

Прехируршка евалуација фармакорезистентних епилепсија

В. Башчаревић¹, М. Самарџић², Б. Ђуровић³, М. Мићовић⁴, Л. Расулић⁵, И. Цвркота⁶, И. Јовановић⁷, М. Нагулић⁸

Preoperative Evaluation of Pharmacoresistant Epilepsy

Vladimir Bašćarević, Miroslav Samardžić, Branko Đurović, Mirko Mićović, Lukas Rasulić, Irena Cvrkota, Igor Jovanović, Mirjana Nagulić

Сажетак: Хируршко лечење је најефикаснији метод лечења фармакорезистентних фокалних епилепсија. Успешан хируршки третман захтева пре свега пажљиву прехируршку евалуацију пацијената, која се састоји од мноштва неинвазивних и инвазивних метода.

Постоје три услова која треба да се испуне да би се операција епилепсије сматрала успешном: присуство фармакорезистентне епилепсије, несумњиви доказ да су сви епилептични напади генерисани у ограниченом делу мозга (фокус) и оправдана претпоставка да је могуће одстранити епилептогени фокус без изазивања додатног неуролошког дефицита.

Задатак прехируршке евалуације код болесника са епилепсијом је идентификација кандидата за хируршко лечење, одређивање епилептогене зоне и избор оптималне хируршке технике која са собом носи прихватљив ризик од компликација, уз добар проценат успешности након операције.

Кључне речи: фармакорезистентна епилепсија, хируршко лечење, преоперативна дијагностика.

Summary: Surgery is the best option (when feasible) for patients with pharmacoresistant focal epilepsy. Meticulous presurgical evaluation is essential in order to achieve successful surgical results.

The rationale for surgical management of pharmacoresistant focal epilepsies is to eliminate or significantly reduce the patient's propensity for spontaneous seizures by removing the epileptogenic focus. Candidates for resective epilepsy surgery should have verified intractable focal epilepsy in distinctive cerebral region with feasible surgical resection.

Main goals of presurgical evaluation are to determine proper candidates for surgical treatment define epileptogenic region and select optimal surgical technique with acceptable complication risk and good recovery after surgery.

Key words: refractory epilepsy, surgical treatment, preoperative diagnosis.

1 Mr sc. med. dr Владимир Ј. Башчаревић, асистент, Клиника за неурохирургију, Клинички центар Србије, Београд.

2 Prof. dr sc. med. Мирослав М. Самарџић, Клиника за неурохирургију, Клинички центар Србије, Београд.

3 Prof. dr sc. med. Бранко Ђуровић, Клиника за неурохирургију, Клинички центар Србије, Београд.

4 Mr sc. med. dr Мирко В. Мићовић, Клиника за неурохирургију, Клинички центар Србије, Београд.

5 Doc. dr sc. med. Лукас Г. Расулић, Клиника за неурохирургију, Клинички центар Србије, Београд.

6 Mr sc. med. dr Ирена С. Цвркота, Клиника за неурохирургију, Клинички центар Србије, Београд.

7 Dr sc. med. Игор Б. Јовановић, асистент, Клиника за неурохирургију, Клинички центар Србије, Београд.

8 Prof. dr sc. med. Мирјана А. Нагулић, Клиника за неурохирургију, Клинички центар Србије, Београд.

Увод

Епилепсија је хронична болест која захвата 0,5 до 1% укупне популације. Основна карактеристика епилепсије су спонтано понављани епилептички напади. Епилепсија ремети живот болесника на више начина. У периоду ван напада, болесници често пате од поремећаја соматског, неуролошког или психичког функционисања. На крају, терапијски поступак може да узрокује многобројне, понекад и веома озбиљне, компликације.

Од свих пацијената са епилепсијом, 60% имају неки облик фокалне епилепсије. Хируршки кандидати за неку од хируршких метода лечења епилепсије су 4,5% од свих пацијената који имају епилепсију, односно 0,03% целокупне популације. У Србији, од осам милиона становника, постоји 2.400 (0,03%) потенцијалних кандидата за хируршко лечење епилепсије. У зависности од врсте епилепсије и могућности комплетне ресекције епилептогене зоне, проценат излечења након операције креће се од 30 до 85%. Велики центри за хируршко лечење фармакорезистентних епилепсија имају проценат излечења од око 60%.

Смртност болесника са епилепсијом повећана је два до три пута у односу на особе исте старости које не пате од епилепсије и она је највећа код болесника са фармакорезистентном епилепсијом. Према критеријумима Светске здравствене организације, неспособност узрокована епилепсијом чини чак 1% неспособности узроковане било којом болести човека. Међу болестима мозга неспособност изазвана епилепсијом тек је за нијансу мања него неспособност изазвана депресијом, деменцијом или алкохолизмом, и компарабилна је са неспособношћу изазваном карциномом плућа и дојке. Лечење или надзирање здравља у свим сферама у којима епилепсија ремети живот (напади, дисфункција између напада, компликације лечења) пружа квалитетну помоћ болеснику.

Историјат

William MacEwen (1848–1924) и *Victor Horsley* (1857–1916), у Лондону, крајем девет-

наестог века, били су први који су локализовали и уклонили епилептогену лезију, коју су идентификовали преко симптоматогене зоне засноване на пионирском раду *John Hughlings Jackson*-а (1835–1911). Скалп електроенцефалографију (ЕЕГ) први је описао *Hans Berger*, 1929. године. Прву ресекцију слепоочног режња у лечењу епилепсије урадио је *Wilder Penfield*, 1936. године, док је прву ресекцију слепоочног режња вођену интраоперативним ЕЕГ-ом извео *Percival Bailey* (1892–1973) у Бостону 1947. године, заједно са неурофизиологом *Frederick Gibbs*-ом (1903–1992). Први електrokлинички мониторинг пацијената који болују од епилепсије, који подразумева симултану опсервацију клиничких дешавања, уз истовремено континуирано ЕЕГ снимање пацијента, обављено је у Монтреалу, 1940. године.

Медикаментно лечење

Лечење епилепсије подразумева сузбијање епилептичких напада, а најједноставнији поступак јесте примена антиепилептичких лекова. Болесници са тек постављеном дијагнозом болести, при оптималној примени свих савремених медикамената, имају шансу за дуготрајну потпуну контролу напада у 60 до 70%. Код 30 до 40% болесника напади се понављају упркос примени уобичајених доза стандардних лекова, било у монотерапији или у комбинацији више лекова. Код 10 до 20% болесника интензивна фармакотерапија, уз примену најновијих медикамената, примена вагусног нервног стимулатора или примена других модалитета лечења може битно да побољша контролу напада. Уколико се систематично испробају у разумном временском периоду раније непримењивани антиепилептички лекови, 1 до 2% од укупног броја болесника постиже контролу напада од барем годину дана, што, ипак, оправдава труд за увођењем нових антиепилептичких лекова.

Група од око 20% болесника код којих антиепилептички лекови немају чак ни симболично повољно дејство представља пацијенте са фармакорезистентном епилепсијом. Да ли

епилепсија реагује на лекове (првих 60% болесника) или је делимично (20% болесника) или потпуно фармакорезистентна (20% болесника), може да се утврди већ у првим годинама од постављања дијагнозе епилепсије, систематичном применом лекова првог избора у монотерапији или иницијалној битерапији.

Просек трајања нерегулисане (фармакорезистентне) епилепсије пре упућивања на преоперативну припрему је, чак и у већим епилептолошким центрима, више од десет година. Критеријум за фармакорезистентност јесте доказан неуспех у контроли напада при примени бар два адекватна антиепилептичка лека у адекватној дози и трајању. Овај је закључак могуће донети већ после једне до две године систематичног лечења, али обично прође више година или деценија пре него што се и болесник и лекар одлуче за разматрање оперативног лечења. Обично се као разлог наводи потреба да се испробају „сви“ постојећи медикаменти, у „свим могућим“ комбинацијама, док је прави разлог за овакво закашњење у препознавању особа који су кандидати за хируршко лечење, као и недовољна информисаност лекара о дOMETИМА хирургије епилепсије. Велики број болесника представља „лаке“ хируршке случајеве, који, уз компатибилност клиничке слике, интерикталног и икталног ЕЕГ налаза и семиологије напада, могу да се препознају налазом изоловане лезије у темпоралном режњу на МРИ снимку.

Време за операцију епилепсије јесте управо онда када се утврди да је фокална епилепсија фармакорезистентна. Хируршко лечење зато и представља оптималан начин лечења код већине болесника са фармакорезистентном фокалном епилепсијом, те се може рећи да је операција фокалне фармакорезистентне епилепсије терапија избора код ових пацијената. Ипак, на оперативно лечење се и даље гледа као на последњу могућност, и код већине болесника интервенција се, на жалост, никад не уради, док се код мањег броја болесника често непотребно и штетно одлаже више година или деценија.

КОРТИКАЛНЕ ЗОНЕ

1. Симптоматогена зона

Симптоматогена зона представља зону кортекса која (након што је активира епилептиформна активност) доводи до појаве симптома епилептичног напада, односно појаве икталних симптома. Она се дефинише пажљивом анализом симптома напада, односно икталне семиологије, било кроз аутоанамнестичке или хетероанамнестичке податке, а најбоље преко видео ЕЕГ снимка. Постоје многи иктални симптоми или знаци који имају локализациони или латерализациони значај. На пример, соматосензорна аура коју пацијент описује као трњење једног или два прста шаке на почетку напада, јасно локализује симптоматогену зону у пределу примарне сензорне зоне постцентралног гируса.

Важно је напоменути да често не постоји преклапање између симптоматогене и епилептогене зоне. Најбољи начин да се симптоматогена зона у мозгу одреди јесте директна кортикална електрична стимулација, јер је то еквивалент активацији кортекса епилептиформним пражњењем. Након електричне стимулације кортекса јасно се види да је највећа површина мозга без симптома након стимулације. Ово намеће закључак да и епилептични напад у тој регији не би произвео симптоме епилептичног напада све док се електрична активност не прошири на суседне елоквентне зоне. Зато се и најчешће иктални симптоми јављају као последица ширења електричног пражњења из епилептогене зоне у симптоматогену зону. Све ово треба имати на уму када се одређује епилептогена зона само пажљивом анализом икталних симптома.

Период од 1884. до 1935. године представља еру симптоматогене зоне, која је започела радовима *John Hughlings Jackson-a*, *William Macewen-a*, и *Victor Horsley-a*. Трајала је све док електроенцефалограм није ушао у рутинску примену, када је и напуштен овај концепт у одређивању места ресекције. Данашњи златни стандард у дефинисању симптоматогене зоне представља континуирани видео ЕЕГ мониторинг.

2. Иритативна зона

Иритативна зона дефинише се као део кортекса који доводи до појаве интерикталних, електрокортикографских шиљака или шиљак талас комплекса. Иритативну зону одређујемо ЕЕГ-ом (скалп електродама или инвазивним електродама) и магнето-енцефалографијом (МЕГ). Треба напоменути да изоловани, независни шиљци на интерикталном ЕЕГ-у не узрокују појаву епилептичког напада, без обзира да ли су у немој зони мозга или у пределу елоквентног кортекса. Да би се појавили симптоми епилепсије, односно да би настао епилептични напад, шиљци треба да доведи до појаве епилептиформне активности довољне јачине, која ће затим да проузрокује епилептични напад.

3. Зона настанка епилептичног напада

Зона настанка епилептичног напада представља део кортекса где почиње епилептички напад, те се, као таква, јасно детектује скалп електродама или дубоким инвазивним електродама. За разлику од иритативне зоне, која не генерише епилептични напад, зона настанка епилептичног напада може се одредити СПЕКТ-ом. Сматрало се да прецизно одређена зона настанка епилептичног напада може дати и прецизну локализацију епилептогене зоне, односно да се зона настанка епилептичног напада поклапа са епилептогеном зоном, али се то није потврдило. Неретко је епилептогена зона шири од зоне настанка епилептичног напада, те хируршко комплетно уклањање зоне настанка епилептичног напада не доводи до престанка епилептичних напада. Исто тако, некада је зона настанка епилептичних напада шири од епилептогене зоне, те чак и парцијално уклањање ове зоне доводи до комплетног уклањања епилептогене зоне, а самим тим и до престанка напада након операције.

Ера иритативне зоне и зоне настанка епилептичног напада је почела 1935. године рутинском применом ЕЕГ-а, и трајала је све до 1973. године. Први рад објављен у вези са применом електроенцефалографије припада

пиониру ове области, Хансу Бергеру, 1929. године, да би након неколико година ова метода била широко прихваћена. Тада су напуштени принципи симптоматогене зоне којима се до тада одређивало место хируршке ресекције у лечењу епилепсије.

Данашњи златни стандард у дефинисању иритативне зоне и зоне настанка епилептичног напада представља вишедневни континуирани дигитални видео-ЕЕГ мониторинг. Почетком 1990. године дигитална технологија је у потпуности заменила дотадашњи аналогни ЕЕГ. Постало је могуће мењане варијабли што је интерпретацију ЕЕГ-а енормно унапредило.

4. Епилептогена лезија

Епилептогена лезија представља радиографски доказану лезију која је узрок настанка епилептичних напада. Тако се у односу на постојање епилептогене лезије све епилепсије деле на лезионе и нелезионе епилепсије. Најбољи начин којом се епилептогена лезија приказује је МРИ снимак мозга. Ипак, код пацијената који болују од епилепсије нису све лезије виђене на МРИ снимку узрок епилептичних напада. Тако се након доказивања лезије МРИ снимком морају употребити и остале дијагностичке методе, (видео ЕЕГ мониторинг и семиологија напада), да би се потврдило да је радиографска лезија заиста узрок епилептичних напада. Понекада постоје мултипле блиске лезије, па се тек инвазивним ЕЕГ-ом може доказати која је узрок епилептичних напада. Такође се у таквим сјучајевима тек инвазивним ЕЕГ-ом може одредити и величина епилептогене зоне.

Однос између епилептогене лезије и епилептогене зоне сличан је као и претходно описан однос између зоне настанка епилептичног напада и епилептогене зоне. Уколико епилептогена лезија захвата већу површину мозга него епилептогена зона, онда и парцијална ресекција епилептогене лезије може довести до уклањања комплетне епилептогене зоне а, самим тим, и до престанка епилептичних напада. Исто тако, уколико је епилептогена лезија површински мања од епилептогене зоне,

онда ни комплетно уклањање епилептогене лезије неће довести до престанка епилептичних напада, јер није уклоњена комплетна епилептогена зона.

Многе лезије виђене на МРИ снимку нису епилептогене већ узрокују реакцију околног мозга који постаје епилептоген. Стога, уклањање само лезије неће довести до престанка епилептичних напада, уколико није уклоњено околно промењено možдано ткиво, које је, у ствари, епилептогена зона. Код многих епилептогенних лезија сама лезија представља само „врх леденог брега“ који се види на МРИ-у, док је епилептогена зона значајно већа и не види се на снимцима магнетске резонанце. Зато и није лако само на основу величине епилептогене лезије на МРИ-у одредити величину епилептогене зоне.

Постоје, ипак, неки примери из којих се могу произвести одређени закључци. Тако, добро ограничени тумори мозга и кавернозни ангиоми проузрокују појаву епилептичних напада само у оквиру мањег дела околног možданог паренхима. Уклањање лезије у тим случајевима, уз поштедну ресекцију мањег дела околног паренхима, доводи до престанка епилептичних напада. Са друге стране, кортикална дисплазија и пострауматске лезије захтевају значајно већу ресекцију око саме лезије да би се постигао престанак напада, јер је некада епилептогена зона око ових лезија неколико пута већа од саме лезије.

Ера епилептогене лезије почиње 1973. године појавом ЦТ-а, а унапређује се рутинском употребом магнетске резонанце почетком 1980-тих година, и траје све до данашњих дана са многобројним унапређењима.

5. Епилептогена зона

Епилептогена зона Представља зону кортекса који је неопходан у генерисању епилептичних напада! Она је теоретска категорија и представља површину мозга из које почињу епилептични напади. По дефиницији, уклањање или дисконекција епилептогене зоне неопходна је за престанак епилептичних напада. Основни циљ сваке прехируршке евалуације јесте

одређивање граница епилептогене зоне и извођење закључка о могућностима њене комплетне хируршке ресекције. Дефинисана је на основу свих дијагностичких поступака који су претходно примењени када је утврђивана граница четири претходно описане зоне. Постоји концепт епилептогене зоне који говори да не постоји само један регион одговоран за настаanak епилептичних напада, већ да постоји више повезаних региона који су заједно одговорни за настаanak епилепсије. Стога, епилептогена зона представља једну комплексну структуру састављену од одвојених пејсмејкера и међусобно повезаних путева који су есенцијални у настаанку епилепсије, односно икталне симптоматологије.

Епилептогена зона често обухвата актуелну и потенцијалну епилептогену зону. Актуелна епилептогена зона је она из које потичу епилептични напади. Из потенцијалне епилептогене зоне могу настати нови епилептични напади након успешног уклањања актуелне епилептогене зоне. Ово је често разлог неуспеха хируршке интервенције упркос комплетном уклањању актуелне епилептогене зоне.

6. Зона елоквентног кортекса

Елоквентни кортекс је повезан са одређеном функцијом, односно, он је неопходан за одређење кортикалне функције. Ресекција možданог кортекса не може без штете да се обави уколико је у њему лоцирана важна možдана функција („елоквентни кортекс“), попут моторике, говора или памћења. Један од циљева преоперативног испитивања јесте и утврђивање да се епилептогена зона не преклапа са елоквентним кортексом.

Хирургија епилепсије је елективна хирургија где је основни интерес уклањање комплетне епилептогене зоне. Овај циљ је ограничен само уколико се епилептогена зона поклапа са зоном елоквентног кортекса. У том случају би након уклањања епилептогене зоне дошло до оштећења елоквентног кортекса и неприхватљивог неуролошког дефицита након хируршке интервенције. Детектује се електричном стимулацијом кортекса, евоцираним по-

тенцијалима, функционалном магнетском резонанцом, PET-ом. Потенцијални неуролошки дефицит након хирургије епилепсије треба у најмању руку да буде предвиђен и договорен са пацијентом пре извођења операције. Инвазивни ЕЕГ мониторинг, у виду субдуралних електрода, најчешће је коришћена дијагностичка процедура за одређивање граница зоне почетка епилептичног напада и зоне елоквентног кортекса.

ОДРЕЂИВАЊЕ ЛОКАЛИЗАЦИЈЕ ЕПИЛЕПТОГЕНЕ ЗОНЕ

Када је зона мозга која генерише епилептичке нападе („епилептогена зона“) позната, лако се можемо одлучити да ли је ресекција епилептогене зоне могућа или није. Основни проблем је управо у томе да је изузетно тешко да се пре операције одреде границе епилептогене зоне. Због тога је суштина оперативног лечења болесника са фокалним епилепсијама у преоперативној локализацији епилептогене зоне! Епилептолошки центар који је оспособљен да обави овакву преоперативну дијагностику поставља индикацију за оперативним лечењем болесника.

ПРЕХИРУРШКО ИСПИТИВАЊЕ

Хирургија епилепсије је прихваћена као стандардни третман код селекционираних пацијената са фармакорезистентном фокалном епилепсијом. Успешан хируршки третман захтева пре свега пажљиву прехируршку евалуацију пацијената, која се састоји од мноштва неинвазивних и инвазивних метода. Задатак

прехируршке евалуације јесте идентификација кандидата за хирургију епилепсије, одређивање епилептогене зоне и избор оптималне хируршке технике која са собом носи прихватљив ризик од компликација, уз добар проценат успешности након операције.

Анамнестички подаци о карактеристикама напада, лична и породична анамнеза, генетске анализе, интериктални површни ЕЕГ, психолошко тестирање, психијатријски преглед и многа друга испитивања значајна су, пре свега, да би се утврдило да се заиста ради о епилепсији са фокалним типом епилептичких напада, што представља предуслов за започињање преоперативног испитивања.

На локацију епилептогене зоне и формирање хипотезе указују три параметара, чија подударност поуздано локализује епилептогену зону.

Подударност прва два (неинвазивна) параметра су у многим случајевима довољна за поуздану локализацију епилептогене зоне. Патолошка лезија виђена на МРИ снимку у једном региону и иктални површни видео-ЕЕГ који указује на исти регион, са значајном вероватноћом указују на место епилептогене лезије одакле се генерише епилептички напад. Помоћу ова два неинвазивна параметра формулише се хипотеза о локацији епилептогене зоне. Пракса је показала да је тачност хипотезе веома висока уколико МРИ и површни видео-ЕЕГ указују на локацију у медијалном темпоралном режњу (што је најчешћа појединачна локација). Уколико хипотеза указује да је локација епилептогене зоне у регионима ван медијалног темпоралног режња, углавном је потребно да се директно докаже да та локација заиста генерише нападе имплантацијом дубоких електрода.

Табела 1. Параметри који указују на локацију епилептогене зоне

1.	Постојање морфолошке патолошке лезије (виђене снимцима MRI, SPECT, PET,)
2.	Анализа видео записа епилептичког напада и синхронно снимљеног икталног ЕЕГ-а са површине главе (иктални површни видео-ЕЕГ)
3.	Употреба инвазивних електрода постављених на површину кортекса (иктални субдурални, дубоки-стереотаксични видео-ЕЕГ)

A. Иктална семиологија

Анализа семиологије напада снимљеног видео камером представља веома осетљив метод којим се покушава одредити приближна локализација епилептогене тоне. Основни проблем у поистовећивању места симптома/знака епилепсије и епилептогене зоне јесте у путу пропагације епилептичког надражаја. Знаци током епилептичког напада настају у такозваној икталној симптоматогеној зони, која представља прву зону мозга која продукује клиничке симптоме коју епилептиформна активност надражи при њеној пропагацији из епилептогене зоне ка другим регионима. Понекад иктална епилептогена зона може да буде близу, а понекад веома далеко од епилептогене зоне.

На пример, хипоталамички хамартоми могу да дају прве симптоме/знаке и од десног и левог темпоралног режња, као и од десног и левог фронталног режња. Стога, изоловано тумачење клиничке семиологије ради локализовања места генерисања напада, односно локализовања епилептогене зоне, може да доведе до погрешног закључка.

Подаци о клиничкој семиологији добијени видео анализом епилептичког напада драгоцени су јер постоји добра корелација појединих симптома са одређеним локацијама у доминантној или субдоминантној хемисфери. Иако је знање о корелацији клиничке семиологије напада и локализације зоне мозга која је одговорана за те знаке још увек у развоју и, стога, непотпуно, неки знаци током епилеп-

Табела 2. Латерализациони и локализациони знаци код болесника са медијалном темпоралном епилепсијом (So, 2006)

Знак	Локализација	Специфичност	Учесталост
Рана девијација главе	супротна хемисфера	80-90%	<70%
Једнострани дистонички положај екстремитета	супротна хемисфера	90-100%	35%
Једнострани аутоматизми руке	истострана хемисфера	>90%	35%
Спора присилна девијација главе и очију (верзија)	супротна хемисфера	>90%	35%
Аутоматизми уз очувану свест	десна хемисфера	100%	5%
Асиметрични тонички положај руку (знак 4)	супротна хемисфера од опружене руке	80%	70%
Иктална хемипареца	супротна хемисфера	100%	5%
Једнострано трептање	истострана хемисфера	83%	1,5%
Асиметрични завршетак сек.ГТК	супротна хемисфера од места последњег клонизма	80%	70%
Постиктална хемипареца	супротна хемипареца	100%	10-30%
Постиктално трљање носа	истострана хемисфера	80-90%	40-50%
Иктално повраћање	десна хемисфера	>90%	врло ретко
Иктални говор (разумљив)	недоминантна хемисфера	>80%	20%
Постиктална афазија	доминантна хемисфера	>80%	20%
Периктално пијење воде	недоминантни темпорални режањ	90-100%	<15%
Иктална потреба за мокрењем	недоминантни темпорални режањ	90-100%	врло ретко
Генитални аутоматизми	темпорални режањ	нема	3-11%
Постиктални кашаљ	темпорални режањ	60%	12%

тичког напада могу да укажу или на страну или на режањ из кога знак потиче. Ово је за сада највише изучено код епилепсија темпоралног режња и обухвата: 1) латерализоване моторне знаке, 2) аутоматизме, 3) говор, 4) аутономне симптоме и знаке и 5) постикталне знаке.

Остали делови мозга (фронтални, паријетални, окципитални, инсула, хипоталамус и други) такође дају специфичне знаке током напада, али њихов опис превазилази сврху овог текста.

Ипак, клиничка семиологија напада има посебан значај јер омогућава да се на основу знања о функционалној анатомији мозга формулише хипотеза о вероватној локацији икталне симптоматогене зоне. Са идејом да би лезија могла да буде у близини претпостављене зоне, МРИ снимци могу да се прегледају са много више пажње, са претпоставком да се уочи претходно непрепозната, а постојећа лезија.

Б. Видео ЕЕГ мониторинг

Видео ЕЕГ мониторинг Представља континуирано 96-часовно снимање пацијента видео камером, уз симултани скалп ЕЕГ снимак, који се касније пажљиво анализира. У циљу повећања броја напада у току мониторинга, укида се, или значајно смањује, антиепилептична терапија. На овај начин се добија већа шанса да се региструје семиологија напада, као и иктални ЕЕГ снимак.

Треба нагласити да интериктални ЕЕГ слабо корелира са локацијом епилептогене зоне. Само код 20% болесника регионалне интерикталне ЕЕГ промене потпуно се подударају са режњом у коме се налази епилептогена зона. Код 33% пацијената постоје билатерална независна интериктална пражњења, иако је епилептогена зона само у једној хемисфери. Латерализација је нешто поузданија, и код 40 до 70% болесника подударају се страна интерикталних епилептиформних пражњења и страна на којој је епилептогена зона.

Са друге стране, корелација икталног ЕЕГ-а са површине главе са местом епилеп-

тогене зоне много је боља. Карактеристика икталног ЕЕГ-а са површине главе је еволуција ЕЕГ промена током трајања напада и треба да укаже на место почетка и путеве пропагације икталне епилептиформне активности. Проблем је што је просторна резолуција ЕЕГ на површини главе мала, док многобројни артефакти, услед померања болесника током напада, често онемогућавају исправну интерпретацију налаза.

Код болесника са мезијалном темпоралном епилепсијом латерализациона вредност икталног ЕЕГ-а са површним електродама је одлична. Код око 80% болесника са мезијалном темпоралном епилепсијом на почетку напада региструје се латерализовано успорење активности („латерализована ритмичка тета активност“), што указује на страну епилептогене зоне у истом темпоралном режњу. Фокално постиктално успорење присутно је код око 70% болесника са мезијалном темпоралном епилепсијом и исправно латерализује епилептогену зону код преко 90% болесника. Еволуција икталног ЕЕГ-а код болесника са мезијалном темпоралном епилепсијом може исправно да латерализује место епилептогене зоне чак код око 80% болесника.

Методом икталне видео-ЕЕГ телеметрије са површине главе добијају се подаци о семиологији напада и карактеристике икталног ЕЕГ-а, што у највећем броју случајева успешно латерализује и локализује епилептогену зону у региону медијалног темпоралног режња. За остале локације често је неопходна имплантација дубоких електрода.

Индикација за имплантацијом дубоких електрода постоји скоро увек када хипотеза о локацији епилептогене зоне обухвата регионе ван медијалног темпоралног режња. Исто тако и у случајевима када се на снимцима мозга не види „лезија“, или она не корелира са видео-ЕЕГ карактеристикама напада регистрованог помоћу површних електрода.

Основни разлог за имплантацију електрода је потреба да се зона која треба да се uklони смањи на најмању могућу. И без имплантираних електрода било би могуће да се епилептогена зона одстрани, али би величина ресекције била најчешће неразумно велика.

Додатни разлог јесте могућност стимулације кортекса ради утврђивања преклапања функционално важног („елоквентног“) кортекса са епилептогеном зоном. Уколико је површина мозга преко које су постављене електроде правилно одабрана, иктална пражњења поуздано локализују епилептогену зону и поуздано разликују „елоквентни“ кортекс, што омогућује најбезбеднију могућу ресекцију епилептогеног ткива из мозга уз минимални морбидитет. Постављање дубоких електрода представља инвазивни поступак који захтева краниотомију, а потом дуготрајно регистровање ЕЕГ-а, након чега следи нова операција уклањања електрода и епилептогене зоне, уколико је одређена.

В. Магнетска резонанца – МРИ

Обично је то апарат јачине 1,5 Т, где се преглед врши по протоколу за епилепсију. Ово подразумева аксијалне снимке на сваких 6мм, паралелне са уздужном осовином хипокампуса, што је угао различит од обичног МРИ-а мозга где је угао снимања паралелан орбито-металној линији. На овако постављену осовину аксијалних снимака снимају се коронарни пресеци на 3мм, под правим углом у односу на уздужну осовину хипокампуса. На тај начин се добија одлична визуализација главе, тела и репа хипокампуса.

Уколико утврдимо да постоји макроскопска патолошка лезија у мозгу која захвата и кортекс, то представља добар основ да формулишемо хипотезу о локализацији епилептогене зоне. Уколико постоји морфолошка лезија кортекса, врло је вероватно да се управо у њеној околини налази епилептогена зона. Зато је први корак у локализацији епилептогене зоне тражење патолошке лезије на снимцима мозга.

Најпрецизнији снимак мозга који може да укаже на постојање морфолошке лезије даје магнетска резонанца (МРИ). Снимак се ради на МРИ апарату, снаге најмање 1,5 Т, који омогућују да се за разумно кратко време прегледају сви болесници који су у најширем смислу кандидати за оперативно лечење. Оваквим, иницијалним снимком, већина болесника

са крупнијим солитарним патолошким лезијама (као што су хипокампадна склероза, тумори, AV малформације, постинфарктне псевдоцисте, глиозе, фокалне атрофије и сл.) могу да се издвоје. У случајевима где иницијални МРИ мозга не показује јасно патолошку лезију, а семиологија напада снажно указује на део мозга који на иницијалном МРИ снимку делује „нормално“, индикуван је МРИ снимак на апарату снаге најмање 3 Т, са тањим пресецима, у више секвенција, посебним нагибом прегледа. Овакав МРИ боље приказује кортикалне дисплазије, фокалне глиозе и атрофије, мање ембрионалне туморе, фокални енцефалитис, хамартоме итд.

Налаз солитарне морфолошке лезије код болесника са фокалном епилепсијом са великом вероватноћом подржава хипотезу да се у њеној околини налази епилептогена зона која генерише епилептичке нападе. Дакле, ова хипотеза представља основ индикације за операцију епилептогене зоне са патолошком лезијом виђеном на МРИ снимку (операција „лезијске“ епилепсије), уколико и видео-ЕЕГ анализа буде сагласна са овом локацијом. Успех овако припремљене операције у темпоралном режњу је 60 до 70%.

Проблем наступа уколико је технички квалитетан МРИ налаз нормалан, тј. када не постоји морфолошка лезија на снимку. У таквом случају преоперативно испитивање се наставља са циљем да би се евентуално извршила операција „нелезијске“ фокалне епилепсије. Испитивање ових болесника много је компликованије, а упркос томе, успех операције је слаб: мање од 20 до 30% болесника постигну дужу контролу напада после операције.

Путоказ ка локацији епилептогене зоне у овом случају тражи се у преосталим методама који сликају мозак. Суперпозиција икталног на интриктални SPECT (тзв. SISCOM) може да укаже на фокалну зону хиперперфузије, али многи технички моменти смањују вредност овој методи. PET може да покаже фокалну зону сниженог метаболизма, али се резолуција снимка мери у кубним сантиметрима (у поређењу са милиметрима на МРИ снимцима). Постоји метода поређења конкретного МРИ на-

лаза болесника са фокалном епилепсијом са просечном МРИ грађом мозга код здравих добровољаца. Уколико је одступање конкретног болесника веће од неке вредности, веома је вероватно да је зона која одступа од просека патолошка.

Ове методе дају индиректне податке о локализацији и омогућују само формулисање хипотезе о потенцијалном (релативно пространом) делу мозга у који треба имплантирати субдуралне и стереотаксичне електроде. Уколико се у имплантираним електродама понављано региструје фокална зона у којој започиње иктална епилептиформна активност, онда је вероватно да је у том региону епилептогена зона. Као што је речено, успех операције код овако локализоване “нелезијске” епилептогене зоне постиже се код мање од 30% болесника.

ХИРУРШКО ЛЕЧЕЊЕ

Хируршко лечење епилепсије је најефикаснији метод лечења фармакорезистентних фокалних епилепсија. Иако се у томе сви слажу, чудно звучи да постоји само један рандомизован рад класе I који пореди ефикасност медикаментног и хируршког лечења (*Wiebe, 2001.*). У јединој рандомизованој студији, 80 болесника, после свеобухватног испитивања и постављања индикација за хируршким лечењем, рандомизовано је или да буду одмах оперисани или да годину дана буду лечени најбољим могућим медикаментима. У Канади, где је испитивање рађено, на операцију епилепсије после постављања дијагнозе чека се годину дана, за које време се болесници, иначе, лече антиепилептицима. Рандомизовано поређење „најбољег“ фармаколошког и стандардног хируршког лечења фармакорезистентне темпоралне епилепсије показало је да са оптималном применом антиепилептичких лекова само 8% болесника оствари једногодишњу ремисију, док са операцијом исто оствари 58% фармакорезистентних болесника.

У мета анализи нерандомизованих студија, показано је да је после пет година праћења 44% оперисаних (темпоралне и екстратемпо-

ралне ресекције) без напада, док је само 4,3% медикаментно лечених болесника и даље у ремисији. У време док су се индикације за оперативно лечење постављале без снимања мозга магнетском резонанцом, резултати су били лошији него данас. Ремисија епилепсије постигнута је код 56% (од 2.336) болесника са фармакорезистентном темпоралном епилепсијом код којих је урађена предња темпорална лобектомија пре 1986. године (МРИ није рађен преоперативно) и 68% (од 3.579) болесника оперисаних после 1986. године, када је МРИ уведен у рутинску преоперативну евалуацију.

Шанса да болесник са фокалном епилепсијом уђе у ремисију 4,26 пута је већа уколико се болесник оперише него уколико се лечи медикаментима. Такође, шанса да се после успостављене ремисије од бар две године код болесника искључе лекови, а да се напади не врате током следеће две године, 4,6 пута је већа после успешне операције у поређењу са успешним медикаментним лечењем.

Успешна операција фокалне фармакорезистентне епилепсије нуди потпуну контролу епилептичких напада код око 40 до 60% оперисаних болесника, што битно поправља квалитет живота и спречава смртни исход оперисаних у поређењу са неоперисаним болесницима са фармакорезистентном епилепсијом.

Код већине болесника и после операције је неопходно да се настави са применом антиепилептичких лекова. У многим случајевима, чак и делимична ексцизија епилептогеног кортекса омогућава да раније фармакорезистентна епилепсија постане сензитивна на лекове. Овим се постиже да се епилепсија, која је раније била неконтролисана, сада дуготрајно држи под контролом наставком оптималне дуготрајне медикаментне терапије. Дакле, уколико операција епилепсије не доведе до престанка епилептичких напада, потребно је да се код болесника поново покуша са применом стандардних, нових и/или експерименталних лекова, или стимулацијом вагусног нерва, са вероватноћом од барем 5 до 10% да ће са том терапијом постићи дуготрајну пуну контролу напада.

Болесници са фармакорезистентном фокалном епилепсијом кандидати су за оперативну

ресекцију дела мозга који генерише епилептичке нападе. Клиничка слика фокалних епилепсија може да буде врло различита, али оно што недвосмислено указује на фокалност фармакорезистентне епилепсије јесте присуство стереотипне ауре на почетку епилептичког напада. Оваквих болесника је барем три одсто од укупног броја болесника са епилепсијом, што би за популацију Србије износило око 1.500 болесника.

Постоје три услова која треба да се испуне да би се операција епилепсије сматрала успешном:

1. фармакорезистентна епилепсија;
2. доказ да се сви напади болесника генеришу у ограниченом делу мозга (фокус);
3. постојање разумног доказа да је могуће да се епилептогени фокус одстрани без изазивања додатног неуролошког дефицита.

ВРСТЕ ХИРУРШКОГ ЛЕЧЕЊА

Основна сврха операције епилепсије јесте ресекција дела мозга у коме се генеришу епилептички напади. Део мозга који треба да се одстрани представља епилептогену зону. Постоје две врсте епилептогених зона:

1. епилептогена зона са патолошком лезијом виђеном на МРИ снимку;
2. епилептогена зона у наизглед нормалном мозгу (нормални МРИ и остали прегледи).

На основу тога, могу да се разликују два основна типа операција:

1. Код првог типа ресекција обухвата патолошку лезију и довољно велику околну зону мозга за које се сумња да узрокују епилепсију, (операција „лезијске“ епилепсије).
2. Други тип представља ресекцију наизглед нормалног дела мозга за који се мисли да генерише епилептичке нападе, са искључивим циљем да се постигне контрола епилептичких напада. Операција епилепсије се, у овом случају, изводи у делу мозга у коме се не види патолошка лезија применом било које данас расположиве дијагностичке методе („нелезијска“ епилепсија).

Постоји већи број хируршких техника за операцију епилептогене зоне. Могу да се поделе на радикалне и палијативне, ресективне и функционалне, али ниједна класификација не доприноси бољем сагледавању самог домета интервенције. Најједноставнија је подела према локализацији интервенције на темпоралне и екстратемпоралне интервенције. У темпоралном режњу могу да се ураде селективна амигдало-хипокампектомија и ресекција темпоралног режња у различитом степену. Екстратемпорално могу да се ураде било делимична ресекција кортекса, што се означава као топектомија, или се врши одстрањење целог режња, што се означава као фронтална, паријетална или окципитална лобектомија. У случају Расмусеновог енцефалитиса, функционална хемисферектомија је хируршка метода избора која може да смањи тежину и учесталост напада. Мултипла субпијална трансекција се примењује код епилептогене лезије лоциране у пределу елоквентног кортекса. Изводи се перпендикуларним убодима и инцизијама кортекса, са циљем да се разоре асоцијативна влакна која локално спајају ову зону са путевима пропагације напада. Код фокалних напада са широко распрострањеном епилептогеном зоном може да се покуша са секцијом корпуса калозума, са идејом да се спречи генерализација напада, уз заостајање фокалних напада који могу у мањој мери да ремете живот болесника. На крају, могуће је комбиновати поједине од наведених техника, уколико се процени да то може да донесе корист болеснику. У развоју су и нове методе, попут фокусираног зрачења гама зрацима („гама“ нож) и разне стимулационе технике.

ИСХОД ОПЕРАТИВНОГ ЛЕЧЕЊА

Оперативно лечење има за циљ да доведе до дугорочне контроле епилепсије. Већина објављених радова наводи проценат успеха после две године од операције, али је анализа после дужег праћења показала да епилепсија рецидивира код одређеног броја оперисаних болесника. Ради уједначења процене постоперативног успеха највише се користи скала са четири класе исхода (Engel).

Табела 3. Врсте исхода операције епилепсије (Engel J Jr, 1996)

Исход класе 1 (Engel 1)	Престанак свих напада
	Ретка појава благих аура
Исход класе 2 (Engel 2)	Ретки тешки напади
Исход класе 3 (Engel 3)	Значајно побољшање ранијег стања
Исход класе 4 (Engel 4)	Без значајног побољшања ранијег стања

Краткорочно посматрано (током две године после операције) 70% болесника са ресекцијом у темпоралном и 55% у екстратемпоралном режњу улази у ремисију. После десет година, око 40 до 55% болесника заостаје у пуној ремисији после ресекције у темпоралном режњу.

Болесници који су имали солитарне и јасно ограничене лезије имали су бољу прогнозу у поређењу са болесницима са лошије дефини-

саним („дифузним“) лезијама. Са друге стране, болесници са преоперативно секундарно генерализованим тоничко-клоничким епилептичким нападима имали су лошију прогнозу. Болесници који су две године после операције били без напада, имали су шансу од 75% да буду без напада и после десет година (тј. три четвртине болесника без напада после две године биће без напада и после десет година).

Литература

- Callaghan BC, Anand K, Hesdorffer D, Hauser WA, French JA: Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. *Ann Neurol* 2007; 62: 382–389.
- Detre JA: fMRI: applications in epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45 Suppl 4: 26–31.
- Ebersole JS, Pacia SV: Localization of temporal lobe foci by ictal EEG patterns. *Epilepsia* 1996; 37: 386–399.
- Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol* 2004; 3: 663–672.
- Engel J Jr: Surgery for seizures. *N Engl J Med* 1996; 334: 647–652.
- Engel J Jr, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, Gummit R, Zahn C, Westbrook E, Enos B: Practice Parameter: Temporal Lobe and Localized Neocortical Resections for Epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44: 741–751.
- Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr: Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005: 470–472.
- Fountas KN, Smith JR: Subdural electrode-associated complications: a 20-year experience. *Stereotact Funct Neurosurg* 2007; 85: 264–272.
- Hauser WA, Hersdorffer DH: *Epilepsy: frequency, causes, and consequences*. New York: Demos Press, 1990.
- Kwan P, Brodie MJ: Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314–319.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, Moshe SL, Perucca E, Wiebe S, French J: Definition of drug resistant epilepsy. Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.
- Lassonde M, Sauerwein HC, Gallagher A, Thériault M, Lepore F: Neuropsychology: traditional and new methods of investigation. *Epilepsia* 2006; 47 Suppl 2: 9–13.
- 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.
- Najm IM, Bingaman WE, Lüders HO: The use of subdural grids in the management of focal malformations due to abnormal cortical development. *Neurosurg Clin N Am* 2002; 13: 87–92.
- Olivier A: Transcortical selective amygdalohippocampectomy in temporal lobe epilepsy. *Can J Neurol Sci*. 2000; 27 Suppl 1: S68–S76
- Palmini A: Medical and surgical strategies for epilepsy care in developing countries. *Epilepsia*. 2000; 41 Suppl 4: S10–17
- Polkey CE: Clinical outcome of epilepsy surgery. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 173–178.
- Ryvlin P: Beyond Pharmacotherapy: Surgical Management. *Epilepsia* 2003; 44(Suppl. 5): 23–28.

19. Sakas DE, Panourias IG, Singounas E, Simpson BA: Neurosurgery for psychiatric disorders: from the excision of brain tissue to the chronic electrical stimulation of neural networks. *Acta Neurochir Suppl.* 2007; 97: 365–374.
20. Schmidt D, Stavem K: Long-term seizure outcome of surgery versus no surgery for drug-resistant partial epilepsy: A review of controlled studies. *Epilepsia* 2009; 50: 1301–1309.
21. Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG, Sperling MR, Bazil CW, Shinnar S, Langfitt JT, Walczak TS, Pacia SV: The Multicenter Study of Epilepsy Surgery. Predicting long-term seizure outcome after resective epilepsy surgery The Multicenter Study. *Neurology* 2005; 65: 912–918.
22. 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.
23. 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.
24. Yasargil MG, Ture U, Yasargil DC: Impact of temporal lobe surgery. *J Neurosurg.* 2004; 101: 725–738.