziraju različiti modaliteti neurohirurškog pristupa uz definisanje najoptimalnije operative strategije. Ovako koncipiran sastanak, između ostalog predstavlja izvanrednu edukativnu aktivnost za studente, specijalizante i lekare na usavršavanju iz epileptologije. S druge strane, multidisciplinarni pristup diskusiji, naročito kada su u pitanju teški slučajevi, predstavlja neiscrpni izvor ideja za buduća klinička i bazična istraživanja [49].

Na kraju, odluka o hirurškom lečenju zavisi od procene konzilijuma za svakog pojedinačnog bolesnika, zasniva se na adekvatnoj proceni odnosa koristi i rizika jedne takve intervencije i, konačno, mora biti rezultat uverenja samog bolesnika. Uloga lekara je da bolesnicima pruži adekvatne informacije i da ih posavetuje, a ukoliko je bolesnik neodlučan ili nevoljan, ne treba insistirati na hirurškom lečenju [50].

Tabela 1. Opis različitih patoloških kortikalnih zona i prehirurških dijagnostičkih metoda za njihovo lokalizovanje

Naziv	Opis	Dijagnostička metoda
Iritativna zona	Region korteksa koji generiše interiktalna epileptiformna pražnjenja	Interiktalni EEG
Simptomatogena zona	Region korteksa odgovoran za pojavu inicijalnih manifestacija napada	Video (i audio) snimak napada
Zona iktalnog početka	Region korteksa iznad koga se registruje početak napada	Iktalni EEG, iktalni SPECT
Epileptogena lezija	Strukturna lezija mozga koja je uzrok epilepsije	NMR mozga po preoperativnom protokolu
Zona funkcionalnog deficita	Region korteksa koji je u interiktalnom periodu funkcionalno izmenjen	Neurološki pregled, neuropsihološko testiranje, interiktalni SPECT i PET

Centar za epilepsije i savremena epileptohirurgija

Rezultati velikih epileptoloških centara ukazuje na to da je operacija epilepsije korišćenjem adekvatnih metoda preoperativne pripreme i savremenih hirurških tehnika efikasna i sigurna metoda u dugotrajnoj kontroli farmakorezistentne epilepsije, naročito TE [51]. Kratkoročno (tokom dve godine posle operacije) oko 70% bolesnika sa resekcijom u temporalnom režnju ulazi u potpunu remisiju. Posle deset godina oko 40–55% ovih bolesnika zaostaje u punoj kliničkoj remisiji. Bolesnici sa TE koji su dve godine posle operacije bili bez napada imali su šansu od 75% da budu bez napada i posle deset godina (tj. 3/4 bolesnika bez napada posle dve godine biće bez napada i posle deset godina) [52].

Hirurške intervencije kod bolesnika sa fokalnom farmakorezistentnom epilepsijom, vršene su još tokom 70-ih i 80-ih godina na Klinici za neurohirurgiju u Beogradu. Tako Ribarić i saradnici saopštavaju seriju od 340 operisanih bolesnika, od kojih je 34 (10%) bilo mlađe od 15 godina [53]. Tokom 5–13 godina praćenja operisanih bolesnika sa temporalnim napadima, 79% je bilo u kliničkoj remisiji [54].

Era savremene resektivne hirurgije epilepsije počinje sa otvaranjem prve jedinice za video-EEG telemetriju na Klinici za neurologiju, u junu 2008.

Tabela 2. Hirurške procedure sprovedene kod nas radi lečenja fokalne farmakorezistentne epilepsije (n=62)

Lokalizacija epileptogene zone
<ul style="list-style-type: none"> Temporalna epilepsija (57) Frontalna epilepsija (4) Parijetalna epilepsija (1)
Hirurške procedure
<ul style="list-style-type: none"> Prednja 2/3 temporalna lobektomija sa amigdalohipokampektomijom (53) Lezijektomija temporalno (4) Lezijektomija ekstrastemporalno sa navigacijom (4) Lezijektomija ekstrastemporalno sa navigacijom i intraoperativnom elektrokortikografijom (ECoG) (1)

god. Od juna 2010. godine ona je ojačana sa još dva kreveta za video-EEG telemetriju i jednim krevetom za polisomnografiju. U periodu jun 2008–decembar 2013. god. u Centru za epilepsije je obavljeno je ukupno 604 telemetrije kod 560 bolesnika. Indikacije za snimanje bile su sledeće: **i)** prehirurška evaluacija (65%); **ii)** sindromska dijagnoza epilepsije (20%); **iii)** diferencijalna dijagnoza prema ne-epileptičnim napadima (10%) i **iv)** procena terapijskog efekta antiepileptičkih lekova (5%). Od ukupnog broja ispitivanih bolesnika, kod 34 bolesnika (6%) registrovani su psihogeni ne-epileptički napadi, kod 123 bolesnika (22%) nije registrovan nijedan napad, a kod 17 bolesnika (3%) nije bilo dovoljno podataka za postavljanje diferencijalne (kvalitativne) ili sindromske dijagnoze epilepsije. Kod preostalih 386 bolesnika (69%) postavljena je sindromska dijagnoza epilepsije.

Resekcija epileptogene zone na Klinici za neurohirurgiju, obavljena je kod ukupno 62 bolesnika. Najčešće primenjena operativna tehnika bila je prednja 2/3 temporalna lobektomija sa amigdalohipokampektomijom (standardna *en bloc* resekcija) sa uklanjanjem svih struktura temporalnog režnja, 4,5cm od pola na dominantnoj strani i 5,5cm od pola na nedominantnoj strani (**Tabela 2**) [55, 56].

Iskustvo našeg Centra za epilepsije u Beogradu, na osnovu prvih 35 operisanih bolesnika sa farmakorezistentnom TE, pokazuje da je u prvih 3–65 meseci praćenja (medijana 11 meseci), čak 33 bolesnika (94%) bilo u punoj kliničkoj remisiji, a kada se izdvojila podgrupa od 17 bolesnika kod kojih je postoperativno praćenje bilo minimum 1,5 god., učestalost pune remisije je i dalje bila visoka, čak 82% (**Slika 2**) [57, 58].

Slika 2. Ishod operativnog lečenja kod bolesnika (n=17) sa farmakorezistentnom TE (standardna temporalna resekcija) posle 18 meseci praćenja na Klinici za neurologiju u Beogradu: Klasa I=puna remisija; Klasa II, III=značajno poboljšanje; Klasa IV, V=bez uspeha

Kod 9 bolesnika kod kojih resektivna hirurgija nije bila indikovana, primenjena je metoda palijativnog hirurškog lečenja u vidu implantaci-

je stimulatora n. vagusa (VNS). Posle implantacije VNS kod 2 bolesnika (22%) napadi su se potpuno povukli tokom perioda praćenja od 13 mese-

ci. Kod 3 bolesnika (33%) učestalost i težina napada su se smanjili za >50%, a kod 2 (22%) za <50%. Kod 2 bolesnika (22%) stanje nije poboljšano [59].

Umesto zaključka

Svatom novom centru koji uspostavlja program hirurškog lečenja epilepsije, neophodni su dobri početni rezultati. Upravo zbog toga, selekcija dobrih kandidata ključni je činilac uspešnog razvoja epileptohirurgije naročito u sredinama sa ograničenim budžetom [60]. U tu svrhu, idealan kandidat je svaki onaj bolesnik sa fokalnom farmakorezistentnom epilepsijom čiji podudarni klinički, elektrofiziološki i neuroradiološki nalazi sugerišu hirurški lako dostupnu epileptogenu zonu koja se nalazi van elokventnog korteksa [61].

S druge strane, i kod samih bolesnika postoji izvesna rezervisanost prema hirurškom lečenju epilepsije. Prema našem iskustvu oko 1/4 bolesnika koji su odlični kandidati za resektivnu hirurgiju ne prihvata ovaj vid lečenja. Glavni razlozi za to su neopravdan strah od hirurgije (morbidity i mortalitet su daleko manji u poređenju sa slabo kontrolisanom epilepsijom i čestim napadima), nedostatak informacija o efikasnosti hirurškog u poređenju sa drugim vidovima lečenja (mala zastupljenost u sredstvima javnog informisanja, nedostatak brošura, promotivnih filmova, itd.) i nedovoljno jasna percepcija živo-

ta i rada posle hirurškog lečenja (kako organizovati život bez napada, posle godina i godina teške hendikepiranosti). Samo permenentnim radom na edukaciji bolesnika, nadležnih lekara, sredstava informisanja i zdravstvenih fondova, moguće je prevazići ove probleme [62].

Napomena

Rad je usmeno izložen na mini simpozijumu Šta je obeležilo neurologiju u protekloj deceniji, na 42. simpozijumu Stremljenja i novine u medicini, Medicinski fakultet u Beogradu, 11.12.2013. godine.

Literatura

- Hauser WA, Hersdorffer DH. Epilepsy: frequency, causes, and consequences. New York: Demos Press, 1990.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for a revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489–501.
- Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, Cavalcanti D, Baulac M. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998; 51: 1256–1262.
- Murray CJL, Lopez AD, eds. Global comparative assessment in the health sector; disease burden, expenditures, and intervention packages. Geneva: World Health Organisation, 1994.
- World Health Organization. Neurological disorders public health challenges. Chapter 3. Neurological disorders, a public health approach. 3.2. Epilepsy. World health organization 2006: 56–69.
- Polkey CE. Clinical outcome of epilepsy surgery. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 173–178.
- Rosenow F, Luders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001; 124: 1683–1700.
- Luders HO, Awad I. Conceptual considerations. In: Luders HO (ed). *Epilepsy surgery*. New York, Raven Press 1992: 51–62.
- Engel J Jr. The Emergence of Neurosurgical Approaches to the Treatment of Epilepsy. In: Waxman S (ed). *From Neuroscience to Neurology*. Elsevier Academic Press, 2005: 81–105.
- Bravais LF. Recherches sur les symptômes et le traitement de l'épilepsie hémiplegique, Paris, 1827; Thèse de Paris No. 118.
- Bright R. (1831) Reports of medical cases selected with a view of illustrating the symptoms and cure of disease by a reference to morbid anatomy, Vol.II. Longman, Rees, Orme, Brown, Green, & Highley, London, 1831.
- Todd RB. On the pathology and treatment of convulsive diseases. *London Medical Gazette* 1849; 8: 661–671.
- Spencer H. The principles of psychology, London: Langman, Brown, Green, and Langman, 1855.
- Jackson JH. Convulsive spasms of the right hand and arm preceding epileptic seizures. *Med Times Gazette* 1863; 1: 110–111.
- Ferrier D. On the localisation of the functions of the brain. *Br Med J* 1874; 2: 766–767.
- Macewen W. Tumor of the dura mater removed during life in a person affected with epilepsy. *Glasgow Med J* 1879; 12: 210.
- Bennett AH, Godlee RJ. Excision of a tumour from the brain. *Lancet* 1884; 1: 1090–1091.
- Horsley V. Abstract of the Brown Lectures. *Epilepsy. Lancet* 1886; 128: 1211–1213.
- Caton R. The electric currents of the brain. *Br Med J* 1875; 2: 278.
- Berger H. Über das Electrenkephalogramm des Menschen. *Arch Psychiatr Nervkrankh* 1929; 87: 527–570.
- Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG. Cerebral dysrhythmias of epilepsy. *Arch Neurol Psychiatry* 1938; 39: 298–314.
- Gibbs EL, Gibbs FA, Fuster B. Psychomotor epilepsy. *Arch Neurol Psychiatry* 1948; 60(4): 331–339.
- Bailey P, Gibbs FA. The surgical treatment of psychomotor epilepsy. *J Am Med Assoc* 1951; 145(6): 365–370.
- Penfield W, Erickson TC. Epilepsy and cerebral localization. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1941.
- Talairach J, David M, Tournoux P. L'exploration chirurgicale stéréotaxique du lobe temporel dans l'épilepsie temporelle. Paris: Masson et Cie, 1958.
- Bancaud J, Angélergues R, Bernouilli C, et al. Functional stereotaxic exploration (SEEG) of epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1970; 28: 85–86.
- Crandall PH, Walter RD, Rand RW. Clinical applications of studies on stereotactically implanted electrodes in temporal-lobe epilepsy. *J Neurosurg* 1963; 20: 827–840.
- Dymond AM, Sweig JR, Crandall PH, Hanley J. Clinical application of an EEG radiotelemetry system. *Proc Rocky Mt Bioengineer Symp* 1971: 16–20.
- Binnie CD, Burr W, Stefan H. Epilepsy monitoring. In Binnie C, Cooper R, Maudgier F, et al (eds): *Clinical Neurophysiology* vol. 2. Amsterdam Elsevier, 2003: 650–668.
- Alarcon G. The role of video-EEG monitoring in epilepsy. In Alarcon G, Valentin A (eds): *Introduction to Epilepsy*. Cambridge University Press 2012: 281–284.
- Bouchet C, Cazaubieilh JB. De l'épilepsie considérée dans ses rapports avec l'aliénation mentale. *Arch Gen Med* 1825; 9: 510–542.
- Sommer W. Die Erkrankung des Ammonshorns als aetiologisches moment der epilepsie. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1880; 10: 631–675.
- Bratz E. Ammonshornbefunde der epileptischen. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1899; 31: 820–836.
- Gowers WR. Epilepsy and other chronic convulsive diseases. London: J. A. Churchill, 1881.
- Cavanagh JB, Meyer A. Aetiological aspects of Ammon's horn sclerosis associated with temporal lobe epilepsy. *Br Med J* 1956; 2(5006): 1403–1407.
- Falconer MA, Meyer A, Hill D, Mitchell W, Pond DA. Treatment of temporal-lobe epilepsy by temporal lobectomy; a survey of findings and results. *Lancet* 1955; 268: 827–835.
- Cavanagh JB, Meyer A. Aetiological aspects of Ammon's horn sclerosis associated with temporal lobe epilepsy. *Br Med J* 1956; 2(5006): 1403–1407.
- Taylor DC, Falconer MA, Bruton CJ, Corsellis JAN. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971; 34: 369–387.
- Gastaut H, Gastaut JL. Computerized transverse axial tomography in epilepsy. *Epilepsia* 1976; 17: 325–336.
- Duncan JS. Imaging and epilepsy. *Brain* 1997; 120: 339–377.
- Knake S, Triantafyllou C, Wald LL, Wiggins G, Kirk GP, Larsson PG, Stufflebeam SM, Foley MT, Shiraishi H, Dale AM, Halgren E, Grant PE. 3T phased array MRI improves the presurgical evaluation in focal epilepsies: a prospective study. *Neurology* 2005; 65(7): 1026–1031.

42. Wieshmann UC. Clinical application of neuroimaging in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(4): 466–470.
43. von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S, Kurthen M, Reuber M, Fernandez G, Elger CE. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 643–647.
44. McBride MC, Bronrtein KS, Bennett B, Erba G, Pilcher W, Berg MJ. Failure of standard magnetic resonance imaging in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1998; 55: 346–348.
45. Shorvon S, Duncan J, Koepp M, Sander J, Smith S, Walker M. Epilepsy and Related Disorders. In: Clarke C, Howard R, Rossor M, Shorvon S (eds). *Neurology A Queen Square Textbook*. Wiley-Blackwell 2009: 189–243.
46. Brazdil M, Vojtech Z. Semiinvasivni a invazivni video-EEG. In: Brazdil M, Hadač J, Marusič P (eds). *Farmakorezistentni epilepsie*. Triton 2004: 88–101.
47. Rosenow F, Luders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001; 124: 1683–1700.
48. Shorvon S. Introduction to Epilepsy Surgery and its Presurgical Assessment. In: Shorvon S, Perucca E, Fish D, Dodson E (eds). *The Treatment of Epilepsy*. Oxford: Blackwell Publishing 2004: 579–598.
49. Carreno M, Luders HO. The patient management conference. In: Luders H (ed). *Textbook of epilepsy surgery*. Informa UK Ltd, 2008: 911–920.
50. Vojvodić N. Analiza karakteristika periiktalnih vegetativnih znakova za lokalizaciju epileptogene zone kod epilepsija temporalnog reznja. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet, Beograd, 2012.
51. Polkey CE. Clinical outcome of epilepsy surgery. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 173–178.
52. McIntosh AM, Kalnins RM, Mitchell LA, Fabinyi GC, Briellmann RS, Berkovic SF. Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain* 2004; 127: 2018–2030.
53. Ribarić II, Nagulic M, Djurovic B. Surgical treatment of epilepsy: our experiences with 34 children. *Childs Nerv Syst* 1991; 7(7): 402–404.
54. Ribarić I, Sekulović N. Experience with orbital electrodes in the patients operated on for epilepsy-results of temporofrontal resections. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1989; 46: 21–24.
55. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345: 311–318.
56. Sperling MR, O'Connor MJ, Saykin AJ, Plummer C. Temporal lobectomy for refractory epilepsy. *JAMA* 1996; 276(6): 470–475.
57. Sokic DV, Bascarevic VL, Ristic AJ, Vojvodic NM, Parojcic A, Lavrnica S, Brajkovic L, Kovacevic MM, Jankovic SM, Djurovic B. Belgrade Epilepsy Surgery Program: Early Outcome of the First 35 Operated Patients. *Epilepsia* 2012; 53(Suppl. 5): 32–33.
58. Vojvodić N, Ristić A, Baščarević V, Janković S, Đurović B, Sokić D. Rani postoperativni ishod kod bolesnika sa farmakorezistentnom epilepsijom temporalnog reznja. VIII/XIV Kongres neurologa Srbije, Kopaonik, 29. septembar – 02. oktobar 2011, Zbornika radova, 2011: 112.
59. Jovanović G, Baščarević V, Ristić A, Parojčić A, Raičević S, Janković S, Vojvodić N, Kovačević M, Sokić D. Efikasnost i podnošljivost stimulacije n. vagusa u lečenju bolesnika sa epilepsijom. IX/XV Kongres neurologa Srbije, Beograd 14–16. novembar; Zbornik sažetaka 2013: 113.
60. Campos MG, Godoy J, Mesa MT, Torrealba G, Gejman R, Huete I. Temporal lobe epilepsy surgery with limited resources: results and economic considerations. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl 4): S18–21.
61. Rao MB, Radhakrishnan K. Is epilepsy surgery possible in countries with limited resources? *Epilepsia* 2000; 41(Suppl 4): S31–34.
62. Engel JJr. Why Is There Still Doubt to Cut It Out? *Epilepsy Curr* 2013; 13(5): 198–204.